

УДК 616.981.21/.958.-06:616.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma90733>

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Н.Т. Мирзоев, Г.Г. Кутелев, М.И. Пугачев, Е.Б. Киреева

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Анализируются данные современной литературы, описывающие отдалённые последствия инфицирования организма SARS-CoV-2 на систему кровообращения в рамках постковидного синдрома. К постковидному синдрому на сегодняшний день относится состояние, при котором симптомы продолжают сохраняться на протяжении более 12 недель с момента постановки диагноза COVID-19. Описываются различные жалобы пациентов, после перенесённой новой коронавирусной инфекции, отличительной чертой которых является их многогранность, где сердечно-сосудистым проявлениям отводится одна из ведущих ролей. Рассматриваются синдром постуральной ортостатической тахикардии, нарушение сердечного ритма и проводимости. Продемонстрирована роль SARS-CoV-2 в формировании *de novo* и декомпенсации ранее существующих сердечно-сосудистых заболеваний. Показана возможность развития сердечной недостаточности у переболевших COVID-19, как исхода воспаления сердечной мышцы. Особое внимание уделено анализу частоты встречаемости миокардитов спустя 3 месяца и более от постановки диагноза COVID-19, а также тромботических осложнений, в генезе которых основная роль принадлежит формированию эндотелиальной дисфункции, являющейся результатом взаимодействия SARS-CoV-2 с эндотелиальными клетками сосудов. Также рассматривается аутоиммунный компонент патогенеза поражения системы кровообращения в результате формирования эндотелиальной дисфункции при COVID-19. Авторами представлен лабораторно-инструментальный алгоритм определения сердечно-сосудистых осложнений у лиц, перенесших COVID-19, включающий в себя определение N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида В-типа, уровня антикардиальных антител, проведение электрокардиографии, эхокардиографии, а также магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; цитокиновый шторм; постковидный синдром; синдром постуральной ортостатической тахикардии; повреждение сердца; сердечно-сосудистые осложнения; миокардит; тромбоз.

Как цитировать:

Мирзоев Н.Т., Кутелев Г.Г., Пугачев М.И. Киреева Е.Б. Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов, перенесших COVID-19 // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 199–208. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma90733>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma90733>

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS AFTER CORONAVIRUS DISEASE-2019

N.T. Mirzoev, G.G. Kutelev, M.I. Pugachev

Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The data of the modern literature describing the long-term consequences of infection of the body with SARS-CoV-2 on the cardiovascular system in the framework of postcovid syndrome are analyzed. To date, postcovid syndrome refers to a condition in which symptoms continue to persist for more than 12 weeks from the moment of diagnosis of COVID-19. Various complaints of patients after undergoing a new coronavirus infection are described, the distinguishing feature of which is their versatility, where cardiovascular manifestations are assigned one of the leading roles. Postural orthostatic tachycardia syndrome, cardiac arrhythmia and conduction disorders are considered. The role of SARS-CoV-2 in the formation of de novo and decompensation of pre-existing cardiovascular diseases has been demonstrated. The possibility of developing heart failure in patients with COVID-19 as an outcome of inflammation of the heart muscle is shown. Particular attention is paid to the analysis of the incidence of myocarditis after 3 months or more from the diagnosis of COVID-19, as well as thrombotic complications, in the genesis of which the main role belongs to the formation of endothelial dysfunction resulting from the interaction of SARS-CoV-2 with vascular endothelial cells. The autoimmune component of the pathogenesis of damage to the cardiovascular system as a result of the formation of endothelial dysfunction in COVID-19 is also considered. The authors present a laboratory-instrumental algorithm for determining cardiovascular complications in people who have undergone COVID-19, including the determination of the N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide B-type prohormone, the level of anticardial antibodies, electrocardiography, echocardiography, as well as magnetic resonance imaging of the heart with contrast.

Keywords: new coronavirus infection; cytokine storm; postcovid syndrome; postural orthostatic tachycardia syndrome; heart damage; cardiovascular complications; myocarditis; thrombosis.

To cite this article:

Mirzoev NT, Kutelev GG, Pugachev MI. Cardiovascular complications in patients after coronavirus disease-2019. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):199–208. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma90733>

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) вызывается коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2). С момента начала пандемии прошло более года и с каждым днем заболеваемость неуклонно растет. По последним данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире зарегистрировано 332,1 млн случаев COVID-19 и 5,5 млн летальных случаев. В Российской Федерации данные показатели составляют 10,6 млн и 315,5 тыс соответственно [1]. SARS-CoV-2 характеризуется крайне высокой вирулентностью, которая связана с мутационной способностью данного вируса. В настоящее время врачи различных специальностей сталкиваются с многогранными последствиями перенесенного инфицирования SARS-CoV-2, среди которых грозными представляются сердечно-сосудистые последствия в виде декомпенсации ранее существовавших заболеваний или формирование их *de novo*. Согласно современным данным более половины пациентов спустя 3–6 мес после перенесенного COVID-19 по-прежнему продолжают предъявлять жалобы на симптомы, связанные с сердечно-сосудистой системой, у части из которых при обследовании обнаруживаются те или иные структурные и/или функциональные изменения. Например, сердечбиение сохраняется у 14% через 30 дней спустя перенесенного COVID-19, у 9% через 60 дней и 3% спустя 6 мес [2–4].

Цель исследования — проанализировать данные современной литературы, описывающие отдаленные последствия инфицирования организма SARS-CoV-2 на систему кровообращения в рамках постковидного синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статью были включены ретроспективные и проспективные исследования, систематические обзоры, а также

клинические случаи, описывающие сердечно-сосудистые осложнения после выздоровления от COVID-19 за период 2020–2021 гг. Поиск проводился в библиографических базах MEDLINE, PubMed, Google Scholar, Scopus, eLibrary. Таким образом, для обзора были отобраны статьи, опубликованные только в рецензируемых научных журналах. Стратегия поиска представляла из себя поисковый запрос по ключевым словам «сердечно-сосудистые осложнения», «COVID-19», «SARS-CoV-2», «повреждение сердца», «постковидный синдром». Из полученного перечня данных выбирались статьи с наибольшим числом цитирований. Вручную рассматривались списки литературы всех опубликованных статей и соответствующих систематических обзоров. Всего было просмотрено 2251 название, 127 полных статей, 44 из которых были включены в настоящий обзор (рис. 1).

Критерии включения: взрослые пациенты от 18 лет и старше; доказанность SARS-CoV-2 инфекции при помощи полимеразной цепной реакции; формирование сердечно-сосудистых осложнений спустя 1 и более мес после выздоровления.

Критерии исключения: лица моложе 18 лет; исследования, описывающие развитие сердечно-сосудистых событий в остром периоде COVID-19.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Постковидным синдромом (ПКС) на сегодняшний день принято считать состояние, при котором симптомы продолжают сохраняться на протяжении более 12 нед после постановки диагноза COVID-19 [5]. Широкая распространенность остаточных явлений после COVID-19 заставила медицинское сообщество в 2020 г. внести ПКС в международный классификатор болезней 10-го пересмотра с присвоением отдельного кода — U09. В рамках

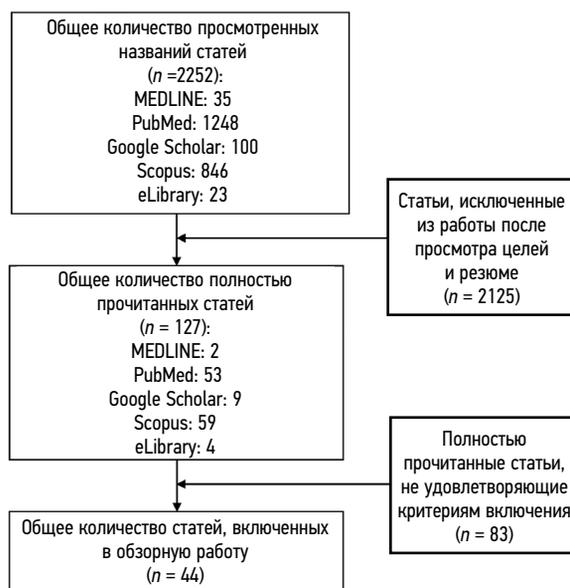


Рис. 1. Этапы и критерии отбора исследований, систематических обзоров и клинических случаев
Fig. 1. Stages and criteria for the selection of studies, systematic reviews, and clinical cases

рассматриваемого синдрома выделяются различные его варианты: респираторный, гастроинтестинальный, ренальный, неврологический и другие. В настоящем обзоре рассматривается кардиальный вариант ПКС, включающий синдром постуральной ортостатической тахикардии, миокардит, перикардит, нарушение сердечного ритма, сердечную недостаточность и тромбозы [5, 6].

Этиопатогенетические факторы в развитии отдаленных сердечно-сосудистых осложнений, которые развиваются у людей после перенесенного COVID-19 на сегодняшний день продолжают активно обсуждаться. Предполагается, что определенная роль может принадлежать цитокиновому шторму, который является результатом массивного высвобождения провоспалительных факторов (интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8, 17 и 1 β ; моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерферона гамма (ИФН γ) и других) в сосудистое русло при тяжелом течении заболевания [7]. В то же время заслуживает внимание активно обсуждающийся аутоиммунный компонент поражения сердечно-сосудистой системы в результате формирования эндотелиальной дисфункции, начинающейся в остром периоде COVID-19 и продолжающейся после выздоровления у некоторых лиц. Патогенез данного феномена включает следующие звенья: взаимодействие SARS-CoV-2 с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ-2) эндотелия сосудов, в том числе сердечной мышцы \rightarrow проникновение возбудителя внутрь эндотелиоцита посредством эндоцитоза \rightarrow воспаление и дисфункция эндотелия с активацией провоспалительных факторов \rightarrow активация лейкоцитарной (нейтрофильной) фазы воспаления \rightarrow моноцитарная фаза воспаления \rightarrow выработка ФНО- α ; ИЛ-1,4,6; ИФН γ \rightarrow гибель эндотелия с высвобождением белковых клеток \rightarrow активация Т-лимфоцитарного звена и сенсибилизация к продуктам лизиса эндотелия \rightarrow аутоиммунная реакция (рис. 2) [8].

На данный момент в свободном доступе имеется ряд исследований, демонстрирующих, что результатом вирусемии SARS-CoV-2 может являться формирование

стойкой и длительной дисрегуляции симпатической нервной системы [9, 10]. В связи с этим важным видится синдром постуральной ортостатической тахикардии (ПОТС), который развивается у части пациентов в отдаленном периоде COVID-19. Данный синдром проявляется дисфункцией вегетативной нервной системы в результате повышения или снижения активности симпатических и/или парасимпатических компонентов. ПОТС — устойчивое увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) более 30 уд/мин при переходе из горизонтального положения в положение стоя, продолжающееся в течение 10 минут и более при отсутствии ортостатической гипотензии [11, 12]. Кроме тахикардии рассматриваемому синдрому часто сопутствуют головокружение, головная боль, тошнота, слабость, повышенная утомляемость, предобморочные состояния, синкопы и ряд других проявлений, которые появляются при переходе в вертикальное положение [13]. Согласно статистическим данным, у людей, перенесших острое вирусное заболевание ПОТС может развиваться в 2–7% случаев. У женщин рассматриваемый синдром встречается в 5 раз чаще, чем у мужчин [14]. Этиология ПОТС неизвестна, однако существует ряд предрасполагающих факторов риска, среди которых выделяют предшествующую вирусную инфекцию, беременность, вакцинацию, травмы и психоэмоциональный стресс [15]. Основные патофизиологические механизмы, приводящие к вегетативной дисфункции при ПОТС, включают периферическую невропатию, повышенное содержание норэпинефрина в сыворотке крови, дисфункцию барорецепторов и гиповолемию. Аутоиммунно-опосредованный дисгомеостаз вегетативной нервной системы в ответ на SARS-CoV-2 инфицирование рассматривается в качестве одного из возможных механизмов развития ПОТС при COVID-19 [16]. Так, например, J. O'Sullivan et al. [11] сообщили о клиническом случае развития ПОТС у 22-летней женщины через 21 день после постановки диагноза COVID-19. При обследовании наблюдалась синусовая тахикардия в покое 100 уд/мин,

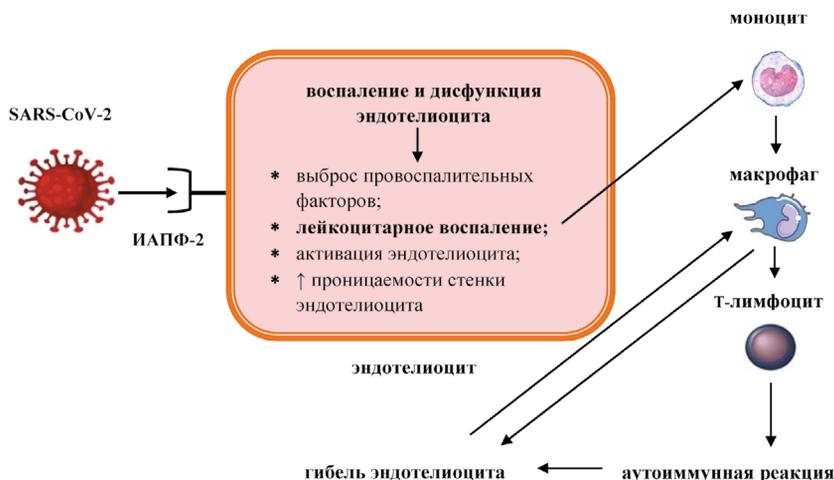


Рис. 2. Аутоиммунный компонент патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы в результате формирования эндотелиальной дисфункции при COVID-19

Fig. 2. Autoimmune component of cardiovascular pathogenesis resulting from endothelial dysfunction at COVID-19

а при вертикализации наблюдалось увеличение ЧСС до 130–140 уд/мин, сохраняющееся в течение 10 минут. Через 24 ч после назначения ивабрадина состояние улучшилось, спустя 14 суток на фоне терапии ЧСС в покое составляла 82 уд/мин, а в положении стоя этот показатель составлял 96 уд/мин.

В последнее время начали появляться публикации, показывающие активно протекающее воспаление миокарда с вовлечением перикарда спустя месяцы после COVID-19, в подавляющем большинстве случаев характеризующегося отсутствием каких-либо симптомов [17, 18]. Миокардит является актуальной проблемой в современной кардиологической практике, особенно в настоящее время пандемии COVID-19. Как известно, в этиологии миокардитов ведущая роль принадлежит вирусам [19]. Механизмы повреждения сердечной мышцы при инфицировании SARS-CoV-2 до сих пор полностью не идентифицированы. Предполагается, что в процессе острого повреждения миокарда, вызванного SARS-CoV-2, одну из ключевых ролей играет АПФ-2, который экспрессируется не только в легких, но и в системе кровообращения, в частности в сердце. Другими возможными механизмами видятся: цитокиновый шторм; тяжелая гипоксемия, обусловленная респираторной дисфункцией; микрососудистое повреждение сердца, приводящее к развитию коронарного тромбоза, ангиоспазму, а также эндотелиит сосудов сердца [20, 21]. Вероятнее всего, миокардит, развивающийся в отдаленном периоде COVID-19, может быть следствием комбинированного действия вышеупомянутых механизмов на сердечную мышцу [22]. Вызывает опасение тот факт, что миокардит, связанный с SARS-CoV-2, может развиваться у людей в любом возрасте вне зависимости от наличия или отсутствия сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе [18]. J. Kim et al. [23] в проведенном метаанализе, включающий 890 пациентов после COVID-19, показали, что суммарная распространенность одного или нескольких аномальных результатов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастным усилением составляет 46,4%, среди которых распространенность МРТ-паттернов миокардита — 14%. N. Hassani et al. [24] провели анализ данных по МРТ сердца в общей сумме у 2954 пациентов в отдаленном периоде COVID-19, по результатам которого частота повышения T1 (МРТ-паттерн отека миокарда) составила до 73%, а увеличение значения T2 (МРТ-паттерн фиброза миокарда) наблюдалось в 2–60%. В проспективном исследовании V. Puntmann et al. [25], включающем 100 человек, выздоровевших после COVID-19, по результатам МРТ сердца было выявлено, что у 78% имелись те или иные аномальные результаты: повышение T1 миокарда наблюдалось у 73%, а T2 — у 60%; перикардиальный выпот наблюдался у 22%. В ходе данного исследования установлено, что обнаруженные изменения не имели корреляции с тяжестью течения COVID-19 в остром периоде и временем с момента постановки диагноза. В исследование L. Huang et al. [26] было включено 26 участников, среди которых у 15 (58%) были

обнаружены аномальные результаты МРТ сердца: отек миокарда был обнаружен у 14 (54%) пациентов. Кроме признаков миокардита, у обследованных лиц также было обнаружено наличие выпота в перикард. Интересной находкой в данном исследовании является локализация выявленных изменений: межжелудочковая перегородка, передняя, переднебоковая и нижняя стенка левого желудочка, которая отличается от локализации миокардитов, вызванных другими вирусами, при которых наиболее часто поражается нижняя и нижнебоковая стенки [27, 28]. В недавнем проспективном исследовании G. Joy et al. [29] была проведена оценка сердечно-сосудистых осложнений через 6 мес после легкого течения COVID-19 у 149 медицинских работников. Полученные результаты оказались противоположными вышеописанным, согласно которым сердечно-сосудистые осложнения встречаются не чаще у переболевших по сравнению с здоровой группой через 6 мес после заражения SARS-CoV-2.

Результатом перенесенного в остром периоде COVID-19 и/или продолжающегося после выздоровления миокардита является развитие сердечной недостаточности. SARS-CoV-2 вносит большой вклад в процесс ремоделирования сердца, включающий в себя гипертрофию и фиброз стенки левого желудочка, о чем косвенно можно судить по увеличению времени позднего накопления гадолиния при проведении МРТ сердца с контрастированием у лиц, перенесших COVID-19. В зависимости от времени возникновения выделяют острую сердечную недостаточность, которая может развиваться в остром периоде COVID-19 на фоне острого миокардита или инфаркта миокарда, и хроническую сердечную недостаточность (ХСН), развивающуюся *de novo* в отдаленном периоде у некоторых лиц после выздоровления [30]. Недавно была предложена гипотеза, согласно которой в развитии ремоделирования сердца при инфицировании SARS-CoV-2 важную роль может играть трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), являющийся одним из основных профибротических цитокинов [31]. Фиброзирование миокарда ассоциировано с развитием различных нарушений сердечного ритма [32]. Заметим, что на сегодняшний день практически не существует исследований по оценке развития ХСН в отдаленном периоде COVID-19. В этой связи стоит вспомнить исследование C.-M. Yu et al. [33], посвященное оценке сердечно-сосудистых осложнений, связанных с SARS-CoV-1, в когорте из 121 пациентов. Кроме гипотонии, наблюдаемой у 50,4% пациентов и синусовой брадикардии у 14,9%, также выявлялись осложнения, включающие аритмии, фиброз и ремоделирование сердца с развитием ХСН, которые в большинстве случаев протекали бессимптомно. Учитывая тот факт, что молекулярно-генетическое сходство SARS-CoV-2 с SARS-CoV-1 составляет 79,6%, можно ожидать подобные сердечно-сосудистые осложнения у определенных групп в отдаленном периоде COVID-19 [32]. Отечественное исследование С.И. Гетман, А.И. Чепель, В.Ю. Терзых [34] продемонстрировало, что в условиях пандемии COVID-19 стоит ожидать рост заболеваемости вирусными миокардитами

и ассоциированными с ними нарушениями сердечного ритма. М.В. Чистякова и др. [35], оценивая сердечно-сосудистые осложнения спустя 3 мес после перенесенного COVID-19, с помощью суточного мониторирования ЭКГ выявили, что у данной группы лиц с различной частотой развиваются суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолии, фибрилляция предсердий, неустойчивая наджелудочковая тахикардия, удлинение интервала QT.

Отдельного внимания заслуживает частота развития тромбозов в отдаленном периоде COVID-19. Эндотелиальные клетки (ЭК) играют важную роль в поддержании динамического равновесия между прокоагулянтными и антикоагулянтными факторами свертывающей системы крови. SARS-CoV-2, проникая внутрь ЭК при помощи рецепторов АПФ-2, запускает каскад тромбообразования: экспрессия ингибитора активатора плазминогена-1 и высвобождение фактора Виллебранда. Активированные ЭК снижают активность тромбомодулина и тканевого активатора плазминогена, способствуя процессу тромбообразования [36, 37]. Кроме этого, иммунные медиаторы воспаления, образующиеся в больших количествах при COVID-19, усиливают тромботический ответ путем образования нейтрофильных внеклеточных ловушек, тем самым модулируя тромбоз [38]. Эти изменения, наряду с другими сложными регуляторными путями, приводят к эндотелиальной дисфункции, активации каскада свертывания крови и подавлению фибринолитических механизмов, в результате чего возрастает риск развития как микрососудистых, так и макрососудистых тромботических осложнений у пациентов, инфицированных COVID-19. На основании ряда публикаций показан высокий риск развития тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 в остром периоде заболевания [39]. Однако на сегодняшний день фактическая распространенность тромботических осложнений, вызванных инфекцией COVID-19, остается неизвестной. Тем не менее F. Rashidi et al. [40] описали частоту развития венозной тромбэмболии (ВТЭ) спустя 45 сут после COVID-19 у 0,2% пациентов. M. Vlachou et al. [41] наблюдали 4 случая острой тромбэмболии легочной артерии среди 370 человек спустя 28 сут после полного выздоровления от COVID-19. Roberts et al. [42] проанализировали частоту развития ВТЭ у 1877 пациентов после COVID-19, среди которых тромбозы наблюдались с частотой 4,8 на 1000 человек. В исследовании R. Patell et al. [43] с участием 163 пациентов с COVID-19 через 30 сут после выписки артериальные и венозные тромбозы составили 2,5%. От частоты тромботических осложнений в постгоспитальном периоде COVID-19 зависит решение вопроса в необходимости назначения антикоагулянтной терапии данной группе лиц. Недавно проведенное исследование P. Li et al. [44], включающее когорту из 2832 взрослых лиц, перенесших COVID-19, продемонстрировало, что только в 1,3% случаев имелись венозные тромбозы после выписки, а у 0,5% — артериальные, причем большая часть среди них имели факт тромбэмболии в анамнезе. Ими был сделан важный

вывод, что антикоагулянтная терапия в профилактических дозах после выписки может рекомендоваться лицам из группы высокого риска, у которых в анамнезе есть венозная тромбэмболия, пиковый уровень D-димера в остром периоде COVID-19 свыше 3000 нг/мл, а уровень С-реактивного белка на момент выписки составлял более 10 мг/дл. Можно предположить, что наблюдаемая невысокая частота тромбозов в отдаленном периоде COVID-19 не отражает действительность, поскольку большинство переболевших переносят инфицирование SARS-CoV-2 в бессимптомной или легкой форме, ввиду чего оценка состояния свертывающей системы у данной категории видится проблематичной. В связи с чем вопрос о необходимости в антикоагулянтной терапии у лиц, перенесших инфицирование SARS-CoV-2, продолжает оставаться дискуссионным, требующим большее количество проспективных исследований по оценке частоты развития тромботических событий в отдаленном периоде COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мере неуклонного роста числа переболевших COVID-19 медицинское сообщество уже сегодня ежедневно сталкивается с отдаленными последствиями данного заболевания. Нами были рассмотрены клинические состояния в рамках кардиального варианта постковидного синдрома, серьезность которых не вызывает сомнений. Однако неясным остается прогноз у данной группы лиц ввиду отсутствия на сегодняшний день проспективных исследований по оценке течения сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде COVID-19. Смотри на современную тенденцию повсеместного распространения инфекции SARS-CoV-2, стоит констатировать, что мы вправе ожидать увеличения частоты развития разнообразных компонентов постковидного синдрома, в том числе и сердечно-сосудистых. Одной из проблем по определению точных данных по распространенности сердечно-сосудистых осложнений после COVID-19 в общей популяции видится то, что более 50% людей переносят заболевание в легкой или бессимптомной форме, не обращаясь за медицинской помощью и выпадая из поля зрения медицинских работников.

Таким образом, для улучшения современного понимания сердечно-сосудистых осложнений после COVID-19 в последующие исследования необходимо включать большое количество участников с проспективным серийным и долгосрочным наблюдением. Оценку последствий COVID-19 на сердечно-сосудистую систему, на наш взгляд, следует проводить в течение нескольких месяцев после выздоровления, с помощью доступных на сегодняшний день клинико-лабораторных (тест с 6-минутной ходьбой, определения N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида, уровня антикардиальных антител) и визуализирующих (электрокардиография, эхокардиография, а также МРТ сердца с контрастированием) методик.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zheng C., Shao W., Chen X., et al. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis // *Int J Infect Dis*. 2022. Vol. 114. P. 252–260. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.11.009
2. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 // *JAMA*. 2020. Vol. 324. No. 6. P. 603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
3. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaignan A., et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset // *Clin Microbiol Infect*. 2021. Vol. 27. No. 2. P. 258–263. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052
4. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // *Lancet*. 2021. Vol. 397. No. 10270. P. 220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
5. Carod-Artal F. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved // *Revista de neurologia*. 2021. Vol. 72. No. 11. P. 384–396. DOI: 10.33588/rn.7211.2021230
6. Romero-Duarte A., Rivera-Izquierdo M., Guerrero-Fernández I. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study // *BMC Medicine*. 2021. Vol. 19. ID 129. DOI: 10.1186/s12916-021-02003-7
7. Oronsky B., Larson C., Hammond T., et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS) // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3
8. Evans P., Rainger G., Mason J., et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science // *Cardiovasc Res*. 2020. Vol. 116. No. 14. P. 2177–2184. DOI: 10.1093/cvr/cvaa230
9. Zadourian A., Doherty T., Swiatkiewicz I., Taub P.R. Postural orthostatic tachycardia syndrome: prevalence, pathophysiology, and management // *Drugs*. 2018. Vol. 78. No. 10. P. 983–994. DOI: 10.1007/s40265-018-0931-5
10. Дупляков Д.В., Горбачева О.В., Головина Г.А. Синдром постуральной ортостатической тахикардии // *Вестник аритмологии*. 2011. № 66. С. 50–55.
11. O'Sullivan J., Lyne A., Vaughan C. COVID-19-induced postural orthostatic tachycardia syndrome treated with ivabradine // *BMJ case reports*. 2021. Vol. 14. No. 6. P. 52–57. DOI: 10.1136/bcr-2021-243585
12. Abdulla A., Rajeevan T. Reversible postural orthostatic tachycardia syndrome // *World J Clin Cases*. 2015. Vol. 3. No. 7. P. 655–660. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i7.655
13. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., et al. Autonomic dysfunction in long COVID: rationale, physiology and management strategies // *Clin Med*. 2021. Vol. 21. No. 1. P. 65–71. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896
14. Puccioni-Sohler M., Rodrigues Poton A., Franklin M., et al. Current evidence of neurological features, diagnosis, and neuropathogenesis associated with COVID-19 // *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020. ID 53. DOI: 10.1590/0037-8682-0477-2020
15. Goldstein D. The possible association between COVID-19 and postural tachycardia syndrome // *Heart Rhythm*. 2021. Vol. 18. No. 4. P. 508–509. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.12.007
16. Blitshtey S., Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients // *Immunol Res*. 2021. Vol. 69. P. 205–201. DOI: 10.1007/s12026-021-09185-5
17. Mitrani R., Dabas N., Goldberger J. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors // *Heart Rhythm*. 2020. Vol. 17. No. 11. P. 1984–1990. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.06.026
18. Inciardi R., Lupi L., Zaccone G., et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA cardiology*. 2020. Vol. 5. No. 7. P. 819–824. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096
19. Guo T., Fan Y., Chen M., et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA cardiology*. 2020. Vol. 5. No. 7. P. 811–817. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
20. Фисун А.Я., Лобзин Ю.В., Черкашин Д.В., и др. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 // *Вестник РАМН*. 2021. Т. 76, № 3. С. 287–297. DOI: 10.15690/vramn1474
21. Крюков Е.В., Шуленин К.С., Черкашин Д.В., и др. Патогенез и клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Санкт-Петербург: Веда Принт, 2021.
22. Samidurai A., Das A. Cardiovascular complications associated with COVID-19 and potential therapeutic strategies // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21. No. 18. ID 6790. DOI: 10.3390/ijms21186790
23. Kim J., Han K., Suh Y. Prevalence of abnormal cardiovascular magnetic resonance findings in recovered patients from COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *J Cardiovasc Magn Reson*. 2021. Vol. 23. ID 100. DOI: 10.1186/s12968-021-00792-7
24. Hassani N., Talakoob H., Karim H., et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings in 2954 COVID-19 Adult Survivors: A Comprehensive Systematic Review // *J Magn Reson Imaging*. 2021. Vol. 55. No. 3. P. 866–880. DOI: 10.1002/jmri.27852
25. Puntmann V., Carerj M., Wieters I., et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiology*. 2020. Vol. 5. No. 11. P. 1265–1273. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
26. Huang L., Zhao P., Tang D., et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020. Vol. 13. No. 11. P. 2330–2339. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.05.004
27. Luetkens J., Doerner J., Thomas D., et al. Acute myocarditis: multiparametric cardiac MR imaging // *Radiology*. 2014. Vol. 273. No. 2. P. 383–392. DOI: 10.1148/radiol.14132540
28. Chaikriangkrai K., Abbasi M., Sarnari R., et al. Prognostic value of myocardial extracellular volume fraction and T2-mapping in heart transplant patients // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020. Vol. 13. No. 7. P. 1521–1530. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.01.014
29. Joy G., Artico J., Kurdi H., et al. Prospective Case-Control Study of Cardiovascular Abnormalities 6 Months Following Mild COVID-19 in Healthcare Workers // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021. Vol. 14. No. 11. P. 2155–2166. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.04.011

- 30.** Biernacka A., Frangogiannis N. Aging and Cardiac Fibrosis // *Aging and disease*. 2011. Vol. 2. No. 2. P. 158–173.
- 31.** Tan W., Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease // *Int J Cardiol*. 2020. Vol. 15. No. 309. P. 70–77. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.063
- 32.** Gupta S., Mitra A. Challenge of post-COVID era: management of cardiovascular complications in asymptomatic carriers of SARS-CoV-2 // *Heart Fail Rev*. 2021. Vol. 27. P. 239–249. DOI: 10.1007/s10741-021-10076-y
- 33.** Yu C.-M., Wong R.S.-M., Wu E.B., et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome // *Postgrad Med J*. 2006. Vol. 82. No. 964. P. 140–144. DOI: 10.1136/pgmj.2005.037515
- 34.** Гетман С.И., Чепель А.И., Терза В.Ю. Диагностика миокардита в условиях пандемии COVID-19 тахикардии // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021. № 9-2. С. 18–23. DOI: 10.23670/IRJ.2021.9.111.037
- 35.** Чистякова М.В., Зайцев Д.Н., Говорин А.В., и др. «Постковидный» синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26, № 7. С. 32–39. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4485
- 36.** Chaudhary R., Bliden K., Kreutz R., et al. Race-Related disparities in COVID-19 thrombotic outcomes: Beyond social and economic explanations // *EclinicalMedicine*. 2020. Vol. 29. ID 100647. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100647
- 37.** Wang M., Hao H., Leeper N., et al. Thrombotic regulation from the endothelial cell perspectives // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018. Vol. 38. No. 6. P. 90–95. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.310367
- 38.** Gómez-Moreno D., Adrover J., Hidalgo A. Neutrophils as effectors of vascular inflammation // *Eur J Clin Invest*. 2018. Vol. 48. No. S2. ID e12940. DOI: 10.1111/eci.12940
- 39.** Zuin M., Rigatelli G., Zuliani G., Loncon R. The risk of thrombosis after acute-COVID-19 infection // *QJM*. 2021. Vol. 114. No. 9. P. 619–620. DOI: 10.1093/qjmed/hcab054
- 40.** Rashidi F., Barco S., Kamangar F., et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism following hospitalization for coronavirus disease 2019: prospective results from a multi-center study // *Thromb Res*. 2021. Vol. 198. P. 135–138. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.12.001
- 41.** Vlachou M., Drebes A., Candilio L., et al. Pulmonary thrombosis in Covid-19: before, during and after hospital admission // *J Thromb Thrombolysis*. 2021. Vol. 51. P. 978–984. DOI: 10.1007/s11239-020-02370-7
- 42.** Roberts L., Whyte M., Georgiou L., et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19 // *Blood*. 2020. Vol. 136. No. 11. P. 1347–1350. DOI: 10.1182/blood.2020008086
- 43.** Patell R., Bogue T., Koshy A., et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19 // *Blood*. 2020. Vol. 136. No. 11. P. 1342–1346. DOI: 10.1182/blood.2020007938
- 44.** Li P., Zhao W., Kaatz S., et al. Factors associated with risk of postdischarge thrombosis in patients with COVID-19 // *JAMA Network Open*. 2021. Vol. 2. No. 11. ID e2135397. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.35397

REFERENCES

- 1.** Zheng C, Shao W, Chen X, et al. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2022;114:252–260. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.11.0091
- 2.** Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
- 3.** Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignan A, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(2):258–263. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052
- 4.** Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
- 5.** Carod-Artal F. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Revista de neurologia*. 2021;72(11):384–396. DOI: 10.33588/rn.7211.2021230
- 6.** Romero-Duarte A, Rivera-Izquierdo M, Guerrero-Fernández I. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Medicine*. 2021;19:129. DOI: 10.1186/s12916-021-02003-7
- 7.** Oronsky B, Larson C, Hammond T, et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3
- 8.** Evans P, Rainger G, Mason J, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res*. 2020;116(14):2177–2184. DOI: 10.1093/cvr/cvaa230
- 9.** Zadourian A, Doherty T, Swiatkiewicz I, Taub PR. Postural orthostatic tachycardia syndrome: prevalence, pathophysiology, and management. *Drugs*. 2018;78(10):983–994. DOI: 10.1007/s40265-018-0931-5
- 10.** Duplyakov DV, Gorbacheva OV, Golovina GA. Postural orthostatic tachycardia syndrome. *Journal of Arrhythmology*. 2011;(66):50–55. (In Russ.).
- 11.** O'Sullivan J, Lyne A, Vaughan C. COVID-19-induced postural orthostatic tachycardia syndrome treated with ivabradine. *BMJ case reports*. 2021;14(6):52–57. DOI: 10.1136/bcr-2021-243585
- 12.** Abdulla A, Rajeevan T. Reversible postural orthostatic tachycardia syndrome. *World J Clin Cases*. 2015;3(7):655–660. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i7.655
- 13.** Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in long COVID: rationale, physiology and management strategies. *Clin Med*. 2021;21(1):65–71. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896
- 14.** Puccioni-Sohler M, Rodrigues Poton A, Franklin M, et al. Current evidence of neurological features, diagnosis, and neuropathogenesis

- associated with COVID-19. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020;53. DOI: 10.1590/0037-8682-0477-2020
15. Goldstein D. The possible association between COVID-19 and postural tachycardia syndrome. *Heart Rhythm.* 2021;18(4):508–509. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.12.007
16. Blitshtey S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res.* 2021;69: 205–201. DOI: 10.1007/s12026-021-09185-5
17. Mitrani R, Dabas N, Goldberger J. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm.* 2020;17(11):1984–1990. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.06.026
18. Inciardi R, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology.* 2020;5(7):819–824. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096
19. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology.* 2020;5(7):811–817. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
20. Fisun AY, Lobzin YV, Cherkashin DV, et al. Mechanisms of Damage to the Cardiovascular System in COVID-19. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(3):287–297. (In Russ.). DOI:10.15690/vramn1474
21. Kryukov EV, Shulenin KS, Cherkashin DV, et al. *Patogenez i klinicheskie proyavleniya porazheniya serdechno-sosudistoi sistemy u patsientov s novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19).* Saint Petersburg: Veda Print; 2021. (In Russ.).
22. Samidurai A, Das A. Cardiovascular complications associated with COVID-19 and potential therapeutic strategies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6790. DOI: 10.3390/ijms21186790
23. Kim J, Han K, Suh Y. Prevalence of abnormal cardiovascular magnetic resonance findings in recovered patients from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2021;23:100. DOI: 10.1186/s12968-021-00792-7
24. Hassani N, Talakoob H, Karim H, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings in 2954 COVID-19 Adult Survivors: A Comprehensive Systematic Review. *J Magn Reson Imaging.* 2021;55(3):866–880. DOI: 10.1002/jmri.27852
25. Puntmann V, Carerj M, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology.* 2020;5(11):1265–1273. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
26. Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(11):2330–2339. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.05.004
27. Luetkens J, Doerner J, Thomas D, et al. Acute myocarditis: multiparametric cardiac MR imaging. *Radiology.* 2014;273(2): 383–392. DOI: 10.1148/radiol.14132540
28. Chaikriangkrai K, Abbasi M, Sarnari R, et al. Prognostic value of myocardial extracellular volume fraction and T2-mapping in heart transplant patients. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(7):1521–1530. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.01.014
29. Joy G, Artico J, Kurdi H, et al. Prospective Case-Control Study of Cardiovascular Abnormalities 6 Months Following Mild COVID-19 in Healthcare Workers. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(11): 2155–2166. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.04.011
30. Biernacka A, Frangogiannis N. Aging and Cardiac Fibrosis. *Aging and Disease.* 2011;2(2):158–173.
31. Tan W, Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2020;15(309):70–77. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.063
32. Gupta S, Mitra A. Challenge of post-COVID era: management of cardiovascular complications in asymptomatic carriers of SARS-CoV-2. *Heart Fail Rev.* 2021;27:239–249. DOI: 10.1007/s10741-021-10076-y
33. Yu C-M, Wong RS-M, Wu EB, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J.* 2006;82(964):140–144. DOI: 10.1136/pgmj.2005.037515
34. Getman SI, Chepel AI, Tegza VYU. Diagnosis of myocarditis in the context of the COVID-19 pandemic. *International Research Journal.* 2021;(9-2):18–23. (In Russ.). DOI: 10.23670/IRJ.2021.9.111.037
35. Chistyakova MV, Zaitsev DN, Govorin AV, et al. Post-COVID-19 syndrome: morpho-functional abnormalities of the heart and arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):32–39. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4485
36. Chaudhary R, Bliden K, Kreutz R, et al. Race-Related disparities in COVID-19 thrombotic outcomes: Beyond social and economic explanations. *EClinicalMedicine.* 2020;29:100647. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100647
37. Wang M, Hao H, Leeper N, et al. Thrombotic regulation from the endothelial cell perspectives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(6):90–95. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.310367
38. Gómez-Moreno D, Adrover J, Hidalgo A. Neutrophils as effectors of vascular inflammation. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(S2):e12940. DOI: 10.1111/eci.12940
39. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, Loncon R. The risk of thrombosis after acute-COVID-19 infection. *QJM.* 2021;114(9):619–620. DOI: 10.1093/qjmed/hcab054
40. Rashidi F, Barco S, Kamangar F, et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism following hospitalization for coronavirus disease 2019: prospective results from a multi-center study. *Thromb Res.* 2021;198:135–138. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.12.001
41. Vlachou M, Drebes A, Candilio L, et al. Pulmonary thrombosis in Covid-19: before, during and after hospital admission. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51:978–984. DOI: 10.1007/s11239-020-02370-7
42. Roberts L, Whyte M, Georgiou L, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood.* 2020;136(11):1347–1350. DOI: 10.1182/blood.202008086
43. Patell R, Bogue T, Koshy A, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood.* 2020;136(11): 1342–1346. DOI: 10.1182/blood.2020007938
44. Li P, Zhao W, Kaatz S, et al. Factors associated with risk of postdischarge thrombosis in patients with COVID-19. *JAMA Network Open.* 2021;2(11):e2135397. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.35397

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

***Никита Тагирович Мирзоев**, слушатель ординатуры;
e-mail: mirsoev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9232-6459;
eLibrary SPIN: 9826-5624;

Геннадий Геннадьевич Кутелев, кандидат медицинских наук; e-mail: gena08@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6489-9938;
eLibrary SPIN: 5139-8511;

Максим Игоревич Пугачев, кандидат медицинских наук;
e-mail: kenig.max@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5523-8233;
eLibrary SPIN: 1549-6552.

Киреева Елена Борисовна, кандидат медицинских наук,
e-mail: kirr72@mail.ru, eLibrary SPIN: 8954-1927.

AUTHORS INFO

***Nikita T. Mirzoev**, resident;
e-mail: mirsoev@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-9232-6459; eLibrary SPIN: 9826-5624;

Gennady G. Kutelev, candidate of medical sciences;
e-mail: gena08@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6489-9938,
eLibrary SPIN: 5139-8511;

Maxim I. Pugachev, candidate of medical sciences;
e-mail: kenig.max@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5523-8233;
eLibrary SPIN: 1549-6552

Elena B. Kireeva, candidate of medical sciences;
e-mail: kirr72@mail.ru, eLibrary SPIN: 8954-1927.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author