

УДК 616.12+616.921.5-036.21

DOI: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2020.2.517>**Л.О. Ткаченко**^{1, 2}, **О.А. Єпанчинцева**^{1, 2}, **Б.М. Тодуров**^{1, 2}¹ ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ² Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Потенційні впливи коронавірусів на серцево-судинну систему в умовах пандемії COVID-19

Пандемія нової коронавірусної інфекції COVID-19 охопила більше 180 країн світу. Значна частина пацієнтів мають серцево-судинні захворювання та/або серцеві фактори ризику. Обговорюється патогенез дії вірусу на організм, клінічні вияви захворювання, особливості перебігу інфекції в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Складними стали питання маршрутизації, хірургічного і терапевтичного лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, особливо невідкладними станами (гострим інфарктом міокарда, декомпенсацією серцевої недостатності на тлі клапанної патології серця). Наразі бракує чітких алгоритмів, і рекомендації щодо лікування таких пацієнтів в умовах пандемії відрізняються в різних країнах. Багато невирішених питань щодо побічної дії лікарських засобів, які застосовуються для лікування коронавірусної інфекції, на серцево-судинну систему, а також їх взаємодії із загальноприйнятими препаратами в таких пацієнтів, особливо препаратами, які впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. В огляді відображено основні тенденції загального підходу в розумінні організаційних і лікувальних процедур під час надання допомоги хворим із серцево-судинними захворюваннями в період пандемії COVID-19.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, пандемія COVID-19.

Посилання: Ткаченко Л.О., Єпанчинцева О.А., Тодуров Б.М. Потенційні впливи коронавірусів на серцево-судинну систему в умовах пандемії COVID-19 // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія.– 2020.– № 2.– С. 5–17.

To cite this article: Tkachenko LO, Yepanchintseva OA, Todurov BM. Potential impact of coronaviruses upon cardiovascular system under COVID-19 pandemic. *Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*. 2020;2(29):5-17 (in Ukr.).

Гострий респіраторний синдром, спричинений коронавірусом 2 (SARS-CoV-2), який викликає коронавірусну хворобу 2019 (COVID-19), досяг рівня пандемії [26]. Спробуємо розглянути, що відомо про коронавіруси з акцентом на COVID-19, а також про їх вплив на серцево-судинну систему.

Відомо, що коронавірусна хвороба 2019 може викликати вірусну пневмонію з додатковими позалегеневими виявами та ускладненнями [17]. Значна частка пацієнтів мають основні серцево-судинні захворювання (ССЗ) та/або серцеві фактори ризику. Факторами, пов'язаними зі

смертністю, є чоловіча стать, похилий вік та наявність супутніх захворювань, включаючи артеріальну гіпертензію (АГ), цукровий діабет (ЦД), ішемічну хворобу серця (ІХС) та цереброваскулярні захворювання, злякисні новоутворення [14]. Гостра серцева недостатність (СН), що супроводжується підвищеним рівнем тропоніну з високою чутливістю, як правило, спостерігається у важких випадках і тісно корелює зі смертністю. Виникнення гострого респіраторного дистрес-синдрому також асоціюється з підвищеною смертністю [36]. Коронавірусна хвороба 2019 призводить до виникнення запаль-

Ткаченко Лілія Олександрівна, к. мед. н., доцент кафедри функціональної діагностики НМАПО імені П.Л. Шупика, лікар-кардіолог ДУ «Інститут серця МОЗ України»
E-mail: tkachlil2211@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 4 червня 2020 р.

ного процесу, який може супроводжуватися запаленням судин, міокардитом та серцевою аритмією. Докладаються великі зусилля для пошуку ефективних вакцин та противірусних препаратів проти SARS-CoV-2. Водночас перебіг ССЗ слід ретельно контролювати відповідно до загальноприйнятих рекомендацій, які ґрунтуються на принципах доказової медицини.

Коронавіруси (CoVs) – це одноланцюгові віруси РНК, здатні до швидкої мутації та рекомбінації. Відомо, що коронавіруси викликають респіраторні або кишкові інфекції в людей і тварин [25]. Гострі респіраторні інфекції, включаючи грип, респіраторні вірусні інфекції та бактеріальні пневмонії, є загальновідомими причинами виникнення ССЗ [31], водночас їх наявність до виникнення інфекційного процесу може збільшити захворюваність і тяжкість інфекційного захворювання. Поява важкого гострого респіраторного синдрому коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), який викликає коронавірусну хворобу 2019 (COVID-19), швидко переросла в пандемію, і велика частка уражених хворих, за результатами повідомлень, мають фонове захворювання серцево-судинної системи [48]. Наші знання про COVID-19 все ще неповні, але швидко розвиваються, і в цьому огляді обговоримо попередні дані про спалахи гострої респіраторної вірусної інфекції та респіраторного синдрому на Близькому Сході (MERS), а також сезонного грипу, щоб отримати подальше розуміння впливу коронавірусів на серцево-судинну систему, що має важливе значення для надання всебічної медичної допомоги пацієнтам із ССЗ.

Коронавіруси названі за короноподібні шипи на їх поверхні, вони належать до підсімейства Coronavirinae, які далі класифікуються на чотири групи: α , β , γ і δ , з яких α і β , як відомо, викликають зараження в людини. Коронавіруси містять 4 основних структурних білки: шип (S) білок (який опосередковує приєднання до рецептора-господаря та подальше злиття вірусу з клітинною мембраною), нуклеокапсидний (N) білок, мембранний (M) білок та білок оболонки (E) [46].

Перший людський CoV (HCoV) був ідентифікований у середині 1960-х років у культурах органів трахеї людини в ембріонах, і до 2003 р. було визнано лише два види HCoV – HCoV-229E та HCoV-OC43. На цей час відомо, що 7 різних штамів CoV заражають людей, включаючи HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 та HCoV-NKU1, які, як правило, викликають легкі форми інфекції [9]. Існує також коронавірус гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV), коронавірус дихальних шляхів Близького Сходу

(MERS-CoV) та нещодавно ідентифікований SARS-CoV-2, які можуть спричинити смертельну респіраторну інфекцію в людини [8].

Чотири типи HCoV, включаючи HCoV-229E (α -CoV), HCoV-NL63 (α -CoV), HCoV-OC43 (β -CoV) та HCoV-NKU1 (β -CoV), є ендемічними для людини і, зазвичай, викликають легкі респіраторні інфекції, на які припадає від 15 до 30 % звичайних застудних захворювань [31]. Зараження цими HCoV, зазвичай, викликають легкі інфекції верхніх дихальних шляхів у молодих людей, але можуть призвести до госпіталізації в пацієнтів похилого віку із фоновими серцевими та легеневиими захворюваннями [43]. Як правило, ендемічні коронавіруси рееструють у невеликій частки пацієнтів, госпіталізованих з приводу гострих респіраторних захворювань [31].

Спалах SARS-CoV розпочався в листопаді 2002 р. і, швидше за все, був пов'язаний із зоонотичною подією на ринках диких тварин у Китаї. SARS-CoV передається, головним чином, від близького контакту між людьми, через дихальні краплі, з інкубаційним періодом від 2 до 11 днів після контакту [8]. SARS-CoV може потрапляти в навколишнє середовище та передаватися з навколишнього середовища до рук пацієнтів і медичних працівників. Передання інфекції може бути полегшено через контакт з носом, очима або ротом. Здатність інфікованого пацієнта передавати вірус іншим особам оцінюється за допомогою R_0 (тобто, R нуль: основний репродукційний номер). Орієнтовно R_0 для SARS-CoV становить приблизно 3, а це означає, що кожна людина із SARS-CoV заразить 3 інших осіб у сприятливих для того умовах [46].

У 2003 р. у 29 країнах світу, загалом у 8096 людей, було діагностовано тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV), 774 з них померли (близько 10 %). У США було зафіксовано 19 летальних випадків SARS-CoV, підтверджених у 8 лабораторіях. Глобальна епідемія SARS-CoV коштувала світові близько 40 млрд доларів протягом 6 міс. На цей час не існує вакцини або специфічного противірусного препарату проти SARS-CoV [8]. Тому лікування SARS-CoV передбачає підтримувальну терапію та використання антимікробних препаратів широкого спектра дії для лікування вторинної бактеріальної інфекції. Похилий вік (особливо понад 60 років), основні супутні захворювання (такі як ЦД, ІХС, АГ, злоякісні пухлини та хронічна обструктивна хвороба легень) та недостатність лактатної дегідрогенази при інфікуванні були незалежними прогностичними факторами смерті від SARS-CoV. Слід зазначити, що під час спалаху SARS-CoV не спостерігалось значного

зростання захворюваності або смертності серед немовлят та дітей.

SARS-CoV також може призвести до серцево-судинних ускладнень, хоча більшість даних були поодинокими за відсутності систематичних досліджень. Зазначалося, що гострий коронарний синдром (ГКС) та інфаркт міокарда (ІМ) виникали після SARS-CoV. В невеликому дослідженні 75 пацієнтів, госпіталізованих із SARS-CoV, гострий ІМ став причиною смерті у 2 із 5 смертельних випадків [9]. За результатами дослідження причин смерті 8 пацієнтів із Сінгапуру, які померли від SARS-CoV, 4 пацієнти мали легеневу тромбоемболію, 3 пацієнти – тромбоз глибоких вен. У одного пацієнта був субендокардіальний ІМ з оклюзійною ІХС (діагностований під час інфекції). У одного пацієнта були вегетації розміром 5–12 мм на мітральному, трикуспідальному та аортальному клапанах, а також ембологенні інфаркти нирок, селезінки та мозку. Наявність легеневої емболії та тромбозу глибоких вен, гострий ІМ становлять великий клінічний інтерес, але таке обмежене дослідження не дозволяє зробити висновки [19].

Епідемія MERS-CoV (респіраторний синдром Близького Сходу) виникла в Саудівській Аравії в червні 2012 р. Вірус передався від заражених верблюдів, як проміжного господаря, людям через тісний контакт [5]. Вважається, що в далекому минулому MERS-CoV, можливо, зародився у кажанів і був перенесений на верблюдів. Близькосхідний респіраторний синдром CoV належить до групи β -CoV, який використовує серинову пептидазу, дипептидилпептидазу 4, як рецептор для входу в клітину господаря [5]. Близькосхідний респіраторний синдром CoV поширюється від респіраторних виділень інфікованої людини на інших шляхом тісного контакту з інкубаційним періодом від 2 до 13 діб. Крім того, він може потрапляти в навколишнє середовище і звідти передаватися на руки, що потім може спричинити зараження через контакт з носом, очима або ротом.

Станом на 30 листопада 2019 р. повідомлено про 2494 лабораторно підтвержені випадки інфекції MERS-CoV, які закінчилися у 858 пацієнтів смертю (летальність 34,4 %) у 26 країнах, з більшістю випадків у Саудівській Аравії. Згідно з отриманими даними, R0 спалахів MERS-CoV у Саудівській Аравії та Південній Кореї становили від 2 до 5, а це означає, що кожна людина, яка має MERS-CoV, здатна заразити від 2 до 5 інших людей при сприятливих обставинах [5]. Клінічними факторами ризику смертності при MERS-CoV були старший вік, чоловіча стать та супутня патологія, включаючи ЦД, ССЗ, хро-

нічні захворювання нирок, респіраторні захворювання, АГ та злякисні новоутворення. Аналіз 637 пацієнтів з MERS-CoV показав, що у 30 % випадків були ССЗ, у 50 % – АГ, у 50 % – ЦД, у 16 % – ожиріння [6].

31 грудня 2019 р. кілька місцевих закладів охорони здоров'я повідомили про скупчення пневмоній невідомої етіології, які були епідеміологічно пов'язані з великим ринком морепродуктів та живих тварин в Ухані, провінції Хубей, Китай. 9 січня 2020 р. новий коронавірус, SARS-CoV-2, спочатку названий 2019-nCoV, був офіційно ідентифікований як причина спалаху вірусної пневмонії. Це вірусне захворювання на пневмонію отримало назву COVID-19 [27, 45]. Тяжкий гострий респіраторний синдром CoV-2 належить до групи β -CoV, яка має 89 % нуклеотидну ідентичність з кажаном, подібним до BPBC-CoVZXC21, і 82 % з SARS-CoV людини, й аналогічно до SARS-CoV, використовує ангіотензинперетворювальний фермент 2 (АПФ-2) як рецептор для проникнення в клітину хазяїна. SARS-CoV-2 генетично менше схожий на MERS-CoV (близько 50 % ідентичності нуклеотидів). Інфекція SARS-CoV-2 викликає тяжку респіраторну хворобу з багатьма епідеміологічними, клінічними, рентгенологічними та лабораторними ознаками, подібними до інфекції SARS-CoV у 2003 р. SARS-CoV-2 передається від людини до людини через тісний контакт, через дихальні краплі, із середнім періодом інкубації 5,2 доби. Згідно з іншими дослідженнями, інкубаційний період становить до 14 днів (коливається від 2 до 14 днів) [35, 38].

Існує певна підозра щодо можливого фекально-орального шляху передання для SARS-CoV-2, оскільки в пацієнтів часто виникала діарея, а РНК SARS-CoV виявлялася у фекаліях хворих. Про шлунково-кишкові симптоми (діарея, біль у животі та блювота) повідомлялося у 2–10 % пацієнтів із COVID-19 та у звіті від березня 2020 р. про американського пацієнта, у якого дослідження фекалій дало позитивний тест на SARS-CoV-2 [49].

Станом на 23 травня 2020 р. в усьому світі зафіксовано 5 210 096 підтверджених випадків COVID-19, зафіксовано 338 145 випадків смерті. За оцінками, R0 SARS-CoV-2 становить від 2 до 3, це означає, що кожна людина, яка має інфекцію SARS-CoV-2, здатна заразити від 2 до 3 інших людей у сприятливих умовах. Для порівняння, середній R0 для сезонного грипу становить близько 1,3.

Накопичення інформації постійно змінює картину стосовно COVID-19. Попередні дані свідчать про те, що порівняно з вірусом грипу,

SARS-CoV-2 втричі більш заразний і його широко розповсюджують не тільки безсимптомні носії інфекції (25 %), а й інфіковані протягом 48 год до появи симптомів [19]. Щойно з'явилися дані, що 4/5 випадків інфікування безсимптомні.

Інфекція SARS-CoV-2 уражає головним чином дорослих, менше випадків повідомляється у дітей віком від 15 років. Станом на травень 2020 р. рівень летальності становить близько 5,5 %. Загальний рівень летальності залежить від території поширення, інтенсивності передачі та карантинних заходів. Загальнонаціональний рівень летальності в Китаї становив близько 5,52 % (5,8 % в Ухані; 0,7 % в інших районах Китаю). Загальний рівень летальності був вищим на ранніх стадіях спалаху і з часом знизився (до 0,7 % для пацієнтів із виникненням симптомів після 1 лютого 2020 р.), що, можливо, може бути пов'язано з еволюцією рівня карантинних заходів [27]. Слід зазначити, що через наявність недіагностованих, безсимптомних або легких форм хвороби цей показник дуже варіює.

Чому в різних країнах така різна летальність від COVID-19 і яка «справжня»? Летальність – це case fatality rate, тобто відсоток померлих від загальної кількості хворих на COVID-19. Цифри в різних країнах дуже різні: від 0,55 % в Ісландії, 4,58 % в Німеччині, 2,38 % в Південній Кореї, 6,00 % в США до 14,3 % у Великій Британії і 14,26 % в Італії. В Україні на цей період – близько 2,92 % [39, 41]. На нашу думку, такі коливання мають низку причин:

- кількість протестованих і стратегія тестування різна в різних країнах і в різні періоди. Чим ширше охоплення, тим більше легких випадків. Коли в Італії внаслідок великої кількості пацієнтів почали віддавати пріоритет тестуванню тяжкохворих, летальність збільшилася від 3 до 7 %;

- фаза епідрозесу і застосовані заходи з обмеження. Наприклад, у Китаї в період 1–10 січня летальність була 16 %, 11–20 січня – 5,7 %, 21–30 січня – 1,9 %;

- питома вага серед жителів людей похилого віку і з хронічними захворюваннями. При порівнянні летальності в Італії та Китаї в групах за віком отримані близькі цифри;

- визначення COVID-19 як причини смерті у всіх позитивних, як в Італії, або – не в усіх, як у багатьох інших країнах.

При ураженні коронавірусом одні з білків зовнішньої оболонки вірусу зв'язуються з рецепторами ангіотензину II типу на зовнішній мембрані клітин альвеолярного епітелію 2-го типу, після чого вірусна РНК потрапляє всередину цих клітин і починає розмножуватися. Клітина-хазяїн гине, а новоутворені віруси атакують сусідні

клітини епітелію. У ході інфікування клітин альвеолярного епітелію вивільнюються біологічно активні речовини, які стимулюють переміщення в стінку альвеол клітин крові – моноцитів, які перетворюються в імунні клітини – макрофаги. Макрофаги вивільнюють медіатори запалення – цитокіни, які сприяють збільшенню проникності судинної стінки та міграції нових клітин запалення і рідкої частини плазми, яка багата на білок, з крові в місце ушкодження. Всередині альвеоли накопичується рідина, яка погіршує газообмін і розчиняє сурфактант, що призводить до колапсу альвеол. Капілярна кров, яка протікає, не насичується киснем. Масове ушкодження альвеолярного епітелію викликає масовий колапс альвеол і гострий респіраторний дистрес-синдром [44]. Багата на білок рідина, яка наповнює альвеоли, потрапляє в потік крові і спричиняє синдром системної запальної відповіді (SIRS-синдром). Він може призвести до потенційно фатальних септичного шоку і поліорганної недостатності – серцевої, ниркової, печінкової [7].

Основними симптомами COVID-19 є лихоманка, кашель та задишка. Рідше трапляються м'язовий біль, анорексія, слабкість, біль у горлі, закладеність носа та головний біль, можливі втрати нюху/смаку. Симптоми можуть виявлятися через 2–14 діб після контакту [25]. Передання вірусу можливе від безсимптомних або малосимптомних пацієнтів до інших осіб. У США на цей момент діагностика проводиться за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі SARS-CoV-2 з використанням зразків верхніх і нижніх дихальних шляхів. Повідомляється про одночасну коінфекцію з іншими респіраторними вірусами [31].

Комп'ютерна томографія (КТ) грудної клітки широко застосовується для подальшої оцінки пацієнтів із COVID-19 [22]. Отримані дані свідчать про те, що КТ грудної клітки виявляє зміни щонайменше у 85 % пацієнтів, при цьому 75 % пацієнтів мають двостороннє ураження легенів, що найчастіше виявляється як субплевральна/периферична ділянка непрозорості та ущільнення тканини [12].

За досвідом українських лікарів, коли КТ не можна виконати, а рентгенографія далеко не завжди інформативна, ургентну сонографію легень можна використовувати при гострій респіраторній недостатності.

У великому дослідженні з 1099 госпіталізованих та амбулаторно підтверджених лабораторіями пацієнтів із COVID-19 середній вік становив 47 років, 41,9 % становили жінки. Найпоширенішими симптомами були лихоманка (88,7 % під час госпіталізації) та кашель

(67,8 %). Діарея була у 3,8 % випадків. Під час КТ у 56,4 % випадків виявлені ділянки непрозорості легеневої тканини. КТ не виявила жодних ознак ураження легеневої тканини у 17,9 % легких випадків COVID-19 та у 2,9 % тяжких випадків COVID-19. Лімфоцитопенія (83,2 %), тромбоцитопенія (36,2 %) та лейкопенія (33,7 %) часто спостерігалися в пацієнтів при госпіталізації. Супутні захворювання, які найчастіше траплялися серед цих пацієнтів: АГ (14,9 %), ЦД (7,4 %) та ІХС (2,5 %). Середня тривалість перебування в лікарні становила 12 днів. Тяжкий перебіг COVID-19 відзначено у 15,7 % пацієнтів після госпіталізації, 5 % пацієнтів були прийняті до відділення інтенсивної терапії, 2,3 % були інтубовані, а 1,4 % померли. Найпоширенішими тяжкими ускладненнями були гострий респіраторний дистрес-синдром у 3,4 % (1,1 % у нетяжких випадках та 15,6 % у тяжких) та септичний шок у 1,1 % (0,1 % у нетяжких та 6,4 % у тяжких випадках) [14].

Попередні звіти про 4226 пацієнтів із COVID-19 у Китаї свідчать про те, що найвищий рівень летальності спостерігається у осіб віком від 85 років (від 10 до 27 %), за ними слідує особи віком від 65 до 84 років (від 3 до 11 %), особи віком від 55 до 64 років (від 1 до 3 %) та особи віком від 20 до 54 років (< 1 %). Однак рівень госпіталізації, у тому числі у відділення реанімації, не відповідає цим даним у США. Так, 20 % летальних наслідків зареєстровано серед дорослих віком від 20 до 64 років, і 20 % було госпіталізовано у віці від 20 до 44 років [7].

У дослідженні 191 пацієнта з лабораторно підтвердженим COVID-19 померло 54 хворих. Частота летальних наслідків зростала з віком, наявністю супутньої патології та високим рівнем D-димерів при госпіталізації. Летальні наслідки частіше траплялися серед пацієнтів із супутньою патологією: АГ (48 проти 23 %), ЦД (31 проти 14 %) та ІХС (24 проти 1 %), порівняно з пацієнтами, які одужали. Рівні високочутливого тропоніну та біомаркерів запалення (тобто інтерлейкіну-6 і феритину в сироватці крові) були вищими в пацієнтів, які померли [3]. У пацієнтів, які померли, частіше траплялися гостра СН (52 проти 12 %) та гострий ІМ (59 проти 1 %) [4].

Які механізми тяжкого перебігу COVID у пацієнтів із ССЗ? Зниження насичення крові киснем унаслідок тяжкої пневмонії зумовлює зменшення його постачання серцевому м'язу. До цього призводить і значне зниження артеріального тиску при зневодненні внаслідок високої температури і задишки. Водночас запалення і лихоманка підвищують частоту скорочень серця, потребу серця в кисні. В умовах обмеження його доставки внаслідок гіпоксії і фоно-

вої ІХС це створює умови для ішемії міокарда. Довготривала ішемія викликає незворотне ушкодження міокарда, так званий ІМ 2-го типу. Його маркером є підвищення рівня тропоніну, яке виявляється в значній частині пацієнтів і значно погіршує прогноз. Частота спонтанного ІМ 1-го типу, внаслідок пошкодження бляшки з тромбозом, не збільшилася [11]. Гарячка й інтоксикація сприяють також виникненню аритмій – фібриляції передсердь і частоті екстрасистолії, які можуть погіршувати гемодинаміку.

Результати останніх досліджень показали, що нещодавня дія вірусу грипу може погіршити наслідки COVID-19 за рахунок активації рецептора АПФ-2 у респіраторному епітелії людини. З іншого боку, експресія АПФ-2 може мати також захисні ефекти при гострому ушкодженні легень, як показано для SARS [15]. Тому слід визначити роль експресії АПФ-2 під час інфекції грипу і її наслідки для чутливості та тяжкості COVID-19.

При тяжкому гострому респіраторному синдромі CoV-2 може розвиватися дифузний міокардит [37]. У біоптатах виявлено дифузну інфільтрацію міокарда інтерстиціальними одноядерними запальними клітинами. Описано випадки тяжкого міокардиту зі зниженою систолічною функцією в пацієнтів, які перенесли COVID-19. Дослідження серцевих біомаркерів свідчать про високу поширеність ураження міокарда в госпіталізованих пацієнтів [10]. Пошкодження міокарда, пов'язане з інфекцією (міокардит) / ішемією (гострий ІМ), є важливим прогностичним фактором COVID-19 [21]. Проте діагностувати СН при гострій тяжкій інфекції на підставі ізольованого, без клінічних ознак підвищення біохімічного маркера – N-термінального фрагмента попередника натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), на нашу думку, може бути некоректним унаслідок недостатньої специфічності в таких умовах. Є дані, що сама гостра інфекція здатна викликати значне підвищення NT-proBNP [2].

Питання диференціації ГКС і міокардиту актуалізує випадок ішемічно подібних змін на ЕКГ у пацієнтів з COVID. У звичайній ситуації коронарорентрикулографію необхідно було б виконати, але в період пандемії її виконання – це неминуче поширення інфекції. Саме тому Американська асоціація кардіологів рекомендує в пацієнтів з COVID обмежити всі інструментальні дослідження тими, від результатів яких буде залежати лікування [16]. Унаслідок недостатньої специфічності кардіальних показників серцевого тропоніну і NT-proBNP при гострому респіраторному синдромі вони мають переважно

прогностичне значення, і скринінгове використання їх недоцільне [17].

Досвід попередніх епідемій коронавірусу та грипу свідчить про те, що вірусні інфекції можуть спровокувати ГКС, аритмії та розвиток гострої СН, в основному, за рахунок поєднання значної системної запальної реакції, локального судинного запалення, розміру атеросклеротичної бляшки. Зрозуміло те, що коронавірусна хвороба 2019 р. може викликати нову серцеву патологію та/або призвести до загострення наявної патології серцево-судинної системи [43].

На рівні кожної країни розробляються та впроваджуються масштабні заходи обмежень пересування громадян з метою виграшу часу для підготовки до масового поширення інфекції та пом'якшення наслідків. Заходи громадського здоров'я, такі як самоізоляція та карантин заражених пацієнтів, а також раннє виявлення захворювання є критично важливими для стримування та лікування захворювання. Агресивне дотримання основних навичок гігієни, а також мінімізація впливу SARS-CoV-2 є ключовими факторами для запобігання COVID-19 і мають бути наполегливо впроваджені [41]. Суворе дотримання універсальних заходів захисту персоналу має вирішальне значення в установах охорони здоров'я. Лікарі потрапляють у зону ризику з кількох причин. Перша й основна – абсолютна нестача засобів індивідуального захисту в усьому світі [40]. 30 березня 2020 р. FDA (Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США) випустило нові рекомендації щодо використання респіраторів, в яких дозволяють їх повторне використання (після певних процедур дезінфекції) [13].

Поки специфічні та ефективні противірусні засоби проти SARS-CoV-2 не стануть доступними, лікування COVID-19 буде ґрунтуватися, насамперед, на підтримувальній терапії та лікуванні ускладнень. Лікування серцево-судинних ускладнень повинно базуватися на застосуванні загальноприйнятих рекомендацій з використанням лікарських препаратів, які відповідають принципам доказової медицини. Як і у звичайній ситуації, при гострих захворюваннях серцево-судинної системи, використовуються антитромбоцитарні препарати, β-адреноблокатори, інгібітори АПФ та статини. Гіпотетично статини можуть стримувати системне запалення, сприяти подальшій стабілізації бляшок та запобігати вірус-індукованій дестабілізації бляшок, що може призвести до ГКС [47].

Проводяться масштабні дослідження з розроблення вакцин та противірусних препаратів для боротьби з COVID-19. Ремдесивір – це багато-

обіцяючий противірусний препарат, який поряд з хлорохіном був ефективним при інгібуванні SARS-CoV-2 *in vitro* [29]. У журналі *New England Journal Medicine* вийшла стаття про клінічне покращання у 68 % із 53 тяжкохворих на COVID, які лікувалися ремдесивіром у США, Європі, Канаді та Японії. Але за стандартами це дослідження не відповідало стандартам доказової медицини [40].

Невелике обмежене одноцентрове французьке дослідження перевірило вплив гідроксихлорохіну та азитроміцину в пацієнтів із COVID-19. Порівняли результати лікування 20 пацієнтів, які отримали гідроксихлорохін, з результатами 16 пацієнтів, які відмовилися від протоколу і були залучені в якості контролю. Шість пацієнтів із гідроксихлорохінової групи також отримували азитроміцин для профілактики бактеріальної інфекції. У пацієнтів, які отримували гідроксихлорохін, зафіксовано значне зменшення тривалості хвороби до 6 діб порівняно з контрольними особами. У 6 пацієнтів, які отримували гідроксихлорохін і азитроміцин, елімінація вірусів була швидшою та ефективнішою [17]. Це невелике дослідження мало кілька методологічних недоліків, тому подальші дослідження продовжують випробовування цього перспективного препарату. У рандомізованому контрольованому відкритому випробуванні у 199 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 із низькими показниками насичення киснем перевіряли 14-денний курс лопінавіру/ритонавіру порівняно зі стандартною терапією. Лікування лопінавіром/ритонавіром несуттєво прискорило клінічне одужання, але зменшило смертність на 28-му добу або зменшило виявлення вірусної РНК у горлі порівняно зі стандартною терапією [42].

У перший клінічний протокол МОЗ з лікування COVID-19 (від 02.04.2020) увійшли кілька противірусних препаратів на підставі позитивного досвіду їхнього застосування в Китаї та країнах Західної Європи і введення в локальні протоколи багатьох авторитетних клінік, включно зі США, Італією, Іспанією та іншими. Водночас за канонами доказової медицини їхня ефективність не доведена, про що вказано в документі. Тобто маємо відсутність великих міжнародних багаточентрових досліджень, а не відсутність клінічної ефективності вказаних препаратів. У світі вони вже розпочаті за спрощеною процедурою. Особливо масштабним планується дослідження під егідою ВОЗ під назвою SOLIDARITY [18].

Внесення в уніфіковані клінічні протоколи препаратів без доведеної ефективності є вимушеним кроком в умовах надзвичайної ситуації, який дозволяє стандартизувати алгоритм допомоги

пацієнтам з COVID-19 і контролювати її якість. Протоколи прописують порядок застосування препаратів як можливість початку лікування з того чи іншого препарату. Таке формулювання більш властиве формату клінічної настанови/рекомендацій і відображає рівень доказів як слабкий або відсутній. Навіть авторитетна регуляторна агенція FDA (США) нещодавно надала термінове погодження на застосування off-label хлорохіну і гідроксихлорохіну на період епідемії – за відсутності доказової бази [41].

При призначенні будь-яких методів лікування лікар має зважити користь від призначеного лікування і ризик виникнення побічних ефектів, адже лікування не має бути тяжчим за хворобу. Поки ефективність гідроксихлорохіну при COVID-19 остаточно не доведена і може бути невеликою, надважливо мінімізувати ризик тяжких побічних ефектів. Найтяжчий – це фатальне порушення серцевого ритму – шлуночкова тахікардія (ШТ) типу «пірует» (рис. 1) [47]. Короткочасна ШТ викликає короткочасну зворотню втрату свідомості (синкопе), яка проходить самостійно, а тривала може перейти у фібриляцію шлуночків і спричинити раптову смерть. Підґрунтям для такої ШТ при лікуванні гідроксихлорохіном є порушення електрофізіологічних процесів у клітинах серця, що виявляється на ЕКГ подовженням інтервалу QT. Це пов'язано з тим, що гідроксихлорохін блокує K^+ -канали мембрани кардіоміоцитів, які відповідають за рух K^+ всередину клітини у фазу реполяризації [50]. Подовження цієї фази сприяє виникненню ранніх післядеполяризацій, які здатні запустити ШТ.

Хоча вираженість подовження інтервалу QT на тлі лікування є індикатором підвищеного ризику ШТ «пірует», цей зв'язок складний і нелінійний, а частота розвитку ШТ – низька.

За наявності подовження QT ризик ШТ «пірует» підвищується за додаткових умов. Вони ввійшли в шкалу Tisdal risk score для напівкількісної оцінки ризику подовження QT, яке індукується ліками: вік > 68 років – 1 бал, жіноча стать – 1 бал, лікування петльовим діуретиком (фуросемід) – 1 бал, калій крові < 3,5 – 2 бали, застосування одного і більше препаратів, здатних викликати подовження QT, – 2 бали, сепсис – 3 бали, СН – 2 бали. Привертає увагу, що до ліків, які здатні викликати подовження QT, належить антибіотик азитроміцин, який чомусь рекомендують призначати разом з гідроксихлорохіном для лікування COVID-19.

Крім факторів ризику в шкалі Tisdal, ймовірність індукованої ліками ШТ підвищують: печінкова і ниркова недостатність, генетична схильність до подовження QT унаслідок мутацій генів, які відповідають за синтез білків K^+ -каналів, що зумовлює їхню часткову блокаду. Ризик оцінюють як низький при сумі балів за шкалою Tisdal 6 і менше. При ньому можна не контролювати ЕКГ під час лікування. Високим ризиком вважають 11 балів і більше. При ньому призначення гідроксихлорохіну протипоказане. Іншими протипоказаннями є вроджене подовження інтервалу QT (трапляється дуже рідко) і вихідний коригований QT > 480 мс, або, при блокаді ніжки пучка Гіса з QRS > 120 мс, QT > 510–530 мс. Помірний ризик – 7–10 балів. Рекомендується контролю-



Рис. 1. Шлуночкова тахікардія типу «пірует» (А). Рання шлуночкова екстрасистоля з переходом у шлуночкову тахікардію (Б)

вати QT у процесі лікування з його припиненням при збільшенні на > 60 мс або до > 500 мс.

За даними одного із спостережень, із 84 хворих на COVID-19, яких лікували гідроксихлорохіном плюс азитроміцин під контролем ЕКГ, ЕКГ-критерії його припинення виникли у 12 % пацієнтів [30]. Подовження QT досягло максимуму на 3-тій–4-тій добу. Що робити у випадку подовження QT > 500 мс? Насамперед перевірити рівень калію і, якщо знижений, провести корекцію. Описані спроби скоротити QT за допомогою антиаритмічних препаратів 1В класу, які здатні зменшувати час реполяризації – лідокаїну і мексилетину, а також ізопротеренолу. Нижче наводиться схема лікування ШТ «пірует».

За даними госпіталю Нью-Йорка, описано випадки незрозумілої раптової смерті хворих на COVID-19. Звісно, причин може бути багато, але це сигнал для ретельного відбору пацієнтів для лікування гідроксихлорохіном [40]. Немає також пояснення вибору серед антибіотиків саме азитроміцину для використання разом із гідроксихлорохіном.

Нещодавно ВООЗ надіслала застереження щодо суцільного призначення антибіотиків пацієнтам з COVID, яке в 70 % випадків невіправдане і загрожує поширенням антибіотикорезистентності у світі [41]. Вважається, що при потраплянні вірусів до альвеолярного епітелію макрофаги активують медіатори запалення – інтерлейкіни, які приваблюють велику кількість нейтрофілів, спричиняючи збільшення запального пошкодження легень і перешкоджаючи загибелі бактеріальних збудників. Тому більшість випадків смерті від пневмоній під час пандемії грипу 1918, 1957 і 1968 р. зазвичай вважають спричиненими вторинною бактеріальною інфекцією. Проспективні дослідження ефективності антибіотиків у пацієнтів з вірусною позагоспітальною пневмонією відсутні. Тому бракує і консенсусу щодо показань до їх призначення. У більшості випадків при ймовірній позагоспітальній пневмонії внаслідок грипу більшість рекомендує емпіричну антибіотикотерапію всім і одразу. Проте при низькому рівні прокальцитоніну, невисокому рівні С-реактивного білка, в більшості випадків, призначення антибіотиків недоцільне [49]. Згідно з рекомендаціями Центру доказової медицини (CDM) британської агенції NICE, призначати антибіотики для профілактики і лікування позагоспітальної пневмонії, якщо симптоми пневмонії слабо виражені, не потрібно. Їх варто призначати у випадках, коли заперечити приєднання бактеріальної інфекції неможливо, або пацієнт з COVID-пневмонією має високий ризик ускладнень, зокрема за віком,

наявністю хронічних захворювань легень і серця, імунодефіцитом [24].

За даними Великої Британії, причиною госпіталізації в реанімаційне відділення зазвичай є тяжка пневмонія з тяжкою дихальною недостатністю, до якої можуть приєднатися поліорганна недостатність, сепсис і шок. Летальність становить приблизно 50 % і значно залежить від віку. У пацієнтів віком 16–49 років – 24 %. Летальність тих, хто потребував штучної вентиляції легень (ШВЛ) з інтубацією в першу добу, становила 65 %. Летальність в інших країнах у відділеннях інтенсивного лікування – 38–78 %, у тих, хто перебуває на ШВЛ, – 47–88 %. Це до питання ефективності ШВЛ. Багато публікацій реаніматологів щодо протоколу вентиляції легень при COVID. Вони стикнулися з незмінним комплаєнсом легень у значній частині пацієнтів з пневмонією і низьким насиченням крові киснем (сатурацією). Запропонували виділити такий стан у фенотип L (low), теоретично – внаслідок первинного порушення проникливості альвеолокапілярних мембран при COVID-пневмонії [39]. Є гіпотеза, що при такому «пневмоніті» внаслідок пошкоджувальної дії вірусу та «цитокінового штурму» відбувається патологічне розширення легеневих судин (через надлишок оксиду азоту? Гіпоксію?). Ще один гіпотетичний механізм – блокада вірусом β_1 -ланцюга гемоглобіну, що порушує транспорт кисню.

Проведення пацієнтам з відносно низьким комплаєнсом легень ШВЛ з високим позитивним тиском на видиху (PEEP) підвищує внутрішньогрудний тиск, що спричиняє зниження артеріального тиску. Для його корекції вводять внутрішньовенно рідину, яка пришвидшує альвеолярний набряк легень і падіння сатурації крові киснем. У відповідь ще більше підвищують PEEP, що сприяє гострому пошкодженню легень (баротравмі) з тяжким дистрес-синдромом і, в частині пацієнтів, з пневмотораксом. Закономірно збільшується комплаєнс легень і шунтування крові справа наліво. Такому фенотипу дали назву H (high). Тобто, іншими словами, гостре пошкодження легень при COVID-пневмонії може бути, певною мірою, ятрогенним? Тому обговорюється тактика не поспішати з інтубацією і максимално довго корегувати гіпоксемію збільшенням FiO_2 . Якщо не вдається, після інтубації намагатися використовувати невисокий PEEP з високим FiO_2 [39].

У національний протокол не ввійшло лікування плазмою крові тих, хто перехворів, яка містить специфічні противірусні антитіла. Цей метод також має дозвіл на використання від FDA [40].

На ССЗ, включно з АГ, хворіє значна частина пацієнтів з COVID 19, близько 40 %. Саме ця група має високу смертність – 11–13 %, порівняно з 1 % у пацієнтів без тяжких фонових хвороб. Звичайно, виникають міркування про теоретичну передумову збільшення кількості рецепторів 2-го типу до ангіотензину II, через які SARS-CoV-2 потрапляє у клітини легень, при прийомі поширених кардіологічних препаратів, які отримали широкий розголос і викликали паніку серед пацієнтів [23].

SARS-CoV, як і SARS-CoV-2, використовують рецептор АПФ2 для введення в клітини хазяїна, а рецептор АПФ2 негативно регулює ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС) шляхом інактивації ангіотензину II і, ймовірно, відіграє захисну роль проти розвитку та прогресування гострої легеневої недостатності. Клінічна роль цього шляху при ускладненнях COVID-19 та будь-який ефект від можливої модуляції цього рецептора ще не є повністю відомими та буде перевіреними у наступних клінічних випробуваннях [20]. У цей час, наскільки нам відомо, при COVID-19 не існує перевірених експериментальних або клінічних даних, які б демонстрували конкретну користь або ризик від використання інгібіторів АПФ, БРА або інших блокаторів РААС. Спільна заява Американського товариства фахівців із серцевої недостатності, Американської колегії кардіологів та Американської асоціації серця і Європейське товариство кардіологів рекомендують продовжувати прийом цих ліків пацієнтам із COVID-19 без перерви відповідно до чинних клінічних рекомендацій [34].

За результатами нещодавнього аналізу наукових досліджень, є підстави вважати, що терапія інгібіторами АПФ і сартанами в пацієнтів з позагоспітальною пневмонією, зокрема вірусною, пов'язана з меншою летальністю від пневмонії, порівняно з контрольною групою. Не варто впадати і в іншу крайність – призначати ці препарати для захисту легень від SARS-CoV-2, але їх не слід відмінити в пацієнтів, які захворіли на COVID, або в пацієнтів із ССЗ групи ризику. Слід бути дуже уважними при зневодненні внаслідок лихоманки, оскільки активація системи ангіотензину II, яка відбувається, значно підсилює дію інгібіторів АПФ і сартанів, і вони можуть спричинити різке зниження артеріально-го тиску і погіршення функції нирок.

У цілому, з початку пандемії медична практика опинилася в надзвичайній ситуації, коли рішення з лікування приймаються без результатів класичних клінічних досліджень. В одному з останніх протоколів (рис. 2) університету США,

YALE HEALTH SYSTEM, протималарійний препарат гідроксихлорохін («Плаквеніл») фігурує як препарат 1-ї лінії для окремих категорій госпіталізованих пацієнтів із сатурацією крові киснем < 94 % та/або клініко-рентгенологічними ознаками пневмонії в пацієнтів віком понад 60 років або з ожирінням/хронічними захворюваннями. Попри відсутність доказової бази і наявні нейтральні результати ретроспективних досліджень, гідроксихлорохіном лікують 2/3–3/4 стаціонарних пацієнтів у США і Західній Європі. Друга лінія – протизапальний імуномодулятор тоцилізумаб. У протоколі чітко прописані обсяг і кратність обстежень, зокрема для всіх пацієнтів – серцеві біомаркери тропонін і мозковий натрійуретичний пептид, феритин, базова коагулограма з D-димером. Протокол містить зручні для користування конкретні дворівневі профілактичні дози еноксапарину з урахуванням величин D-димера і швидкості клубочкової фільтрації. Нефракціонований гепарин підшкірно можна використовувати з метою профілактики при тяжкій хронічній хворобі нирок. Для пацієнтів з наявним тромбозом глибоких вен, коли йдеться про повні терапевтичні дози антикоагулянтів, можна використовувати і пероральні препарати – апіксабан або ривароксабан.

Українські фахівці під егідою МОЗ вчасно доповнили національний протокол антикоагулянтною терапією. Адже на сьогодні накопичено все більше даних, що вона є не тільки патогенетично обґрунтованою, але здатна суттєво поліпшувати виживання пацієнтів з тяжким і середньотяжким перебігом.

Водночас рекомендується оптимізація вакцинації проти грипу та пневмонії для запобігання респіраторним захворюванням, які можуть маскувати COVID-19. Це важливо, оскільки в США досі спостерігається висока сезонна активність грипу. Вакцинацію проти пневмококової пневмонії рекомендують також збільшити, щоб зменшити ризик виникнення бактеріальної пневмонії.

На сьогодні вийшов новий Наказ МОЗ України від 20.05.2020 № 1227 «Про затвердження Змін до Стандартів медичної допомоги “Коронавірусна хвороба (COVID-19)”». Цей наказ розширює можливості щодо тестування шляхом застосування методу імуноферментного аналізу, а також регламентує перелік осіб, які підлягають тестуванню (в тому числі ті, хто готується для планової госпіталізації). Такий новий діагностичний інструмент дозволяє ретроспективно виявляти перехворілих коронавірусною інфекцією, виділяти антигена в плазмі крові, що дозволить використовувати її для лікування тяжкохворих пацієнтів. Крім того, така тест-система

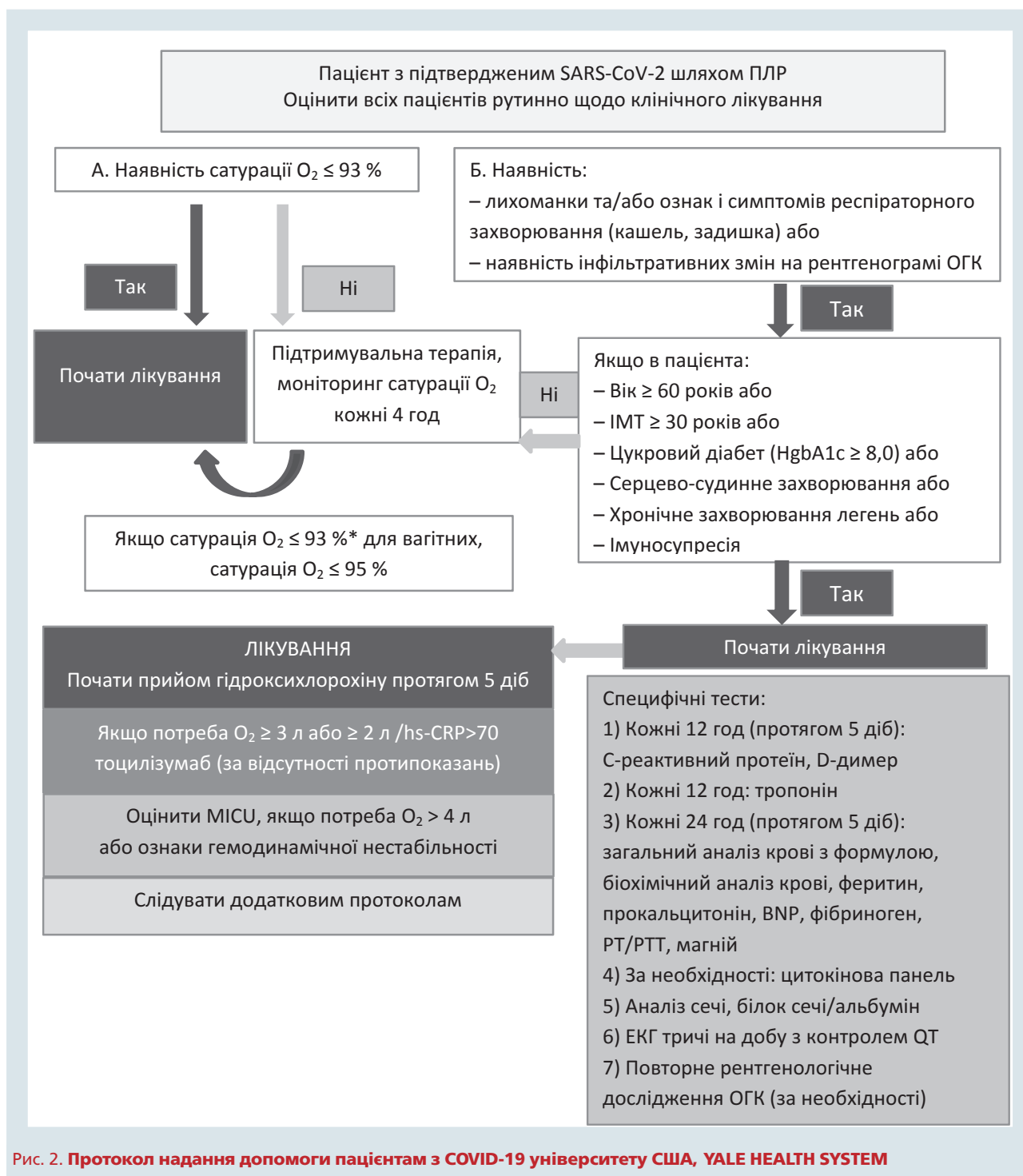


Рис. 2. Протокол надання допомоги пацієнтам з COVID-19 університету США, YALE HEALTH SYSTEM

дозволить вивчати популяційний імунітет до коронавірусу і в майбутньому проводити оцінку ефективності розроблюваних вакцин проти COVID-19.

Слід зазначити, що українські дослідники та організації зробили свій внесок у боротьбу з коронавірусом: 1) Україна стала п'ятою країною у світі (після Китаю, США, Німеччини та Росії), де вдалося розробити власні імунофер-

ментні тест-системи для визначення антитіл до коронавірусу в організмі людини; 2) створена герметична капсула для транспортування інфікованих, яка отримала всі дозвільні документи для серійного виробництва; 3) запатентовано новий вид маски для захисту від COVID-19, який значно дешевший від аналогів; 4) проходять клінічні випробування протівірусний препарат та імуноглобулін вітчизняного виробництва.

У ДУ «Інститут серця МОЗ України» застосовуються всі протиепідемічні заходи під час надання допомоги пацієнтам із гострою серцево-судинною патологією, включаючи ГКС і тромбоемболію легеневої артерії. Оцінювання епіданамнезу, наявності симптомів, характерних для COVID-19 (особливо, задишки), визначення температури тіла проводяться на догоспітальному етапі (під час контакту з лікарем швидкої допомоги). На рівні приймального відділення організовано умови для детальнішої оцінки пацієнтів, які госпіталізуються. Потоки пацієнтів з ГКС без симптомів вірусної інфекції або пневмонії, з низькою вірогідністю COVID-19, і пацієнтів з відомим контактом з інфікованими та/або симптомами коронавірусної інфекції розділяють з моменту госпіталізації в стаціонар, однак усі невідкладно госпіталізовані в стаціонар пацієнти, розглядаються як потенційно інфіковані до лабораторного заперечення коронавірусної інфекції. Невідкладна допомога пацієнтам проводиться з чітким дотриманням заходів епідеміологічного захисту, весь персонал пройшов детальний інструктаж і спеціальну підготовку. Всім госпіталізованим пацієнтам проводиться тестування на COVID-19. Пацієнти після інтервенційних втручань або хірургічного лікування в стабільному стані виписуються на амбулаторне спостереження для збільшення доступності ліжкового фонду і зниження ризику інфікування в умовах стаціонару.

На особливу увагу в умовах карантину заслуговують пацієнти після трансплантації серця. Пацієнти після трансплантації, враховуючи імуносупресивну терапію, належать до групи підвищеного ризику. Таким пацієнтам слід самоізолюватися, залишатися вдома, обмежити контакти з оточенням. Пацієнтам не слід самостійно припиняти прийом імуносупресивної терапії без відповідної рекомендації спеціаліста із трансплантації [32]. За наявності інфекційного процесу, в тому

числі COVID-19, слід враховувати взаємодію лікарських препаратів.

На думку Всеукраїнської асоціації фахівців з кардіоторакальної, ендоваскулярної хірургії та трансплантології, в період поточної пандемії будь-який інфекційний процес може спровокувати розвиток гострих і загострення хронічних ССЗ. Наявність лише ССЗ не асоціюється з вищим ризиком інфікування коронавірусом, однак асоціюється з вищим ризиком ускладнень при приєднанні інфекції. Пацієнти похилого віку із супутніми захворюваннями частіше інфікуються SARS-CoV-2, особливо за наявності АГ, ІХС і ЦД. Особливу увагу слід звернути на асоційоване з противірусною терапією ураження серця при лікуванні COVID-19. Тому протягом лікування COVID-19, особливо при використанні противірусних та інших препаратів, необхідно регулярно моніторувати ризик кардіотоксичності.

Деякі доклінічні дослідження показали, що інгібітори РААС можуть підвищувати експресію АПФ-2, що не підтвердилося в дослідженнях на людині [34]. Зараз проводяться клінічні дослідження, які дозволять оцінити безпечність і ефективність блокади РААС при COVID-19. Різка відміна інгібіторів РААС у пацієнтів з високим ризиком може призвести до клінічної нестабільності й несприятливих наслідків для здоров'я. Тому терапію інгібіторами АПФ і БРА II необхідно продовжити в пацієнтів групи ризику, а також у тих пацієнтів, у яких виявлено COVID-19.

Таким чином, наше розуміння COVID-19, його діагностики, профілактики і лікування швидко змінюється. Медичних працівників закликають перевіряти доступні національні та міжнародні веб-сайти на наявність останніх рекомендацій. Рекомендується складати реєстри пацієнтів із COVID-19 із систематичним записом клінічних змін та серцево-судинних ускладнень, які в подальшому будуть корисними для розроблення моделі ризику серцево-судинних ускладнень.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження – Б.Т., О.Є.; огляд літератури, написання тексту – Л.Т.; редагування тексту – О.Є.

Література

1. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus // *Ann Saudi Med.*– 2016.– Vol. 36 (1).– P. 78–80. doi: 10.5144/0256-4947.2016.78.
2. Alon D., Stein G.Y., Korenfeld R. Fuchs S. Predictors and outcomes of infection-related hospital admissions of heart failure patients // *PLoS One.*– 2013.– Vol. 23.– Vol. 8 (8).– P. e72476. doi: 10.1371/journal.pone.0072476. eCollection 2013.
3. Arentz M., Yim E., Klaff L. et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State // *JAMA.*– 2020.– Mar 19. doi: 10.1001/jama.2020.4326. [Epub ahead of print].
4. ASE Statement on Protection of Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak. ASEcho.org
5. Badawi A., Ryoo S.G. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Infect. Dis.*– 2016.– Vol. 49.– P. 129–133. doi: 10.1016/j.ijid.2016.06.015. Epub 2016 Jun 21.

6. Barnes M., Heywood A.E., Mahimbo A. et al. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies // *Heart*.– 2015.– Vol. 101 (21).– P. 1738–1747. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307691.
7. Brigham and Women's Hospital COVID-19 Critical Care Clinical Guidelines. <http://www.covidprotocols.org/>
8. Booth C.M., Matukas L.M., Tomlinson G.A. et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area // *JAMA*.– 2003.– Vol. 289.– P. 2801–2809.
9. Chan J.W.M., Ng C.K., Chan Y.H. et al. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS) // *Thorax*.– 2003.– Vol. 58.– P. 686–689.
10. Chen C., Zhou Y., Wang D.W. ARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis // *Herz*.– 2020.– Mar 5. doi: 10.1007/s00059-020-04909-z.
11. Chen C., Chen C., Yan J.T. et al. Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19 // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*.– 2020.– Vol. 48 (0).– E008. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200225-00123.
12. Choi A.D., Abbara S., Branch K.R. et al. SCCT Guidance for use of cardiac computed tomography amidst the COVID-19 Pandemic // *J. Cardiovasc Comput Tomogr*.– 2016.– Vol. 10 (6).– P. 435–449. doi: 10.1016/j.jcct.2016.10.002.
13. Elkind M.S., Harrington R.A., Benjamin I.J. Role of the American Heart Association in the Global COVID-19 Pandemic // *Circulation*.– 2020.– Mar 17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046749. [Epub ahead of print].
14. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? // *Lancet Respir Med*.– 2020.– Mar 11. pii:S2213-2600(20)30116-8. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8. [Epub ahead of print].
15. Ferrario C.M., Jessup J., Gallagher P.E. et al. Effects of renin-angiotensin system blockage on renal angiotensin-(1-7) forming enzymes and receptors // *Kidney Int*.– 2005.– Vol. 68.– P. 2189–2196.
16. Frederik G.P.W., Shah P.B., Aronow H.D. et al. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From ACC's Interventional Council and SCAI // *JACC*.– March 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.021.
17. Gao Y. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19 // *J. Med. Virol*.– 2020.– Mar 17. doi: 10.1002/jmv.25770.
18. Grasselli G., Pesenti A., Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy // *JAMA*.– 2020. Published Online 13.03.2020. doi: 10.1001/jama.2020.4031.
19. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *New Eng. J. Med*. February.– 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print].
20. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19 <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-ahastatement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>.
21. Hu H., Ma F., Wei X., Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin // *Eur Heart J*.– 2020.– Mar 16. pii: ehaa190. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa190. [Epub ahead of print].
22. Hui H., Zhang Y., Yang X. et al. Clinical and radiographic features of cardiac injury in patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Medrxiv.org*, posted 27.02.2020. doi: 10.1101/2020.02.24.20027052.
23. Hypertension Canada's Statement on: Hypertension, ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers and COVID-19. <https://hypertension.ca/wp-content/uploads/2020/03/2020-30-15-Hypertension-Canada-Statement-on-COVID-19-ACEi-ARB.pdf>.
24. Kwong J.C., Schwartz K.L., Campitelli M.A. et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection // *New Engl. J. Med*.– 2018.– Vol. 378 (4).– P. 345–353. doi: 10.1056/NEJMoa1702090.
25. Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q. et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application // *Ann. Intern. Med*.– 2020. doi: 10.7326/M20-0504. [Epub ahead of print].
26. Li B., Yang J., Zhao F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China // *Clin. Res. Cardiol*.– 2020. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
27. Liu K., Fang Y.Y., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province // *Chin. Med. J. (Engl)*.– 2020.– 7. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
28. Mahmud E. The Evolving Pandemic of COVID-19 and Interventional Cardiology. Position of President of Society for Cardiovascular Angiography & Interventions. www.scai.org, 16.03.2020.
29. Marsousi N., Daali Y., Fontana P. et al. Impact of boosted antiretroviral therapy on the pharmacokinetics and efficacy of clopidogrel and prasugrel active metabolites // *Clin. Pharmacokinet*.– 2018.– Vol. 57 (10).– P. 1347–1354. doi: 10.1007/s40262-018-0637-6.
30. Mehra M.R., Ruschitzka F. COVID-19 Illness and Heart Failure: A Missing Link? // *JACC: Heart Failure*.– 2020; doi: 10.1016/j.jchf.2020.03.004.
31. Nguyen J.L., Yang W., Ito K. et al. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality // *JAMA Cardiol*.– 2016.– Vol. 1 (3).– P. 274–281. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0433.
32. NHSBT/BTS guidance for clinicians on consent for solid organ transplantation in adults and living organ donation in the context of the COVID-19 pandemic. <https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2020/03/NHSBT-BTS-consent-guidance-COVID-19-26.3.20.pdf>.
33. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China [Chinese] // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*.– 2020.– Vol. 41 (2).– P. 145–151. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003. [Epub ahead of print].
34. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/)
35. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intensive Care Med*.– 2020.– Mar 3. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
36. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12 – March 16, 2020 // *MMWR Morb Mortal. Wkly Rep*.– 2020.– Vol. 69 (12).– P. 343–346. doi: 10.15585/mmwr.mm6912e2.
37. Veronese G., Ammirati E., Cipriani M., Frigerio M. Fulminant myocarditis: Characteristics, treatment, and outcomes // *Anatol. J. Cardiol*.– 2018.– Vol. 19 (4).– P. 279–286. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.8170. Epub 2018 Mar 13.
38. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*.– 2020.– doi: 10.1001/jama.2020.1585.
39. Watkins J. Preventing a covid-19 pandemic // *BMJ*.– 2020; m810. doi: 10.1136/bmj.m810.
40. WHO Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report–41. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200301-sitrep-41-covid-19.pdf?sfvrsn=6768306d_2.
41. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whochina-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
42. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA*.– Published online February 24, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
43. Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M.

- Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications // *Eur. Heart J.*– Published online 18 March 2020. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231.
44. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir Med.*– 2020.– Feb 18. pii:S2213-2600(20)30076-X.
45. Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis // *Intern. J. Infectious Diseases.*– 2020. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
46. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir Med.*– 2020.– 24. pii:S2213-2600(20)30079-5. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. [Epub ahead of print].
47. Zeng J., Huang J., Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital // *Intensive Care Med.*– 2020. doi: 10.1007/s00134-020-05993-9.
48. Zheng Y., Ma Y., Zhang J. et al. COVID-19 and the cardiovascular system // *Nat. Rev. Cardiol.*– 2020.– Mar 5. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5. [Epub ahead of print].
49. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.*– 2020.– Vol. 395 (10229).–P. 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
50. Zhu Z.W., Tang J.J., Chai X.P. et al. Comparison of heart failure and 2019 novel coronavirus pneumonia in chest CT features and clinical characteristics // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.*– 2020.– Vol. 48 (0).– P. E007. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200218-00093. [Epub ahead of print].

Л.А. Ткаченко^{1, 2}, О.А. Епанчинцева^{1, 2}, Б.М. Тодуров^{1, 2}

¹ ГУ «Институт сердца МЗ Украины», Киев

² Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Потенциальные воздействия коронавирусов на сердечно-сосудистую систему в условиях пандемии COVID-19

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 охватила более 180 стран мира. Значительная часть пациентов имеют сердечно-сосудистые заболевания и/или сердечные факторы риска. Обсуждается патогенез действия вируса на организм, клинические проявления заболевания, особенности течения инфекции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Сложными оказались вопросы маршрутизации, хирургического и терапевтического лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно при неотложных состояниях (остром инфаркте миокарда, декомпенсации сердечной недостаточности, связанной с клапанной патологией сердца). На сегодня отсутствуют четкие алгоритмы и рекомендации относительно лечения таких пациентов в условиях пандемии отличаются в разных странах. Много нерешенных вопросов относительно побочных эффектов лекарственных средств, которые используются для лечения коронавирусной инфекции, на сердечно-сосудистую систему, а также их взаимодействия с общепринятыми препаратами у таких пациентов, особенно препаратами, которые влияют на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. В обзоре отражены основные тенденции общего подхода в понимании организационных и лечебных процедур во время оказания помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями в период пандемии COVID-19.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, пандемия COVID-19.

L.O. Tkachenko^{1, 2}, O.A. Yepanchintseva^{1, 2}, B.M. Todurov^{1, 2}

¹ Heart Institute, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Potential impact of coronaviruses upon cardiovascular system under COVID-19 pandemic

The pandemic of the new coronavirus infection COVID-19 covered more than 180 countries of the world. A significant proportion of patients have cardiovascular disease and / or cardiac risk factors. The pathogenesis of the virus on the body, clinical manifestations of the disease, features of the course of infection in patients with cardiovascular disease are discussed. The issues of routing, surgical and therapeutic treatment of patients with cardiovascular diseases, especially emergencies (acute myocardial infarction, decompensation of heart failure on the background of valvular heart disease) have become difficult. There are no clear algorithms and recommendations for the treatment of such patients in a pandemic and differ in different countries. There are many unresolved issues regarding the side effects of drugs used to treat coronavirus infection on the cardiovascular system, as well as their interactions with conventional drugs in such patients, especially drugs that affect the renin-angiotensin aldosterone system. The review reflects the main trends of the general approach in understanding organizational and therapeutic procedures in the care of patients with cardiovascular disease during the pandemic COVID-19.

Key words: cardiovascular diseases, pandemic COVID-19.