

Поражение миокарда при COVID-19 и нарушения ритма сердца в остром и отдалённом периодах

С.Г. Щербак^{1, 2}, Д.А. Вологжанин^{1, 2}, С.В. Макаренко^{1, 2}, А.С. Голота², Т.А. Камилова²

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

² Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Эпидемиологические данные показывают, что до 30% людей, выживших после острой фазы COVID-19, испытывают длительные симптомы, связанные с сердечно-сосудистой системой (одышку, боль и дискомфорт в груди, учащённое сердцебиение, непереносимость физической нагрузки, патологическую слабость, нарушения сна). В многочисленных исследованиях, проведённых в различных регионах мира, установлено, что пациенты, независимо от возраста, расы, пола и факторов сердечно-сосудистого риска, после выздоровления от COVID-19 подвержены повышенному риску развития сердечно-сосудистых осложнений, включая новые или прогрессирующие воспалительные заболевания сердца, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, ишемическую болезнь сердца, кардиомиопатию, тромбоэмболию, аритмии и ишемический инсульт. Вирус SARS-CoV-2 вызывает не только прямое повреждение кардиомиоцитов и других клеток сердечно-сосудистой системы, но и системное воспаление и коагулопатию, которые могут усугубить коморбидные сердечно-сосудистые заболевания. Использование функциональных и инструментальных методов исследования позволило выявить различные виды субклинического и клинического поражения сердца у большинства пациентов с пост-COVID синдромом независимо от тяжести острой фазы COVID-19 и сопутствующих состояний. Высокая распространённость пост-COVID синдрома кардиологического типа требует комплексного многопрофильного подхода к диагностике, лечению и реабилитации пациентов. Все авторы опубликованных исследований, метаанализов и систематических обзоров подчёркивают важное значение постоянного наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы в течение как минимум одного года после разрешения инфекции.

Целью нашей обзорной статьи было обоснование необходимости изучения патофизиологии пост-COVID синдрома сердечно-сосудистого типа для обнаружения терапевтических мишеней и разработки таргетных методов лечения.

Ключевые слова: COVID-19; пост-COVID синдром; сердечно-сосудистая система; сердечно-сосудистые осложнения COVID-19; SARS-CoV-2; инструментальные методы исследования; диагностика; лечение; реабилитация.

Как цитировать:

Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Макаренко С.В., Голота А.С., Камилова Т.А. Поражение миокарда при COVID-19 и нарушения ритма сердца в остром и отдалённом периодах // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2025. Т. 7, № 3. С. 221–242.

DOI: [10.36425/rehab688574](https://doi.org/10.36425/rehab688574) EDN: GRXWKT

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab688574>

EDN: GRXWKT

Myocardial Injury in COVID-19 and Cardiac Arrhythmias in Acute and Long-Term Periods

Sergey G. Scherbak^{1, 2}, Dmitry A. Vologzhanin^{1, 2}, Stanislav V. Makarenko^{1, 2}, Aleksandr S. Golota², Tatyana A. Kamilova²

¹ Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

² Saint-Petersburg City Hospital № 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Epidemiologic data indicate that up to 30% of individuals surviving the acute phase of COVID-19 experience persistent cardiovascular symptoms, including dyspnea, chest pain and discomfort, palpitations, exercise intolerance, pathological fatigue, and sleep disturbances. Numerous investigations worldwide have shown that patients, regardless of age, race, sex, or cardiovascular risk factors, remain at increased risk for cardiovascular complications after recovery from COVID-19, including new-onset or progressive inflammatory heart diseases, heart failure, myocardial infarction, ischemic heart disease, cardiomyopathy, thromboembolism, cardiac arrhythmias, and ischemic stroke. SARS-CoV-2 not only induces direct cardiomyocyte injury or damages other cardiovascular system cells but also causes systemic inflammation and coagulopathy, which may exacerbate comorbid cardiovascular diseases. Functional and instrumental diagnostic methods have revealed various forms of subclinical and clinical cardiac injury in most patients with post-COVID syndrome, regardless of the severity of the acute COVID-19 phase or coexisting conditions. The high prevalence of post-COVID cardiovascular syndrome underscores the need for a comprehensive, multidisciplinary approach to diagnosis, treatment, and rehabilitation. Authors of published investigations, meta-analyses, and systematic reviews consistently emphasize the importance of monitoring cardiovascular status for at least one year after recovery from infection.

This review article highlights the need to investigate the pathophysiology of post-COVID cardiovascular syndrome to identify potential therapeutic targets and develop targeted treatment strategies.

Keywords: COVID-19; post-COVID syndrome; cardiovascular system; COVID-19 cardiovascular complications; SARS-CoV-2; diagnostic imaging; diagnosis; therapy; rehabilitation.

To cite this article:

Sherbak SG, Vologzhanin DA, Makarenko SV, Golota AS, Kamilova TA. Myocardial Injury in COVID-19 and Cardiac Arrhythmias in Acute and Long-Term Periods. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2025;7(3):221–242. DOI: 10.36425/rehab688574 EDN: GRXWKT

Список сокращений

КТ — компьютерная томография	CXC (chemokines) — семейство хемокинов
MPT — магнитно-резонансная томография	GWAS (genome-wide association studies) — полногеномный поиск ассоциаций
РКИ — рандомизированное клиническое исследование	HR (hazard ratio) — отношение риска
СПОТ — синдром постуральной ортостатической тахикардии	IL (interleukin) — интерлейкин
TCP — турбулентность сердечного ритма	IFN (interferon) — интерферон
ЭКГ — электрокардиография	OR (odds ratio) — отношение шансов
ЭхоКГ — эхокардиография	SARS-CoV-2 — штамм коронавируса 2-го типа, вызывающий тяжёлый острый респираторный синдром (впервые выявлен в Китае в конце 2019 года)
ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) — ангиотензин-превращающий фермент 2, мембранный белок	TNF (tumor necrosis factor) — фактор некроза опухоли
COVID-19 (от coronavirus disease 2019 — коронавирусное заболевание 2019 года) — острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2	VO ₂ max (maximal oxygen consumption) — максимальное потребление кислорода

ВВЕДЕНИЕ

Уже в начале пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 (далее COVID), вызванной вирусом SARS-CoV-2, стало очевидно, что одним из наиболее значимых внелёгочных проявлений заболевания является поражение сердечно-сосудистой системы, включая повреждение миокарда и нарушения сердечного ритма [1]. Инфицирование клеток сердца и кровеносных сосудов вирусом SARS-CoV-2 проявляется преимущественно миокардитом, реже сердечной недостаточностью, аритмией, острым коронарным синдромом и тяжёлым аортальным стенозом [2]. Пациенты с COVID подвергаются повышенному риску острого инфаркта миокарда в первые 30 дней с момента начала инфекции независимо от клинической тяжести респираторного заболевания [3].

Данные метаанализов свидетельствуют о повышенном риске развития сердечно-сосудистых заболеваний и после выздоровления от COVID, включая инфаркт миокарда, инсульт, кардиомиопатию, аритмии и тромбоэмболические осложнения. Состояние после выздоровления от COVID, известное как синдром после острого COVID (post-acute COVID syndrome), или «длинный COVID» (long COVID), подразумевает «продолжение или развитие новых симптомов через 3 месяца после первоначальной инфекции SARS-CoV-2, которые длятся не менее 2 месяцев без других объяснений» [1]. В течение первых четырёх месяцев после острой инфекции постоянные симптомы испытывают до 45% выздоровевших от COVID [4] и до 85% перенёсших тяжёлую форму COVID [5]. Сердечно-сосудистые осложнения COVID охватывают широкий спектр состояний, включая различные аритмические

явления (мерцательную аритмию, трепетание предсердий, дисфункцию синусового узла, атриовентрикулярные блокады и желудочковые тахикардии), повреждение миокарда, инфаркт миокарда, миокардит и синдром постуральной ортостатической тахикардии с постоянной болью в груди, одышкой и усталостью как при нагрузке, так и в покое [6].

В нашем обзоре выполнен анализ современных данных о патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении поражения миокарда и нарушений ритма сердца как в острой фазе заболевания, так и в долгосрочной перспективе.

ПОРАЖЕНИЕ МИОКАРДА В ОСТРОЙ ФАЗЕ COVID

Эпидемиология

У пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 в сравнении с пациентами без COVID ($p < 0,001$ для всех сравнений) наблюдались более высокая частота сердечно-сосудистых осложнений (14,1% против 9,9%) и серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (14,7% против 10,2%), а также более высокая частота новых случаев аритмии (6,4% против 4,6%), воспалительных заболеваний сердца (0,2% против 0,1%), тромбоза (2,7% против 1,2%), цереброваскулярных расстройств (2,0% против 1,4%), ишемической болезни сердца (5,1% против 3,8%) и других сердечных расстройств (3,5% против 2,4%). У негоспитализированных пациентов с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 риск развития новых сердечно-сосудистых заболеваний ($p < 0,001$) или тромбоза ($p < 0,001$) был ниже, чем у госпитализированных [7].

Заболеваемость миокардитом до COVID составляла от 1 до 10 случаев на 100 000 человек, а при COVID — от 150 до 4000 случаев на 100 000 человек [8]. Летальность пациентов с COVID и острым инфарктом миокарда достигает 76%, что на порядок выше, чем у пациентов с инфарктом миокарда без COVID (7%) [9].

Патофизиология сердечно-сосудистых осложнений COVID

Механизмы повреждения и дисфункции сердца при инфекции SARS-CoV-2. Патофизиологические механизмы развития COVID-ассоциированных сердечно-сосудистых осложнений связаны с вирусной инвазией и иммунными реакциями. Основными механизмами повреждения миокарда вирусом SARS-CoV-2 являются:

- прямая инвазия через рецептор ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2), экспрессируемые на кардиомиоцитах и других клетках сердца;
- системное воспаление и цитокиновый шторм;
- дисфункция эндотелия и микроваскулярные тромбозы;
- гипоксия и дисбаланс между доставкой и потреблением кислорода;
- активация коагуляционного каскада и развитие коагулопатии.

Системная воспалительная реакция (цитокиновый шторм) приводит к массивному выбросу цитокинов, тяжёлому воспалению, дисфункции кардиомиоцитов и прогрессирует до полиорганной недостаточности. Кроме того, развитию сердечно-сосудистых осложнений способствуют повышенные кардиометаболические потребности в сочетании с гипоксией, дисбалансом электролитов, разрывом атеросклеротических бляшек и тромбозом. Эти механизмы приводят к развитию структурных и функциональных изменений сердца, которые тесно взаимосвязаны и снижают сократимость миокарда, ухудшают циркуляцию крови и распространение электрических сигналов [2].

Роль рецептора ACE2 в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений COVID. Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки хозяина, в том числе клетки сердца, взаимодействуя с клеточным рецептором ACE2. Кардиомиоциты, перичиты, фибробласты, эндотелиальные клетки и клетки гладких мышц сосудов экспрессируют ACE2, что делает их мишенями для инфекции SARS-CoV-2 в сердце [10]. Уровни экспрессии ACE2 в предсердиях и особенно в желудочках сердца превосходят таковые в лёгких, что подчёркивает уязвимость сердца к инфекции SARS-CoV-2. Прямое вирусное вторжение в кардиомиоциты приводит к воспалению и повреждению миокарда, а в перичиты — к дисфункции эндотелиальных клеток капилляров. Связывание SARS-CoV-2 с ACE2 на эндотелиальных клетках и кардиомиоцитах запускает эндотелиальную дисфункцию, сосудистую проницаемость, протромбо-

тические изменения и постоянное слабовыраженное воспаление [11, 12].

ACE2 служит важнейшим регуляторным ферментом в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, превращая ангиотензин I в ангиотензин 1-9, который оказывает кардиопротекторное действие, и ангиотензин II в ангиотензин 1-7, который опосредует противовоспалительные и антифибротические эффекты. Взаимодействие SARS-CoV-2 с ACE2 может нарушить этот баланс, создавая риск сердечно-сосудистых осложнений. Связывание SARS-CoV-2 с ACE2 приводит к интернализации ACE2, потере его каталитической активности и повышению уровня ангиотензина II, что способствует эндотелиальной дисфункции, гипоксии миокарда, гибели кардиомиоцитов и атерогенезу [3].

Системное воспаление и цитокиновый шторм. Цитотоксическое воздействие вируса SARS-CoV-2 на инфицированные кардиомиоциты способствует привлечению иммунных клеток, таких как Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, естественные клетки-киллеры. Моноциты дифференцируются в активированные макрофаги, при этом происходит усиленная секреция интерлейкинов (interleukin, IL) 1β и 6, фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF-α) и других провоспалительных цитокинов. Вирус SARS-CoV-2 способен инфицировать макрофаги в коронарной системе и в атеросклеротических бляшках пациентов с COVID. Гипервоспалительная реакция, организованная инфицированными макрофагами, усиливает воспаление и повреждение миокарда [2].

Чрезмерная секреция цитокинов (цитокиновый шторм), особенно IL-6 и TNF-α, приводит к системному воспалению, эндотелиальной дисфункции, оксидантному стрессу и повреждению миокарда, нарушая его сократимость, увеличивая риск аритмии и острой сердечной недостаточности. Дисбаланс между повышенной потребностью миокарда в кислороде из-за цитокинового шторма и снижением подачи кислорода к кардиомиоцитам в результате острого респираторного дистресс-синдрома вызывает повреждение миокарда. Микроциркуляторная дисфункция, провоспалительное состояние и вазоспазм вызывают кардиомиопатию у пациентов с COVID. Все эти процессы в совокупности способствуют тяжёлым сердечно-сосудистым осложнениям COVID [10]. IL-6, ключевой медиатор цитокинового шторма при COVID, ассоциирован с гипертрофией и неблагоприятным ремоделированием миокарда из-за его профибротического воздействия на сердечные фибробласты [13].

Системное воспаление, приводящее к полиорганному поражению, характеризует тяжёлую форму COVID, при этом повышенное содержание цитокинов IL-1β, IL-6, TNF-α, IFN-γ, макрофагального белка MIP (macrophage inflammatory protein 1α и 1β) и хемокинов (CCL-2, CCL-3 и CCL-5) коррелирует с более высокой вирусной нагрузкой и худшим прогнозом. В условиях системной

воспалительной реакции воздействие провоспалительных цитокинов инициирует в эндотелиальных клетках экспрессию хемокинов и адгезионных молекул, способствуя привлечению лейкоцитов и воспалению. Благодаря этой петле усиления эндотелиальные клетки представляют собой дополнительный источник провоспалительных цитокинов, характерных для цитокинового шторма при COVID [3].

В острой фазе COVID инфекция активирует аутоиммунитет, при этом наблюдается продукция аутоантител против иммуномодулирующих белков, включая цитокины, хемокины, компоненты комплемента и белки клеточной поверхности, а также антинуклеарных и антифосфолипидных аутоантител [14].

Дисфункция эндотелия и микроваскулярные тромбозы. COVID вызывает дисфункцию эндотелия, инфицируя эндотелиальные клетки либо способствуя воспалению сосудов. Во время цитокинового шторма воспалительные медиаторы ослабляют межэндотелиальные соединения, что увеличивает проницаемость сосудов, нарушает перфузию органов и приводит к эндотелииту, коагулопатии и микротромбозу. Системное воспаление и гиперкоагуляция повышают риск инфаркта миокарда, инсульта и венозной тромбоэмболии [15]. Инфицируя эндотелий, вирус SARS-CoV-2 активирует каскад коагуляции и адгезию тромбоцитов. У пациентов с COVID и высоким риском венозной тромбоэмболии гиперкоагуляционное состояние развивалось, несмотря на профилактический приём антикоагулянтов. Системная микроангиопатия и тромбоэмболия могут привести к полиорганной недостаточности и смерти [10].

Атеросклероз. Инфекция SARS-CoV-2 может существенно влиять на возникновение и прогрессирование атеросклеротических поражений. Воспалительное состояние при COVID приводит к инфильтрации атеросклеротических бляшек воспалительными клетками и цитокинами, что придаёт им нестабильность, кульминацией которой являются разрыв бляшки, коронарный тромбоз и острый коронарный синдром [16]. Дисфункция эндотелиальных клеток — раннее событие при COVID, последующая активация и адгезия тромбоцитов к эндотелию являются центральными как для атеросклероза, так и для COVID. Высвобождение провоспалительных цитокинов, иммунная гиперактивация при инфекции SARS-CoV-2, усиливает дисфункцию эндотелиальных клеток и укрепляет этот порочный круг [3].

Коронарная артерия *vasa vasorum*, расположенная в эпикарде, играет ключевую роль в формировании ранних атеросклеротических поражений. Эта область, богатая эпикардиальной жировой тканью, способствует иммунному надзору и сосудистому гомеостазу. В патологических состояниях, таких как инфекция SARS-CoV-2, эта жировая ткань становится проатерогенной и проаритмогенной из-за активации макрофагов [17].

Коморбидные сердечно-сосудистые заболевания. Коморбидные сердечно-сосудистые заболевания значительно увеличивают риск повреждения миокарда, повышая летальность среди пациентов с COVID. Большинство случаев смерти от COVID произошло у пациентов с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как гипертензия, мерцательная аритмия и ишемическая болезнь сердца. Повышенная миокардиальная экспрессия ACE2 отмечается у пациентов с сердечной недостаточностью, что объясняет прогрессирование заболеваний при COVID. Летальность была значительно выше среди пациентов, госпитализированных с острым инфарктом миокарда, которые имели сопутствующий COVID, по сравнению с неинфицированными пациентами, госпитализированными с инфарктом миокарда [18]. Эти данные указывают на критическую необходимость бдительного мониторинга сердечно-сосудистой системы и комплексной специализированной сердечно-сосудистой помощи в этой уязвимой группе населения в контексте COVID [9].

Генетическая и эпигенетическая предрасположенность к тяжёлому течению COVID и сердечно-сосудистым осложнениям. Полногеномные исследования ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) выявляют генетические маркеры, которые влияют на предрасположенность к вирусным инфекциям, степень их клинической тяжести и развитие вирусно-индуцированных сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из примеров того, как GWAS может идентифицировать генетические маркеры, влияющие на восприимчивость и тяжесть заболевания, являются варианты гена *ACE2* rs505922 и rs2277732, связанные с тяжёлыми исходами COVID и развитием сердечно-сосудистых заболеваний [19]. Генетические варианты гена *ACE2* влияют на его экспрессию, проникновение вируса в клетку и сердечно-сосудистые риски, такие как гипертензия и сердечная недостаточность. Люди с определёнными генотипами *ACE2* (rs4331 A/G и rs2074192 C/T), ассоциированными с гипертонией, подвержены повышенному риску тяжёлых исходов COVID [20].

Мутации в генах, связанных с иммунным ответом, коррелируют с неблагоприятными последствиями COVID. Ген *TLR7* (toll-like receptor 7) является жизненно важным элементом врождённого иммунитета, необходимым для обнаружения вирусной РНК и запуска иммунных реакций. Мутация в гене *TLR7* rs2042915990 (c.2129_2132del; p.Gln710Argfs*18) приводит к образованию нефункционального белка и тяжёлому течению COVID. Мутация *TLR7* rs200553089 (c.2383G>T; p.Val795Phe) влияет на синтез интерферонов I типа, которые необходимы для противовирусной защиты [21].

Ген *LZTFL1* участвует в нескольких биологических процессах, включая контроль иммунных реакций [22]. Полиморфный сайт rs10490770 (chr3:45823240, T>C) в гене *LZTFL1* имеет прямую связь с тяжестью COVID и ишемической болезнью сердца [23].

Определённые группы крови ABO являются фактором предрасположенности к COVID и тяжёлых симптомов COVID. Ген *ABO* кодирует гликозилтрансферазы, которые определяют антигены группы крови и участвуют в реакциях иммунной системы. Варианты гена *ABO* rs579459 (C>T) и rs495828 (T>G) влияют на иммунный ответ, тяжесть COVID и последующие сердечно-сосудистые проблемы [23].

Эти результаты раскрывают потенциальные генетические мишени для лечения сердечно-сосудистых осложнений, связанных с COVID, хотя для их подтверждения необходима экспериментальная проверка. Такая работа продолжается, размеры когорт увеличиваются, поэтому достоверные данные могут появиться в будущем [24].

Исследования эпигеномных ассоциаций (epigenome-wide association studies, EWAS) идентифицируют эпигенетические изменения, связанные с заболеваниями (такие как метилирование ДНК, модификации гистонов и экспрессия микроРНК), изучают влияние модификаций эпигенома на генную экспрессию и патофизиологию заболевания. Например, метилирование островков CpG в ДНК негативно коррелирует с экспрессией генов; низкий уровень метилирования CpG в промоторе гена *ACE2* предотвращает фиброз миокарда и гипертрофию левого желудочка у больных COVID. Статус метилирования CpG-островков в ДНК 44 сайтов значительно различался у бессимптомных пациентов и пациентов с разной степенью тяжести COVID. Половина этих локусов расположена в генах сигнальных путей, контролирующих интерфероновый ответ на вирусную инфекцию [10].

Усиленное ацетилирование гистонов в генах, регулирующих продукцию и секрецию цитокинов TNF- α и IL-6, отмечено у пациентов с тяжёлой формой COVID, связанной с эндотелиальной дисфункцией и системным воспалением. Таким образом, индуцированные вирусом изменения гистонов усугубляют сердечно-сосудистые последствия, способствуя созданию провоспалительной среды [25]. Высокие уровни циркулирующих комплексов гистон-ДНК связаны с тяжёлыми случаями COVID [26].

Основным фактором в эпигенетических изменениях является некодирующая РНК, в частности микроРНК. SARS-CoV-2 может повышать или понижать уровень определённых микроРНК, что указывает на их потенциал в качестве биомаркеров заболевания. МикроРНК семейства miR-29 оказывают антифиброзное действие на сердце и некоторые другие органы, а miR-29a-3p и miR-146a-3p являются биомаркерами тяжести COVID. У пациентов с COVID изменены уровни экспрессии miRNA, регулирующих экспрессию *ACE2*, влияющих на иммунный ответ [27]. Инфекция SARS-CoV-2 изменяет экспрессию микроРНК, которые контролируют коагуляцию, воспаление и иммунный ответ хозяина. Эти изменения в эпигенетике могут вызывать сердечную недостаточность, миокардит, перикардит и инфаркт миокарда [28].

Генетическая предрасположенность к гиперкоагуляции и эпигенетические изменения, усиливающие воспаление, придают пациентам уязвимость к симптомам пост-COVID сердечно-сосудистого типа, таким как аритмии или сердечная недостаточность. Изучение этих генетических факторов даёт информацию о генезе сердечно-сосудистых проблем, связанных с COVID, полезную для ранней диагностики возможных осложнений и принятия обоснованных медицинских решений при одновременном снижении риска нежелательных побочных реакций на лекарства [10].

Частота и тяжесть сердечно-сосудистых осложнений COVID (кровотечение, некроз миокарда, тромбоз и миокардит) снижались с каждой следующей волной инфекции, что связано с улучшением протоколов лечения, вакцинацией населения и появлением варианта Омикрон [2].

ПОСТ-COVID СИНДРОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО ТИПА

Эпидемиология

Несмотря на то, что риск сердечно-сосудистых осложнений, по-видимому, достигает пика во время острой фазы инфекции, он может продолжать расти в течение многих лет после выздоровления. У многих пациентов после выздоровления от COVID наблюдаются стойкие симптомы аритмии, ишемические или тромботические события, миокардит, хроническая сердечная недостаточность, а у некоторых даже остановка сердца и внезапная смерть [10]. Наблюдения длительностью от 6 месяцев до 2 лет показывают, что инфекция SARS-CoV-2 повышает риск возникновения сердечно-сосудистых событий на 30–60% даже среди тех, у кого не было коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний [29, 30]. Наиболее частыми сердечно-сосудистыми последствиями COVID-ассоциированной пневмонии были гипертензия и нарушения сердечного ритма (риск оценивали в течение 120 дней после острой фазы заболевания) [9].

В большой когорте британского биобанка E.Y. Wan и др. [31] наблюдали повышенный риск смерти от всех причин в острой фазе COVID ($n=7584$; отношение риска [hazard ratio, HR] 6,75) и пост-острой фазе COVID ($n=7139$; HR 5). У пациентов в острой фазе инфекции риск развития основных сердечно-сосудистых заболеваний (инсульт, ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность) был в 4 раза выше, а риск смерти от всех причин — в 81 раз выше, чем в контрольной (неинфицированной) группе; в пост-острой фазе у инфицированных пациентов риск сердечно-сосудистых осложнений был на 50% выше, а риск смерти от всех причин — в 5 раз выше, чем в контрольной группе, что подчёркивает долгосрочные сердечно-сосудистые последствия COVID. Кроме того, у пациентов с тяжёлой формой COVID выявлены более высокие риски сердечно-сосудистых

заболеваний и смерти, чем у пациентов с нетяжёлой формой заболевания, хотя у пациентов с нетяжёлой формой заболевания также наблюдался повышенный риск таких исходов [32]. Госпитализация по поводу COVID повышает риск инфаркта миокарда в течение 6 месяцев после выписки в 3–4 раза по сравнению с амбулаторными пациентами [3].

В Медицинском колледже Альберта Эйнштейна (США) проведено исследование по изучению частоты новых (впервые выявленных) сердечно-сосудистых заболеваний у 41 446 человек в период от 30 дней до 3,5 года после заражения SARS-CoV-2 и у 621 020 человек контрольной группы без COVID. В группе пациентов с «длинным COVID» наблюдается более высокая распространённость аритмий (16,6% против 5,9%), воспалительных заболеваний сердца (0,2% против 0,01%), тромбозов (5,1% против 1,4%), цереброваскулярных нарушений (4,6% против 1,5%) и ишемической болезни сердца (13,3% против 5,1%), чем у пациентов без COVID ($p < 0,001$ для всех сравнений) [7].

Несмотря на различия в продолжительности наблюдения (3–24 месяца) и различные определения «длинного COVID», результаты метаанализа [33] подтвердили повышение риска сердечно-сосудистых осложнений на 30–60% среди выживших. Эти результаты являются обоснованием стандартизированного сердечно-сосудистого мониторинга после COVID групп высокого риска [30]. Распространённость долгосрочных сердечно-сосудистых симптомов у пациентов с пост-COVID синдромом ($n=1\ 321\ 305$) обобщена в систематическом обзоре с метаанализом A.B. Shrestha и соавт. [33]: боль в груди — у 10%, сердцебиение — у 10%, одышка — у 29%, повреждение миокарда — у 13,5%, аритмия — у 10%, сердечная недостаточность — у 6%. Вероятность развития миокардита после COVID повышается в 5 раз, после перикардита — в 1,5 раза, после кардиомиопатии — в 2 раза [6].

Неоднородность в продолжительности наблюдения ограничивает обнаружение очень поздних осложнений, хотя риски остаются повышенными во всех временных интервалах [29, 32].

Клинические признаки и симптомы пост-COVID синдрома

Длительное течение COVID характеризуется такими жалобами, как пальпитация, постоянная усталость, одышка, изменение или потеря обоняния, боль в груди и мышцах, стенокардия и головокружение, сохраняющиеся в течение как минимум 12 недель после острой инфекции COVID [30]. Симптомы пост-COVID синдрома варьируются по степени тяжести [34].

Стойкая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повреждение эндотелия, зарегистрированные у пациентов с «длинным COVID», связаны с повышением артериального давления. Кроме того, последствия тяжёлого течения COVID, включая системную

гипоксию, острый респираторный дистресс-синдром, гиперкоагуляцию, сепсис, воспаление, метаболический стресс и цитокиновый шторм, могут привести к неблагоприятным сердечно-сосудистым исходам [7].

Структурные изменения миокарда. Долгосрочные последствия COVID включают гипертрофию стенок желудочков, снижение фракции выброса и развитие фиброза миокарда. По данным исследований, проведённых методом магнитно-резонансной томографии (МРТ), у 50–70% пациентов через 6 месяцев после перенесённого COVID сохраняются признаки миокардиального повреждения, такие как отёк миокарда и диффузный фиброз [35]. Структурные повреждения характеризуются распадом саркомеров и разрушением миофибрилл, что подрывает целостность архитектуры миокарда и нарушает образование синцития миокарда [36]. Признаки воспаления (у 15% пациентов) и фиброза миокарда (у 25% пациентов) выявлялись по данным МРТ даже через 6–8 месяцев после перенесённой инфекции [37]. Фиброз чаще выявлялся в субэпикардиальных зонах и в области межжелудочковой перегородки.

К функциональным нарушениям относятся снижение фракции выброса левого желудочка, диастолическая дисфункция, региональная гипокинезия. Среди 153 760 выживших после COVID, даже у лиц, не находившихся в больнице, продемонстрировано значительное увеличение частоты сердечно-сосудистых событий в течение одного года (включая ишемическую болезнь сердца, аритмии, сердечную недостаточность, кардиомиопатии, воспалительные заболевания сердца, цереброваскулярные и тромбоэмболические нарушения) [38]. M. Gyöngyösi и соавт. [11] выявили постоянное воспаление миокарда и эндотелиальную дисфункцию, группы F.C. Mooren [39] и A.A. Ferreira [40] — вегетативную дисрегуляцию и постоянные нарушения вариабельности сердечного ритма, а A. Stufano и соавт. [41] — повышенное содержание малонового диальдегида и оксидантный стресс даже после лёгкого COVID.

В долгосрочной перспективе повреждение миокарда, аритмия и острая сердечная недостаточность у пациентов с COVID могут перерасти в хронические сердечно-сосудистые заболевания. К долгосрочным последствиям заболевания относят фиброз миокарда, гипертрофию стенок желудочков и снижение фракции выброса. Высокая распространённость аритмии после COVID (от 10% до 20% в зависимости от варианта SARS-CoV-2), вероятно, обусловлена повреждением миокарда в острой фазе [12]. Увеличивается риск развития кардиомиопатии неишемического происхождения, персистирующей формы миокардита, хронической сердечной недостаточности [38].

В систематический обзор с метаанализом T. Zhang и соавт. [1] включены 8 когортных исследований (общее число 1 224 165 пациентов и 8 486 431 контрольных неинфицированных лиц) с продолжительностью наблюдения

от 2 до 12 месяцев, у участников которых обнаружен повышенный риск новых сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инсульт, аритмия, гипертония, сердечная недостаточность, тромбоэмболические нарушения, кардиогенный шок, кардиомиопатия и миокардит). Объединённые результаты показали, что при «длинном COVID» частота некоторых сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается по сравнению с контрольной группой без COVID. Тромбоэмболические расстройства включали тромбоэмболию лёгочной артерии (HR 3) и тромбоз глубоких вен (HR 2,4). Механизмы связи между COVID и развитием сердечно-сосудистых заболеваний после острой фазы COVID до конца не изучены. В настоящее время к ним относят прямую вирусную инвазию кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток с последующей гибелью клеток, снижение экспрессии рецепторов ACE2 и нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышенное содержание провоспалительных цитокинов, активацию компонента и комплемент-опосредованную коагулопатию и микроангиопатию, микрососудистое заболевание, повышенные концентрации длительно персистирующих провоспалительных цитокинов, транскрипционное изменение нескольких типов клеток, вегетативную дисфункцию и активацию сигнального пути фактора TGF- β (transforming growth factor β), вызывающую фиброз и рубцевание сердечной ткани. Эти механизмы приводят к аномально стойким гиперактивированным иммунным реакциям, аутоиммунитету и/или персистенции вируса в иммунологически привилегированных участках [1, 9].

Иммунитет и воспаление. Пост-COVID синдром сопровождается персистирующим воспалением и повышенным содержанием провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α и IFN- γ) и хемокинов (CXCL9 и CXCL10) [42]. Это неразрешённое сосудистое воспаление приводит к дисфункции эндотелиальных клеток и активации эффекторных лимфоцитов.

Хронический аутоиммунный ответ на сердечные антигены также может способствовать возникновению новых сердечно-сосудистых заболеваний [30]. Тяжёлое течение COVID и пост-COVID синдром могут сопровождать общие или тканеспецифические (кровеносные сосуды, сердце или мозг) аутоиммунные реакции, вероятно, вторичные по отношению к неадекватному восстановлению иммунитета [42]. У пациентов с пост-COVID синдромом наблюдались аутоантитела против компонентов сердечно-сосудистой системы (кардиолипина и апополипротеина A-1), антинуклеарные антитела [43, 44]. Вследствие хронического воспалительного состояния у пациентов с COVID-ассоциированным миокардитом возможно появление аутоантител против ядерных антигенов, фосфолипидов, антигенов Т- и В-клеток, хемокинов и цитокинов и выход в кровоток незрелых нейтрофилов [45].

Стойкая эндотелиальная и сосудистая дисфункция. Нарушение эндотелиальной функции у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 сопровождается высоким уровнем воспаления, сохраняется и после выздоровления от COVID и может привести к дисфункции коагуляции и микротромбозу. Эндотелиальные клетки остаются активированными в течение нескольких месяцев после заражения SARS-CoV-2.

Тромбоз коронарных артерий чаще встречается у пациентов с COVID в результате разрушения уже существующей коронарной атеросклеротической бляшки из-за воспалительного статуса и инфильтрации воспалительных клеток крови [9].

Патофизиология синдрома «длинного COVID» сердечно-сосудистого типа. Факторы риска пост-COVID синдрома

Возможные причины поражения сердца и развития сердечных симптомов после COVID включают гипоксическое повреждение, кардиомиопатию, ишемическое повреждение, вызванное микрососудистой дисфункцией, васкулит мелких сосудов сердца, эндотелиит, эпикардальную ишемическую болезнь сердца, перенапряжение правых отделов сердца из-за тромбоэмболии лёгочной артерии, миоперикардит и синдром системного воспалительного ответа [46]. Как острые, так и долгосрочные сердечно-сосудистые проблемы могут быть результатом вирусного миокардита, вызванного инфицированием клеток сердца вирусом SARS-CoV-2 [13]. Длительное применение кортикостероидов для лечения COVID способно вызывать серьёзные повреждения миокарда [47]. Факторы риска развития пост-COVID сердечно-сосудистых осложнений включают в себя длительную госпитализацию, виремию SARS-CoV-2 и повышенное содержание воспалительных (ферритин и С-реактивный белок) и сердечных (тропонин и натрийуретический пептид типа В) биомаркеров. Учитывая количество пациентов, затронутых COVID, выявление групп высокого риска важно для превентивной оценки ишемической болезни сердца у пациентов с пост-COVID синдромом сердечного типа, особенно с болью в груди при физической нагрузке [3].

Риск долгосрочных сердечно-сосудистых осложнений коррелировал с тяжестью вирусного заболевания. Пациенты с COVID, которым не требовалась госпитализация, имели более высокий риск сердечно-сосудистых событий по сравнению с общей популяцией. У пациентов, которым требовалась госпитализация из-за COVID-ассоциированной пневмонии, чаще наблюдались сердечная недостаточность, острый коронарный синдром, мерцательная аритмия и инсульт. Риск становится выше у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии. Наиболее частыми сердечно-сосудистыми осложнениями были сердечная недостаточность, аритмии, перикардит, миокардит и ишемическая болезнь сердца [9].

Несколько эхокардиографических (ЭхоКГ) исследований подтвердили, что наиболее часто наблюдаемыми результатами у пациентов через 2–3 месяца после острой фазы COVID, особенно тяжёлой формы, являются нарушения глобальной продольной деформации левого и/или правого желудочка, причём эти результаты чаще встречаются у пациентов, перенёвших тяжёлую инфекцию в острой фазе [48]. Через 3 года после госпитализации с COVID у пациентов без сердечного анамнеза выявлена высокая частота вновь возникшей субклинической систолической дисфункции левого желудочка (>60%), о которой свидетельствует уменьшение глобальной продольной деформации (46%) и фракции выброса левого желудочка (18%). Глобальная продольная деформация отражает способность миокарда левого желудочка сокращаться в продольном направлении, которая используется при ультразвуковой диагностике для выявления субклинических нарушений систолической функции сердца. Нарушение диастолической функции левого желудочка с нормальным давлением наполнения имело место более чем в 30% случаев, а с повышенным давлением — более чем в 10%. Отсутствие корреляции с тяжестью инфекционного эпизода позволяет предположить, что повреждение сердца может быть связано не с тяжестью заболевания, а с персистенцией вируса в тканях миокарда. Неизвестно, может ли эта бессимптомная сократительная дисфункция миокарда привести к развитию клинических проявлений сердечной недостаточности. Это означает, что для пациентов, восстанавливающихся после COVID, особенно его тяжёлой формы, необходимо регулярное ЭхоКГ обследование [49].

Иммунный ответ на инфекцию SARS-CoV-2 играет ключевую роль в развитии «длинного COVID», при этом специфический иммунный ответ на вирус SARS-CoV-2 с повышенным содержанием В- и Т-лимфоцитов сохраняется в течение ≥ 9 месяцев после острой инфекции [50]. Установлено, что иммунная система участвует в патогенезе сердечных аритмий у пациентов с «длинным COVID». Уровни цитокиновой триады (TNF- α , IL-1 и IL-6) повышены в течение длительных периодов после разрешения острой фазы COVID [51]. Долгосрочная активация иммунной системы и сохранение вирусных антигенов признаны факторами, способствующими продолжающемуся повреждению сердечно-сосудистой системы, даже у людей с лёгкими или бессимптомными начальными инфекциями [6].

S-белок шипа вируса SARS-CoV-2 может циркулировать в крови после того, как инфекция была излечена, связываясь с трансмембранным рецептором CD147 на перикардах сердца, индуцировать секрецию цитокинов перикардами, повышенные уровни проапоптотических факторов и гибель эндотелиальных клеток коронарных артерий, не заражая клетки. Эти данные согласуются с тем фактом, что персистенция S-белка способствует долгосрочному ухудшению здоровья и развитию

сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, выживших после COVID. Участие CD147 в повреждении органов человека вирусом SARS-CoV-2 привело к созданию гуманизированного антитела против CD147 — меплазумаба. Лечение пациентов с COVID меплазумабом ускорило выздоровление пациентов с хорошим профилем безопасности. Статины также подавляют взаимодействие S-белка с рецептором CD147 [9].

Коморбидные сердечно-сосудистые заболевания как фактор риска «длинного COVID». В исследовании с участием 198 601 пациента показано, что коморбидная застойная сердечная недостаточность увеличивает риск развития «длинного COVID» на 34% [52], а ишемическая болезнь сердца (860 783 пациента) — на 28% [53]. Однако существуют противоречивые данные относительно других коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний и их вклада в развитие «длинного COVID». Метаанализ данных, полученных из 10 британских систем здравоохранения (4189 пациентов с «длинным COVID»), показал, что ни гипертензия, ни гиперхолестеринемия не были значимыми предикторами этого синдрома [54]. Итог подведён в последнем обзоре S.T. Hārşan и A.I. Sin [6], которые указывают, что коморбидные сердечно-сосудистые заболевания, такие как гипертензия, атеросклероз и мерцательная аритмия, являются факторами повышенного риска как тяжёлого течения острой фазы COVID, так и долгосрочных осложнений.

Нарушения ритма сердца

Аритмии в острой фазе COVID. COVID ассоциирован с различными аритмиями и нарушениями в системе электропроводимости сердца [55]. Синусовая тахикардия является наиболее распространённой тахикардией у госпитализированных пациентов, за ней следует фибрилляция предсердий с частотой 10–18%, увеличивающая внутрибольничную летальность. A.G. Rosenblatt и соавт. [56] сообщили о 5,4% новых случаев фибрилляции предсердий, значительно увеличивающих летальность (45% против 12%) пациентов, госпитализированных с COVID, однако с поправкой на тяжесть течения COVID и сопутствующие заболевания эта связь утратила статистическую значимость. Также сообщалось о желудочковых аритмиях, включая неустойчивую желудочковую тахикардию (15,6%), и редких случаях устойчивой желудочковой тахикардии и фибрилляции, особенно у пациентов с повышенным содержанием тропонина, остановки сердца, брадиаритмии и нарушения проводимости с изменением маркеров реполяризации желудочков на электрокардиограмме (ЭКГ). Аритмии у пациентов с COVID могут быть вызваны повреждением миокарда (миокардитом или острым коронарным синдромом), системной гипоксемией или тяжёлым воспалением [57].

Важную роль в сократимости миокарда играет содержание кальция (Ca^{2+}) в кардиомиоцитах и особенно пейсмекерных клетках, где Ca^{2+} участвует в регуляции

сердечного ритма. Аномальные потоки Ca^{2+} могут приводить к нарушениям сердечной функции, вызывая аритмии или способствуя повреждению сердца. Нарушение гомеостаза Ca^{2+} , вызванное вирусом SARS-CoV-2, может серьёзно ухудшить функциональность инфицированных пейсмекерных клеток, что приведёт к сердечно-сосудистым осложнениям, включая нарушения ритма сокращений [2].

Во время острой фазы тяжёлая форма COVID может вызывать стойкие и потенциально опасные для жизни аритмии, связанные с системной воспалительной реакцией и миокардитом [13]. Суправентрикулярные типы, включая мерцательную аритмию, являются наиболее часто сообщаемыми клинически значимыми аритмиями острой фазы COVID, которые часто продолжаются в ранний период после выписки [58]. Ранние аритмии после выписки в основном представляют собой желудочковые комплексы, и со временем они становятся менее частыми. Наличие желудочковой эктопии, вероятно, связано с субклиническим повреждением миокарда, что подтверждается ЭхоКГ со спекл-трекингом (вариант ЭхоКГ, анализирующий систолы и диастолы) у выживших после COVID с сохранённой систолической функцией левого желудочка сердца [59]. Систематический обзор с мета-анализом T. Zhang и соавт. [1] показал, что количество желудочковых комплексов не связано с тяжестью COVID.

Аритмии в отдалённом периоде. Сердечные аритмии наблюдались и в острой фазе инфекции, и как часть пост-COVID синдрома, при этом у большинства пациентов не было сердечных аритмий в анамнезе. Холтеровский ЭКГ-мониторинг выявил аритмии у 27% пациентов через 3–4 месяца после COVID, причём наиболее распространёнными были желудочковые экстрасистолы [60]. Вегетативная нервная система является ещё одной ключевой мишенью в патологии пост-COVID синдромов, так как у выздоровевших пациентов наблюдаются её нарушения, включая синусовую тахикардию и синдром постуральной ортостатической тахикардии [39, 40].

Метаанализ M. Zuin и соавт. [61] оценил распространённость сердечных аритмий у пациентов с пост-COVID синдромом в пределах 10–20%, в зависимости от тяжести острой фазы инфекции. В частности, желудочковые экстрасистолы выявлялись у 18% пациентов, а неустойчивая желудочковая тахикардия — у 5%, преимущественно у лиц с сопутствующим структурным заболеванием сердца. Частота возникновения мерцательной аритмии в 1,7 раза превышала частоту в неинфицированных популяциях. Согласно систематическому обзору [32], у 40–60% пациентов с пост-COVID синдромом выявляются либо стойкие аритмии, либо признаки субклинического повреждения миокарда (или оба состояния одновременно), что подчёркивает высокую частоту кардиологических последствий даже после лёгкой формы инфекции.

Синусовая тахикардия. Распространённость синусовой тахикардии у пациентов с пост-COVID синдромом

(без сердечных аритмий, клапанной дисфункции, острого инфаркта миокарда и острого инсульта в анамнезе) достигает 2,2% [5]. Она ассоциирована с тяжестью COVID, статусом вакцинации и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Неадекватная синусовая тахикардия наблюдалась у 40% пациентов после COVID, особенно у молодых женщин без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний [61]. У пациентов с пост-COVID тахикардией наблюдалась более высокая летальность (5% против 2%), более высокая частота госпитализаций в отделение интенсивной терапии (6% против 2%) и более высокая частота использования искусственной вентиляции лёгких (1,8% против 0,5%). Из 22 878 пациентов с персистирующей тахикардией 65% не были вакцинированы. Летальность (6% против 2%), использование интенсивной терапии (8% против 4%) и искусственной вентиляции лёгких (3,8% против 0,6%) были выше у невакцинированных пациентов по сравнению с вакцинированными ($p < 0,001$ для всех сравнений) [5].

Синдром постуральной ортостатической тахикардии. Синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ) — это тип сердечно-сосудистой вегетативной дисфункции, характеризующийся чрезмерной синусовой тахикардией (аномальным увеличением частоты сердечных сокращений не менее чем на 30 ударов в минуту в течение 10 минут) при вставании без снижения артериального давления, симптомами ортостатической непереносимости, патологической усталостью, непереносимостью физических нагрузок, головокружением, трудностями с концентрацией внимания, проблемами с памятью, нарушениями сна и другими неспецифическими симптомами (головная боль, боль в груди), длящийся 3 и более месяцев. Синдром постуральной ортостатической тахикардии, менее известный до пандемии, но теперь определяемый как серьёзная проблема здравоохранения, представляет собой часто диагностируемое сердечно-сосудистое расстройство после выздоровления от COVID, обычно проявляющееся микрососудистой дисфункцией [62, 63]. Ментальный туман и когнитивные нарушения, возникающие после COVID, могут быть вызваны дезадаптацией или дисфункцией сердечно-сосудистой системы, в частности снижением активности симпатической нервной системы (альфа-адренергическая дисфункция), что способствует возникновению ортостатических расстройств. У пациентов с пост-COVID СПОТ выявлена корреляция между повышенной иммунной активностью сыворотки против $\beta 2$ -адренорецепторов и выраженностью ортостатических симптомов [63]. Эти результаты подтверждают гипотезу об аутоиммунном компоненте в патогенезе СПОТ.

До COVID о сниженном уровне физической активности сообщили 10% пациентов с синдромом постуральной ортостатической тахикардии, а после заражения — 68%. M. Johansson и соавт. [63] использовали 24-часовой

мониторинг для изучения профиля артериального давления у пациентов с впервые выявленным СПОТ после COVID и выяснили, что увеличение 24-часового систолического артериального давления, наблюдаемое при пост-COVID СПОТ, обусловлено повышенным ночным систолическим артериальным давлением, что в свою очередь может быть результатом постоянного гиперadrenergического состояния во время сна, а сниженное диастолическое артериальное давление — результатом нарушенной периферической вазоконстрикции. Таким образом, пост-COVID СПОТ — это синдром, выходящий за рамки синусовой тахикардии. Особый профиль артериального давления при СПОТ может позволить индивидуализировать лечение этого неприятного состояния.

Вазоактивные и объёморасширяющие средства могут повысить артериальное давление и устранить эпизоды гипотензии при 24-часовом мониторинге артериального давления. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) пациентов с тяжёлыми и рецидивирующими рефлекторными синкопами продемонстрировали положительные эффекты лечения флудрокортизоном и мидодрином [64], которые могут применяться при «длинном COVID» и ассоциированном с ним СПОТ как часть комплексной терапии расстройства вегетативной сердечно-сосудистой системы [62].

Пальпитация. Среди выздоровевших от COVID наблюдается заметный рост числа лиц, обращающихся за психиатрической помощью с жалобами на пальпитацию (ощущение сильного, учащённого или нерегулярного сердцебиения). Эти жалобы связывают с такими состояниями, как паническое расстройство, тревожность или депрессия, однако наличие пальпитации через несколько месяцев после выздоровления от COVID вызывает опасения относительно возможности повреждения внутренних проводящих путей миокарда [47]. Пальпитация наряду с одышкой и усталостью являются ключевыми симптомами «длинного COVID» и причиной направления к кардиологу после COVID. В исследовании T. Zhang и соавт. [1] максимальная частота сердечных сокращений была связана с тяжестью инфекции (выраженной как процент поражённых лёгких на компьютерных томограммах), и это была основная патология у пациентов, которые сообщили о пальпитации (48% событий, зарегистрированных как пальпитация, были синусовой тахикардией). Исследование T. Zhang и соавт. [1] показывает, что пальпитация едва ли связана с истинной аритмией и, скорее всего, является ощущением сердечных сокращений во время синусовой тахикардии, но у части пациентов она связана с желудочковыми экстрасистолами.

В исследовании [8], проведённом через 3–6 месяцев после выписки пациентов, которые были госпитализированы с тяжёлой формой COVID, установлено, что хотя у большинства выживших после COVID пальпитация является самоограничивающимся и относительно доброкачественным симптомом, необходимы доказательства

нарушения ритма (или его отсутствия), чтобы выявить небольшую долю пациентов, которым требуется дальнейшее обследование и лечение (например, пациентов с мерцательной аритмией или клинически значимой эктопией). Частота пальпитаций снизилась через 12 месяцев (65% против 36%, $p=0,02$). Пальпитация чаще встречалась у пациентов с коморбидными ишемической болезнью сердца, диабетом и гипертензией, но не связана с какими-либо нарушениями ритма, за исключением синусовой тахикардии (отношение шансов [odds ratio, OR] 5,8 для каждого увеличения частоты сердечных сокращений на 10 ударов в минуту). Холтеровское мониторирование выявило более высокую нагрузку желудочкового комплекса через 3–6 месяцев после COVID по сравнению с тем, что обнаружено через 12 месяцев (>200 экстрасистол в сутки у 36% против 17% пациентов; $p<0,05$), чаще у симптоматических пациентов. Симптоматические пациенты чаще сообщали и о синусовой тахикардии (48% против 13%; $p<0,05$), и о желудочковых экстрасистолах (21% против 0%; $p<0,05$). Таким образом, после COVID у пациентов часто наблюдается пальпитация, связанная с синусовой тахикардией, а не с истинной аритмией. Симптомы более выражены у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, со временем они ослабевают и становятся менее частыми.

Диагностика отдалённых сердечно-сосудистых осложнений COVID

Распространёнными причинами, которые приводят к появлению кардиологических симптомов, могут быть дисфункция левого или правого желудочка, лёгочная гипертензия, аритмии или вегетативная дисфункция. Важно отметить, что у многих пациентов с «длинным COVID» сердечные симптомы проявляются без объективных доказательств сердечно-сосудистых заболеваний. Установление диагноза «длинного COVID» у этих пациентов может быть чрезвычайно сложной задачей, поскольку в некоторых случаях неизбежно совпадение с другими состояниями, такими как синдром постуральной ортостатической тахикардии и миалгический энцефаломиелиит / синдром хронической усталости [24], и по этой причине требуется тщательное обследование пациента.

Индивидуализированные стратегии клинического ведения пациентов должны включать в себя профилирование биомаркеров, сердечно-сосудистую визуализацию (ЭхоКГ, МРТ) и индивидуальную фармакотерапию (противовоспалительные препараты, антикоагулянты) [32, 65].

Биомаркеры. Выявлены специфические маркеры повреждения сердца инфекцией SARS-CoV-2: антитела против антигенов кардиомиоцитов и интеркалированных дисков миокарда и тропонин I. Кальцификация коронарных артерий коррелирует с летальностью больных COVID, что предполагает кальцифицирующий атероматоз коронарных артерий как прогностический маркер клинического исхода COVID [66].

У 13% госпитализированных пациентов с COVID уровень сердечного тропонина был повышен, что указывало на повреждение сердца. Эти пациенты имели более тяжёлое течение заболевания с необходимостью интенсивной терапии и искусственной вентиляции лёгких, низкую оксигенацию ($SpO_2 < 90\%$) и более низкое соотношение артериального давления кислорода и фракции вдыхаемого кислорода (PaO_2/FiO_2). Повышенная концентрация тропонина была связана с повышенной летальностью ($p < 0,0001$) [67]. Раннее выявление повышенного содержания тропонина I (hs-cTnI) и мозгового натрийуретического гормона (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) имеет прогностическую ценность в отношении летальности пациентов с COVID [68].

Повышенное содержание фибриногена, D-димера и других продуктов деградации фибрина у пациентов с COVID указывает на состояние гиперкоагуляции, способствующее тромботическим осложнениям [10]. У некоторых лиц, выживших после COVID, содержание D-димера и IL-6 остаётся повышенным даже через год после заражения [6]. Гиперкоагуляцию, которая хронически нарушает сердечно-сосудистый гомеостаз у пациентов с COVID, подтверждают результаты тромбоэластографии [69] — анализа свёртываемости цельной крови, который измеряет динамику образования, прочность и растворение сгустка. По данным ретроспективного многоцентрового когортного исследования [70], индексы тромбоэластографии у госпитализированных пациентов с COVID могут указывать на состояние гиперкоагуляции, но её применение для выявления венозной тромбоэмболии или тромботических событий (ишемического инсульта и инфаркта миокарда) в этой популяции неинформативно. Несмотря на данные, указывающие на гиперкоагуляцию, параметры тромбоэластографии, содержание D-димера и фибриногена не позволили эффективно дифференцировать венозную тромбоэмболию и тромботические события у пациентов с COVID.

Фармакогеномика, представляющая собой персонализированный подход к фармакотерапии, основанный на геномике, имеет важное значение для руководства противовирусной терапией, поскольку генетические вариации в молекулах ферментов, метаболизирующих лекарства, таких как ферменты семейства CYP450 (CYP2C8, CYP3A4 и CYP2D6), могут влиять на то, как пациент метаболизирует и реагирует на противовирусные препараты. Выявление этих различий может помочь в наилучшем выборе лекарств и дозировки, минимизируя побочные эффекты и улучшая терапевтические результаты [71].

Инструментальные методы. Кроме оценки биомаркеров, пациенты с пост-COVID синдромом группы высокого риска (с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями, тяжёлой начальной инфекцией или постоянными симптомами) должны пройти сердечно-сосудистое обследование, включая методы ЭКГ, ЭхоКГ и МРТ сердца [31], а также кардиопульмональное нагрузочное

тестирование [72]. Выбор неинвазивной оценки состояния сердца (стресс-эхокардиограмма; однофотонная эмиссионная компьютерная томография [КТ]; МРТ или позитронно-эмиссионная томография сердца / коронарная КТ-ангиография [ПЭТ/КТ]) для выявления пациентов, которым требуется быстрая и агрессивная фармакотерапия, и снижения риска таких сердечных осложнений, как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть, зависит от факторов, связанных с пациентом, в частности наличия ишемической болезни сердца, тяжести симптомов и ограничений тестирования [73].

ЭхоКГ. Выявлена корреляция таких симптомов пост-COVID синдрома, как одышка или дискомфорт в груди, с изменениями в трёхмерных ЭхоКГ моделях деформации. Трёхмерная ЭхоКГ устраняет субъективный характер двухмерной ЭхоКГ при оценке нарушений движения стенок левого желудочка и точно измеряет объём левого желудочка и его функцию. Средняя глобальная продольная деформация левого желудочка оказалась значительно ниже в группе с пост-COVID синдромом ($-16,06 \pm 4,36$) по сравнению с контрольной группой ($-17,9 \pm 2,57$) [74].

Турбулентность сердечного ритма (ТСР) развивается в результате ускорения синусового ритма как рефлекс против гипотонии, которая возникает в результате неспособности всего желудочка наполняться кровью из-за короткого периода диастолы во время желудочковых экстрасистол у пациентов с синусовым ритмом. В здоровом сердце эта кратковременная гипотония после экстрасистолы вызывает увеличение частоты сердечных сокращений с определённой степенью ускорения. ТСР является показателем степени ускорения, или, другими словами, автономной активности сердца. Аномальная ТСР характерна для пациентов с автономной дисфункцией или сниженной барорефлекторной чувствительностью (барорефлекторная чувствительность — способность организма реагировать на изменения артериального давления, регулируя сердечный ритм и сосудистый тонус). Сниженная ТСР служит индикатором повышенного риска внезапной смерти. Исследование, проведённое с помощью 24-часового холтеровского ЭКГ-мониторинга в интервале от 4 до 144 недель после положительного результата последнего теста методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на инфекцию, продемонстрировало связь между ТСР и тяжёлой формой COVID [47]. Постоянно сниженная ТСР считается показателем дисфункции вегетативной нервной системы и повышенного риска желудочковых аритмий. Стойкое снижение ТСР может быть результатом длительного прямого воздействия SARS-CoV-2 на вегетативную нервную систему, миокардиальную ткань и внутренние нейронные сети миокарда в острой фазе заболевания, или это может быть связано с лечением (например, с искусственной вентиляцией лёгких). Корреляционный анализ показал положительную связь между степенью тяжести инфекции по КТ грудной

клетки и началом ТСП (началом фазы ускорения синусового ритма), тогда как отрицательная корреляция наблюдалась между оценкой тяжести КТ грудной клетки и наклоном ТСП (наклон турбулентности отражает фазу замедления). В этом контексте полученные данные свидетельствуют о важности раннего выявления снижения ТСП и предотвращения злокачественных желудочковых аритмий. Выздоровевшие от тяжёлой формы COVID должны быть обследованы на предмет ТСП с помощью 24-часовой холтеровской ЭКГ.

Кардиопульмональное нагрузочное тестирование остаётся золотым стандартом для выявления и дифференциации сердечных, лёгочных и сосудистых проблем и их комбинаций у пациентов с постоянными и необъяснимыми кардиопульмональными симптомами [75]. Для пациентов с постоянной непереносимостью физической нагрузки через ≥ 3 месяца после COVID кардиопульмональное нагрузочное тестирование должно быть приоритетным, однако для оценки кардиореспираторной выносливости при пост-COVID синдроме традиционные протоколы с максимальным усилием рискуют усугубить усиление симптомов после нагрузки, что серьёзно влияет на качество жизни пациентов. Кардиопульмональное нагрузочное тестирование проводится с использованием велоэргометра и непрерывного анализа газообмена дыхательных путей при дыхании. Наклон эффективности вентиляции VE/VCO_2 (мера минутной вентиляции относительно продукции углекислого газа) ≥ 34 во время упражнений, пиковое потребление кислорода (VO_2) $< 85\%$ от прогнозируемого или восстановление частоты сердечных сокращений ≤ 12 ударов в минуту после 1 минуты отдыха являются критериями для дальнейшей оценки состояния сердца. Во время теста измеряются сатурация кислорода и артериального давления, а также регистрируется ЭКГ [6].

МРТ. Визуализация сердечного магнитного резонанса является золотым стандартом для выявления отёка, воспаления и фиброза миокарда. Предоставляя многокомпонентную оценку сердечной функции, ишемии, жизнеспособности и целостности клапанов за один сеанс, МРТ сердца помогает дифференцировать пост-COVID сердечно-сосудистые заболевания. МРТ сердца следует проводить при (1) постоянном повышении концентрации тропонина (> 14 дней) с сопутствующими отклонениями на ЭКГ (изменения сегмента ST-T и аритмия); (2) снижении фракции выброса левого желудочка ($< 50\%$) или региональных нарушениях движения стенки по данным ЭхоКГ; (3) продолжающейся боли в груди/одышке, несмотря на нормальные результаты первоначального тестирования [6]. С помощью МРТ выявлены аномалии у 26–60% (в зависимости от тяжести острой фазы COVID) госпитализированных пациентов, выздоровевших от COVID, включая функциональные нарушения, аномалии ткани миокарда или перикарда, а активный миокардит — у 8,3% пациентов, независимо

от коморбидных состояний, тяжести течения острой инфекции и времени с момента первоначального диагноза. Результаты МРТ сердца могут дать подробную информацию о степени и остроте поражения миокарда, риске будущих сердечных событий и обосновать применение эндомиокардиальной биопсии в случаях, когда это необходимо. Важным выводом многоцентрового исследования G. Markousis-Mavrogenis и соавт. [46] является подтверждение того, что развитие неишемического воспаления миокарда не зависело от тяжести COVID, и что МРТ играет важную роль как в краткосрочной, так и долгосрочной оценке пациентов с пост-COVID синдромом кардиологического типа. Следует отметить, что количество аритмий, испытываемых пациентами, не увеличилось после перенесённого COVID, поскольку они рассматриваются как синусовая тахикардия, а не реальные аритмии, при этом синусовая тахикардия является наиболее распространённым клиническим признаком воспаления миокарда.

Примечательно, что наличие симптомов не является обязательным условием для поражения миокарда, и наоборот. Исследования сердца с помощью МРТ выявляют субклиническое воспаление миокарда и фиброз даже у пациентов без острых сердечных симптомов. Это говорит о том, что вызванное вирусом повреждение может накапливаться с течением времени и приводить к отсроченным клиническим проявлениям [2]. Однако у лиц со стойкими симптомами с большей вероятностью будут аномальные результаты МРТ [76]. Важной особенностью являются отёк и/или интерстициальный фиброз миокарда, отсроченное контрастирование с гадолинием в миокарде и поражение перикарда [37, 77]. Невозможно доказать, что эти отклонения связаны именно с «длинным COVID», а не существовали ранее, так как до COVID исследования этих пациентов не проводились. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования с более длительным наблюдением за пациентами, чтобы изучить эти аспекты и понять их влияние на жизнь пациентов. Поскольку методы и результаты МРТ значительно различаются в публикациях, необходимы стандартизированные протоколы МРТ для оценки долгосрочного влияния заболевания COVID на сердце [46].

Профилактика отдалённых сердечно-сосудистых осложнений COVID

Одним из наиболее важных вопросов является предотвращение долгосрочных осложнений инфекции SARS-CoV-2. Во-первых, как показал метаанализ [78], комбинированная терапия с использованием противовирусных и противовоспалительных препаратов обеспечивает комплексный подход к лечению в первые дни острой инфекции COVID и предотвращает «длинный COVID» почти в 1/3 случаев. Во-вторых, вакцинация против COVID эффективна против долгосрочных осложнений даже после одной дозы вакцины

(OR 0,54; $n=257\ 817$) [79], хотя не до конца понятно, каким образом вакцинация влияет на заболеваемость «длинным COVID». У вакцинированных людей риск развития длительного COVID на 40% ниже, чем у невакцинированных [53]. Метаанализ 6 исследований ($n=629\ 093$) показал, что двухдозовая вакцинация снижает риск «длинного COVID» на 36% и 40% по сравнению с теми, кто не был вакцинирован или получил одну дозу [80], в частности вакцинированные пациенты имели значительно более низкий риск повреждения сердца и низкую распространённость «длинного COVID» кардиологического типа, чем невакцинированные пациенты [81]. Будущие исследования установят, приводит ли вакцинация к более «мягким» фенотипам «длинного COVID» с менее тяжёлыми симптомами.

Оптимальный контроль модифицируемых факторов риска может помочь в предотвращении развития синдрома «длинного COVID». Например, изменение образа жизни, включающее здоровое питание и регулярные физические упражнения по специальной индивидуальной программе, усиливает естественный иммунитет и делает организм менее уязвимым к развитию пост-COVID синдрома и его симптомам [82].

Лекарства также могут играть роль в профилактике синдрома «длинного COVID». Крупные когортные исследования показали, что использование противовирусных препаратов нирматрелвира и молнупиравира, рекомендованных для лечения пациентов высокого риска с острым COVID, значительно снизило частоту пост-COVID хронических осложнений [83, 84], причём этот эффект не зависел от статуса вакцинации.

Профилактика «длинного COVID» и его сердечно-сосудистых проявлений требует устранения всех факторов индивидуального риска развития этого синдрома, поиск которых продолжается. Доказательства преморбидного статуса часто отсутствуют. Например, не ясно, подвержен ли больной с хорошо контролируемым диабетом более высокому риску развития «длинного COVID» по сравнению с пациентом с плохо контролируемым диабетом. Кроме того, нет клинических и/или лабораторных тестов, позволяющих установить ранний диагноз. «Длинный COVID», по определению, диагностируется после 3 месяцев постоянных симптомов, что для других заболеваний считается поздним сроком. Таким образом, хотя «длинный COVID» можно заподозрить, невозможно диагностировать состояние на ранней стадии и быстро планировать соответствующее лечение [24].

Лечение

Противовирусная терапия. Лечение COVID, включая противовирусные и противовоспалительные препараты, несёт в себе значительный риск сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных рядом прямых и косвенных механизмов. Люди, излеченные от COVID с помощью противовирусных препаратов прямого действия, имеют

повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний из-за долгосрочных последствий иммунной дисрегуляции и эндотелиальной дисфункции. Ремдесивир, ингибитор вирусной РНК-полимеразы вируса SARS-CoV-2, связан с риском брадикардии, гипотонии, удлинения интервала QT, желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (torsade de pointes, TdP) и фибрилляции желудочков [85]. Эти эффекты могут быть вызваны нарушением электрической проводимости в сердце и привести к аритмии или миокардиальному стрессу. Лопинавир/ритонавир способствуют удлинению интервалов QT и PR, аритмиям и желудочковой (пируэтной) тахикардии за счёт ингибирования цитохрома CYP450 CYP3A4, которое изменяет метаболизм лекарств, способствуя накоплению кардиотоксичных веществ и нарушению функции кардиомиоцитов [86].

Противовирусный препарат нирматрелвир подавляет репликацию вируса, воздействуя на фермент химо-трипсин-подобную цистеинпротеазу [87]. Помимо положительного воздействия в острой фазе, нирматрелвир активен против затяжной симптоматики COVID. Исследование [88] ($n=281\ 793$) показало, что нирматрелвир снизил риск «длинного COVID» на 26%, а риск госпитализации и смерти на 24% и 47% соответственно.

Полипрагмазия, часто необходимая в лечении COVID, особенно пациентов пожилого возраста, взаимодействие лекарств друг с другом несут повышенный риск нежелательных явлений. Основные факторы риска наблюдались в отношении лекарственных взаимодействий с ферментами CYP450 (ингибирование 45%, индукция 19%) и появления лекарственно-индуцированного синдрома удлинённого интервала QT (7,8%) [89]. Например, препарат Paxlovid (нирматрелвир + ритонавир) ингибирует ферменты семейства цитохрома CYP450 и может вызывать брадикардию или гипертензию за счёт повышения в плазме уровней других совместно принимаемых препаратов [90]. Комбинации ≥ 3 противовирусных препаратов повышают вероятность серьёзных побочных эффектов, включая кардиотоксичность и метаболические нарушения [91]. Персонализированная оценка риска, бдительный мониторинг сердечно-сосудистой системы и осторожное использование комбинированной терапии имеют решающее значение для минимизации неблагоприятных исходов.

Когда противовирусные препараты назначаются одновременно с лекарствами, обычно используемыми для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, необходима особая бдительность по поводу взаимодействия лекарств, чтобы своевременно скорректировать тип и дозировку препарата для поддержания стабильной функции сердца. Мониторинг сердечно-сосудистой системы является обязательным. Регулярная ЭКГ может быстро обнаружить аритмии; ЭхоКГ помогает отследить потенциальное повреждение миокарда; измерение биомаркеров (сердечные тропонины и NT-proBNP) позволяет точно оценить

прогрессирование заболевания и подсказывает надлежащую коррекцию планов лечения. Применение антикоагулянтов требует большой осторожности. У пациентов с COVID с фибрилляцией предсердий в анамнезе острая фаза инфекции может нарушить нормальную коагуляцию, что повышает риск кровотечения, и врачи должны тщательно взвесить все за и против и точно скорректировать дозировку антикоагулянтов, чтобы предотвратить тромбоз и избежать при этом кровотечений [1].

В настоящее время не существует специального лечения, рекомендованного руководствами для пациентов с «длинным COVID». Лечение сосредоточено на облегчении его симптомов и осложнений. В патофизиологии этого синдрома доминирует гипервоспалительное состояние, поэтому поиск терапевтических мишеней направлен в первую очередь на разработку лечения, которое борется с хроническим воспалением. Ряд РКИ сосредоточен на сердечно-сосудистых проявлениях «длинного COVID». Два РКИ изучают роль лекарств для пациентов с тахикардией или синдромом постуральной ортостатической тахикардии, включая ивабрадин (идентификатор на сайте ClinicalTrials.gov NCT05481177) и эфгартигмод (NCT05918978), третье РКИ изучает влияние на миокард раннего вмешательства с помощью иммуносупрессии и антиремоделирующей терапии в форме комбинации преднизолона и лозартана у пациентов с воспалительным поражением сердца после COVID (NCT05619653). Результаты этих исследований ещё не опубликованы. Что касается лечения других сердечных заболеваний, связанных с пост-COVID состоянием, текущие рекомендации предлагают поддерживающие меры, кардиопульмональную реабилитацию и психологическое консультирование [75].

Перспективные методы лечения. Одним из возможных методов снижения опасности вирусных инфекций для сердца является использование эпигенетических модуляторов. Эпигенетические препараты, такие как ингибиторы метилирования ДНК и ингибиторы гистондеацетилазы, способны отменить пагубные эпигенетические изменения, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями [92]. Например, ингибиторы гистондеацетилазы снижают воспаление и фиброз в тканях сердца за счёт восстановления нормальных паттернов экспрессии генов, нарушенных во время вирусных инфекций, у пациентов с эпигенетическими модификациями, указывающими на повышенный риск миокардита или сердечной недостаточности [93]. Одним из новых терапевтических методов является таргетирование микроРНК, экспрессию которых изменяет COVID. Воздействие на определённые микроРНК, участвующие в регуляции гипертрофии или фиброза сердца, может предотвратить долгосрочное повреждение сердца [10].

Коррекция аритмий. Сердечные аритмии классифицируются на брадиаритмии и тахикардии. К брадиаритмиям относятся синдром слабости синусового узла

и атриовентрикулярная блокада. Тяжёлые брадиаритмии требуют имплантации кардиостимулятора. Злокачественные желудочковые аритмии часто приводят к внезапной сердечной смерти, которую можно предотвратить с помощью имплантируемого кардиовертера-дефибрилятора или катетерной абляции [94]. Наиболее распространённой тахикармией является фибрилляция предсердий. В последние годы пациентам с фибрилляцией предсердий часто назначают антиаритмические препараты [95] и катетерную абляцию [94]. Антиаритмические препараты направлены на регуляцию частоты сердечных сокращений, в то время как стратегии контроля ритма, включающие в себя процедуры абляции аритмии, направлены на восстановление и поддержание нормального синусового ритма. Выбор между контролем частоты сердечных сокращений и контролем ритма должен основываться на индивидуальных особенностях пациента и потенциальных преимуществах каждого подхода.

Антиаритмические препараты (амиодарон, флекаинид, β -блокаторы). Виропорин ORF3a вируса SARS-CoV-2 функционирует в инфицированных кардиомиоцитах как внутриклеточный ионный канал, индуцируя выходящие катионные токи, которые могут влиять на электрофизиологические свойства кардиомиоцитов у пациентов с инфекцией COVID и тем самым способствовать аритмогенезу. Поскольку SARS-CoV-2 может поражать различные области сердца, инфекция может приводить к возникновению различных аритмий в предсердиях и желудочках. При поражении проводящей системы могут возникать брадикардии. Антиаритмические препараты III класса амиодарон и дофетилид ингибируют белок ORF3a и индуцированные им токи. Другие антиаритмические препараты, применяемые в клинической практике, не оказывали статистически значимого действия на белок ORF3a [96].

При оценке и лечении впервые выявленных тахикардий крайне важно учитывать впервые выявленную сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса, поскольку внутривенное введение жидкостей и блокаторов атриовентрикулярного узла может быть опасно при декомпенсированной сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Терапию следует адаптировать к этому диагнозу. Так, у пациентки с COVID ЭКГ показала интермиттирующую предсердную тахикардию и синусовую тахикардию, ультразвуковое исследование выявило сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса. Лечение амиодароном и фуросемидом привело к улучшению симптомов. Пациентка выписана с назначением амиодарона и дополнительного кислорода. Контрольная эхокардиограмма через 4 месяца показала восстановление систолической фракции выброса левого желудочка до 60% [95].

A. de Nigris и соавт. [97] описали случай атипичного трепетания предсердий у пациента, который за 6 месяцев до обращения перенёс тяжёлый COVID. Его

электроардиограммы за этот период времени показывали стабильный ритм левого предсердия. В клинической истории болезни пациента никогда не наблюдался синусовый ритм. ЭКГ выявила наджелудочковую тахикардию. В данном клиническом случае инфекция SARS-CoV-2 могла стать причиной персистирующих предсердных экстрасистол. Первоначально F-волны могут быть трудноразличимы на ЭКГ из-за ускоренного желудочкового ответа: в данном случае то, что казалось наджелудочковой тахикардией, после применения аденозина, замедлившего частоту предсердий, оказалось трепетанием предсердий. Многочисленные попытки электрической кардиоверсии, чреспищеводной перегрузки предсердий и лекарственной монотерапии также оказались безуспешными. В связи с этим была разработана тройная терапия амиодароном, флекаинидом и β -блокатором для контроля аритмии с восстановлением ритма левого верхнего предсердия. Эффективность комбинированной терапии дополнительно подтверждена клиническим улучшением и результатами ЭхоКГ, а также восстановлением базового ритма, существовавшего до аритмического события. Авторы сообщили, что предпочитают использовать синергический эффект препаратов с различным механизмом действия вместо увеличения дозировки отдельных препаратов до верхних пределов терапевтического диапазона [97].

Флекаинид относится к препаратам с узким терапевтическим окном, которые должны дозироваться осторожно на основе концентрации в плазме. Небольшие колебания концентраций таких препаратов в плазме могут привести к недостаточному терапевтическому ответу или токсическим эффектам. Описаны случаи токсичности флекаинида в терапевтических концентрациях на фоне стрессовой кардиомиопатии, вызванной COVID [98]. В одном из этих случаев пациентка с COVID поступила в отделение неотложной помощи с жалобами на одышку. До поступления у неё было 4 эпизода желудочковой тахикардии, потребовавших кардиоверсии. Авторы предполагают, что в данном случае к проаритмогенным эффектам флекаинида привела стрессовая кардиомиопатия, вызванная инфекцией. После отмены флекаинида и нормализации электрографических изменений интервалов *QTc* и *QRS* для долгосрочного контроля ритма фибрилляции предсердий пациентке был назначен амиодарон.

Токсичность флекаинида следует учитывать у любого пациента с желудочковой тахикардией. Среди этиологических факторов называют структурные заболевания сердца, а также нарушения электрического субстрата, обусловленные первичными нарушениями проводимости или вторичными метаболическими нарушениями. Интоксикацию флекаинидом можно лечить с помощью бикарбоната натрия, кардиостимуляции и интратипида. В случаях тяжёлой интоксикации и гемодинамической нестабильности рекомендуется комплексный подход, включающий введение бикарбоната натрия,

нормализацию электролитов, внутривенную оксигенацию, искусственную вентиляцию лёгких и немедленную доступность экстракорпоральной поддержки.

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Повреждение синоатриального узла, вызванное прямым инфицированием клеток водителя ритма вирусом SARS-CoV-2, является потенциальным механизмом брадикардии при COVID. Вирусная инфекция приводит к ферроптозу и гибели пейсмекерных клеток, в связи с чем пациенты с повреждением синоатриального узла могут страдать от брадикардии и в фазе «длинного COVID». Основными показаниями к имплантации кардиовертера-дефибриллятора являются полная или высокой степени атриовентрикулярная блокада, за которой следует синдром слабости синусового узла, при которых у пациентов наблюдаются брадикардии, связанные с дисфункцией или остановкой синусового узла. Из-за угрожающего жизни состояния постоянные кардиостимуляторы получили 71% пациентов. Летальность во время процедур, выполняемых с анестезией, значительно выше по сравнению с её отсутствием (20,6% против 6,8%; $p=0,015$). Лечение всех пациентов со злокачественными желудочковыми аритмиями включает в себя дефибрилляцию при фибрилляции желудочков и синхронизированную электрическую кардиоверсию при гемодинамически нестабильной желудочковой тахикардии [99].

Катетерная абляция при рецидивирующих аритмиях. В случае рецидивирующих форм аритмии катетерную абляцию фибрилляции предсердий следует рассматривать как высокоэффективную альтернативу лекарственным препаратам [97]. Применение абляционной терапии статистически значимо снизило риск госпитальной летальности пациентов, госпитализированных с фибрилляцией предсердий [100]. Катетерную абляцию выполняют с использованием радиочастотной энергии или криобаллонов и седации с сохранением сознания («сознательной седации»). Хотя в целом катетерная абляция, по-видимому, связана с благоприятным долгосрочным исходом у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий (выживаемость без аритмии достигает 82% [101] или даже 86% [102]), проводить любую процедуру катетерной абляции должен опытный кардиолог, прошедший специальное обучение.

Новые технологии внутрисердечной катетерной абляции в интервенционной электрофизиологии сердца (внутрисердечное картирование и визуализация сверхвысокого разрешения, усовершенствованные конструкции катетеров и абляционные источники энергии) сократили время проведения процедуры, повысили её эффективность, снизили частоту осложнений и способствовали диагностике и лечению «исторически не поддающихся лечению» аритмий. Катетерная абляция фибрилляции предсердий выполняется обычно с мониторингом в течение ночи после процедуры. Чрезвычайная ситуация, связанная с COVID, привела к выписке большинства (68%)

пациентов, госпитализированных с фибрилляцией предсердий, в день радиочастотной абляции, выполняемой под общим наркозом с 4-часовым постельным режимом после процедуры. Значимой разницы в частоте осложнений или повторных госпитализаций в течение 30 дней между выпиской в тот же день и выпиской на следующий день не выявлено. Большинство угрожающих жизни осложнений возникали во время процедуры или в течение 6 часов после неё. Пациенты должны знать, как при необходимости обратиться к дежурным врачам после выписки, а также иметь инструкции на случай возможных экстренных ситуаций [103].

Рекомендуются тщательное наблюдение и особая осторожность при одновременном применении у пациентов с COVID антиаритмических препаратов/процедур и противовирусных/противовоспалительных препаратов.

Реабилитационные мероприятия

Кардиореабилитация пациентов с пост-COVID синдромом определяется как комплексная долгосрочная программа, включающая в себя обследование, физические упражнения, коррекцию факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, обучение и консультирование. Эта многопрофильная программа предназначена для контроля сердечных симптомов, стабилизации атеросклеротического процесса, ослабления симптомов, снижения риска внезапной смерти или повторного инфаркта, а также улучшения психосоциального и профессионального статуса. Хотя компоненты программы кардиореабилитации могут быть реализованы различными способами, каждый из них должен присутствовать в комплексной программе для достижения пациентом оптимальных результатов. Поскольку тяжесть симптомов пост-COVID синдрома варьируется от лёгкой степени до изнурительного недомогания после физической нагрузки, следует проявлять крайнюю осторожность при составлении программ физических упражнений для пациентов [104].

Целью РКИ F. Besnier и соавт. [105] было изучение эффективности программы сердечно-лёгочной реабилитации у пациентов с «длинным COVID». Пациенты были рандомизированы в две группы: группу реабилитации (индивидуальная клиническая реабилитационная программа аэробных и силовых упражнений, а также ежедневная тренировка дыхательных мышц) и контрольную группу, участники которой придерживались обычного образа жизни. Сердечно-лёгочная реабилитация оказалась эффективной в улучшении кардиореспираторной выносливости и облегчении симптомов.

M.I. Gounaridi и соавт. [106] оценили влияние трёхмесячной программы сердечно-лёгочной реабилитации после острой фазы COVID на артериальную жёсткость, систолическую функцию левого желудочка и вентрикуло-артериальное сопряжение. После реабилитации было отмечено значительное улучшение всех

изученных показателей ($p < 0,001$ для всех сравнений), а также показателя $VO_2\max$ ($p=0,01$). Кроме того, у пациентов, прошедших реабилитацию, наблюдалось значительно более выраженное снижение концентрации С-реактивного белка.

Систематический обзор РКИ, в которых изучалось влияние различных программ сердечно-лёгочной реабилитации на результаты теста с 6-минутной ходьбой у пациентов с пост-COVID синдромом, убедительно подтверждает эффективность сердечно-лёгочной реабилитации в повышении субмаксимальной физической работоспособности, толерантности к субмаксимальной физической нагрузке и общего функционального благополучия у этой группы пациентов [107]. Долгосрочная устойчивость улучшений, вызванных реабилитацией, требует дальнейшего изучения.

Несколько РКИ изучают эффективность кардиореабилитации и поведенческих вмешательств в отношении сердечных проявлений «длинного COVID» (NCT05530317; NCT05035628; NCT05228665; NCT05566483; NCT05629884; NCT05877534). Из них завершено только исследование HEARTLOC (NCT05228665), которое показало, что программа биологической обратной связи по вариабельности сердечного ритма с помощью стандартизированного медленного диафрагмального дыхания улучшила симптоматику пациентов с «длинным COVID» [108].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

COVID влияет на сердечно-сосудистую систему посредством нескольких взаимосвязанных патофизиологических механизмов, включая прямое вирусное вторжение через рецепторы ACE2, системное воспаление и цитокиновый шторм, вызывающий прямой цитотоксический эффект. Эти процессы способствуют возникновению спектра хронических сердечно-сосудистых симптомов и осложнений, таких как боль в груди, аритмии, гипертензия, повреждение миокарда, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, гиперкоагуляция и вегетативная дисфункция, как части пост-COVID синдрома. Возникновение пост-COVID синдрома подчёркивает хроническую природу воздействия вируса SARS-CoV-2 даже у людей, которые перенесли лёгкие или бессимптомные инфекции. Системное воспаление, повреждение эндотелия, иммуноопосредованное повреждение тканей и органов и митохондриальная дисфункция образуют сложный патофизиологический каскад, который способствует долгосрочным сердечно-сосудистым осложнениям.

Изучение взаимодействия между прямой вирусной инвазией, нарушением иммунной регуляции и повреждением эндотелия предоставило новые сведения о механизмах, лежащих в основе индуцированного вирусом сердечно-сосудистого поражения. Долгосрочные сердечно-сосудистые последствия, включая инфаркт,

сердечную недостаточность и тромбоэмболические события, указывают на необходимость постоянного наблюдения за выздоровевшими пациентами. Интеграция исследований в области вирусологии, кардиологии и геномики имеет важное значение для изучения сложных механизмов, лежащих в основе вирусных инфекций. Персонализированная медицина, основанная на мультимном профилировании, может и должна играть решающую роль в снижении долгосрочных рисков сердечно-сосудистых заболеваний у людей, перенёвших вирусную инфекцию.

Крайне важно разработать и валидировать стандартизированные клинические протоколы и руководства по ведению пациентов с пост-COVID синдромом. Кроме того, необходимо создать многопрофильные программы реабилитации, специально разработанные для людей, страдающих от долгосрочных последствий инфекции SARS-CoV-2. Такие программы должны быть направлены на устранение сердечно-сосудистых и других нарушений у этих пациентов с целью восстановления функций и улучшения качества жизни. Усилия общественного здравоохранения должны быть сосредоточены на повышении осведомлённости о защитной роли вакцинации не только в профилактике инфекции, но и в смягчении симптомов пост-COVID синдрома. Долгосрочные исследования необходимы для раскрытия полного спектра сердечно-сосудистых и других последствий COVID, разработки таргетных методов лечения и комплексной профилактики для подготовки глобальных систем здравоохранения к более эффективному противостоянию будущим пандемиям.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. С.Г. Щербак, А.С. Голота — написание текста статьи; Д.А. Вологжанин, С.В. Макаренко — написание и редактирование текста статьи; Т.А. Камилова — поисково-аналитическая работа, написание, обсуждение и редактирование текста статьи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились

нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источник финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При проведении исследования и создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все материалы, использованные в этой работе, доступны из источников, указанных в ссылках.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: S.G. Shcherbak, A.S. Golota, manuscript writing; D.A. Vologzhanin, S.V. Makarenko, revision and manuscript writing; T.A. Kamilova, search and analytical work, writing and editing of the manuscript. Thereby, all authors provided approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: When conducting the research and creating this work, the authors did not use previously published information (text, illustrations, data).

Data availability statement: All materials used in this work are available from the sources indicated in the references.

Generative AI: Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review: This paper was submitted to the journal on an initiative basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers and the scientific editor of the publication participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Zhang T, Li Z, Mei Q, et al. Cardiovascular outcomes in long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1450470. doi: 10.3389/fcvm.2025.1450470 EDN: GSUHEJ
2. Šerý O, Dziedzinska R. Risk impact of SARS-CoV-2 coronavirus and spike protein on cardiac tissue: a comprehensive review. *Physiol Res*. 2024;73(S3):S655–S669. doi: 10.33549/physiolres.935476 EDN: XCVLFJ
3. Chidambaram V, Kumar A, Sadaf MI, et al. COVID-19 in the initiation and progression of atherosclerosis: pathophysiology during and beyond the acute phase. *JACC Adv*. 2024;3(8):101107. doi: 10.1016/j.jaccadv.2024.101107 EDN: DLXVEB
4. O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C, et al. The prevalence and long-term health effects of long COVID among hospitalised and non-hospitalised populations: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023;55:101762. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101762 EDN: KUBUIW
5. Amir-Kabirian B, Annie FH, Koontz M, Ihle R. Sinus tachycardia following COVID-19 and its implications. *Cureus*. 2024;16(3):e57320. doi: 10.7759/cureus.57320 EDN: UURDPX
6. Hărășan ST, Sin AI. The involvement and manifestations of SARS-CoV-2 virus in cardiovascular pathology. *Medicina*. 2025;61(5):773. doi: 10.3390/medicina61050773
7. Lu JY, Lu JY, Wang SH, et al. New-onset cardiovascular diseases post SARS-CoV-2 infection in an urban population in the Bronx. *Sci Rep*. 2024;14(1):31451. doi: 10.1038/s41598-024-82983-7 EDN: SPG0ZZ
8. Kułach A, Kucio M, Majewski M, et al. 24 h Holter monitoring and 14-day intermittent patient-activated heart rhythm recording to detect arrhythmias in symptomatic patients after severe COVID-19: a prospective observation. *J Clin Med*. 2025;14(8):2649. doi: 10.3390/jcm14082649
9. Rus M, Ardelean AI, Andronie-Cioara FL, Filimon GC. Acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic: long-term outcomes

- and prognosis: a systematic review. *Life (Basel)*. 2024;14(2):202. doi: 10.3390/life14020202 EDN: EMPOAZ
10. Sabit H, Arneth B, Altrawy A, et al. Genetic and epigenetic intersections in COVID-19-associated cardiovascular disease: emerging insights and future directions. *Biomedicines*. 2025;13(2):485. doi: 10.3390/biomedicines13020485 EDN: UVSQQ
11. Gyöngyösi M, Alcaide P, Asselbergs FW, et al. Long COVID and the cardiovascular system-elucidating causes and cellular mechanisms in order to develop targeted diagnostic and therapeutic strategies: a joint scientific statement of the ESC working groups on cellular biology of the heart and myocardial and pericardial diseases. *Cardiovasc Res*. 2023;119(2):336–356. doi: 10.1093/cvr/cvac115 EDN: RTNTNO
12. Huseynov A, Akin I, Duerschmied D, Scharf RE. Cardiac arrhythmias in post-COVID syndrome: prevalence, pathology, diagnosis, and treatment. *Viruses*. 2023;15(2):389. doi: 10.3390/v15020389 EDN: GWXCZY
13. Fairweather DL, Beetler DJ, Di Florio DN, et al. COVID-19, myocarditis and pericarditis. *Circ Res*. 2023;132(10):1302–1319. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.321878 EDN: BDCSXS
14. Brinkmann M, Brämer D, Katschinski DM, Burek K. Autoantibody development is associated with clinical severity of COVID-19: a cohort study. *Clin Immunol*. 2025;274:110471. doi: 10.1016/j.clim.2025.110471 EDN: BTGBNW
15. Steiner S, Kratzel A, Tuba BG, et al. SARS-CoV-2 biology and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2024;22(4):206–225. doi: 10.1038/s41579-023-01003-z EDN: AODQPN
16. McGonagle D, Giryas S. An immunology model for accelerated coronary atherosclerosis and unexplained sudden death in the COVID-19 era. *Autoimmun Rev*. 2024;23(11):103642. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103642 EDN: ESIQFL
17. Blagov AV, Kalmykov VA, Rakitin AL, et al. Cytokines are the basis of the development and suppression of inflammation in atherosclerosis. *Rev Cardiovasc Med*. 2025;26(3):26421. doi: 10.31083/RCM26421 EDN: BVVWQT
18. Nanavaty D, Sinha R, Kaul D, et al. Impact of COVID-19 on acute myocardial infarction: a national inpatient sample analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2024;49(1 Pt A):102030. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102030 EDN: TFNRTO
19. Elnagdy MH, Magdy A, Eldars W, et al. Genetic association of ACE2 and TMPRSS2 polymorphisms with COVID-19 severity; a single centre study from Egypt. *Virol J*. 2024;21(1):27. doi: 10.1186/s12985-024-02298-x EDN: LRTFOC
20. Faustine I, Marteka D, Malik A, et al. Genotype variation of ACE and ACE2 genes affects the severity of COVID-19 patients. *BMC Res Notes*. 2023;16(1):194. doi: 10.1186/s13104-023-06483-z EDN: OAUOBT
21. Matuozzo D, Talouarn E, Marchal A, et al. Rare predicted loss-of-function variants of type I IFN immunity genes are associated with life-threatening COVID-19. *Genome Med*. 2023;15(1):22. doi: 10.1186/s13073-023-01173-8 EDN: HRDWMQ
22. Kovalenko E, Shaheen L, Vergasova E, et al. GWAS and polygenic risk score of severe COVID-19 in Eastern Europe. *Front Med*. 2024;11:1409714. doi: 10.3389/fmed.2024.1409714 EDN: YPPORG
23. Wang RS, Maron BA, Loscalzo J. Multiomics network medicine approaches to precision medicine and therapeutics in cardiovascular diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2023;43(4):493–503. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.318731 EDN: PKXZGE
24. Tsampasian V, Bäck M, Bernardi M, et al. Cardiovascular disease as part of long COVID: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol*. 2025;32(6):485–498. doi: 10.1093/eurjpc/zwae070 EDN: QLXRCO
25. Dey A, Vaishak K, Deka D, et al. Epigenetic perspectives associated with COVID-19 infection and related cytokine storm: an updated review. *Infection*. 2023;51(6):1603–1618. doi: 10.1007/s15010-023-02017-8 EDN: ZNKWBW
26. Bouchard BA, Colovos C, Lawson MA, et al. Increased histone-DNA complexes and endothelial-dependent thrombin generation in severe COVID-19. *Vasc Pharmacol*. 2022;142:106950. doi: 10.1016/j.vph.2021.106950 EDN: XKGEQV
27. Askari N, Hadizadeh M, Rashidifar M. A new insight into sex-specific non-coding RNAs and networks in response to SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol*. 2022;97:105195. doi: 10.1016/j.meegid.2021.105195 EDN: VIWJOI
28. Grand RJ. SARS-CoV-2 and the DNA damage response. *J Gen Virol*. 2023;104(11):001918. doi: 10.1099/jgv.0.001918 EDN: PDYOMN
29. Lam IC, Zhang R, Man KK, et al. Persistence in risk and effect of COVID-19 vaccination on long-term health consequences after SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2024;15(1):1716. doi: 10.1038/s41467-024-45953-1 EDN: RQTMWS
30. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1157–1172. doi: 10.1093/eurheartj/ehac031 EDN: BUMBLW
31. Wan EY, Mathur S, Zhang R, et al. Association of COVID-19 with short- and long-term risk of cardiovascular disease and mortality: a prospective cohort in UK Biobank. *Cardiovasc Res*. 2023;119(8):1718–1727. doi: 10.1093/cvr/cvac195 EDN: XSPKLD
32. Idris Fadul AA, Osman Mohamed AA, Mohammed Ahmed AA, et al. Post-coronavirus Disease 2019 (COVID-19) cardiovascular manifestations: a systematic review of long-term risks and outcomes. *Cureus*. 2025;17(4):e83083. doi: 10.7759/cureus.83083
33. Shrestha AB, Neupane K, Sedhai YR, et al. Long COVID syndrome and cardiovascular manifestations: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics*. 2023;13(3):491. doi: 10.3390/diagnostics13030491 EDN: OVFDHT
34. Cha C, Baek G. Symptoms and management of long COVID: a scoping review. *J Clin Nurs*. 2024;33(1):11–28. doi: 10.1111/jocn.16150 EDN: KTNVCQ
35. Joy G, Artico J, Kurdi H, et al. Prospective case-control study of cardiovascular abnormalities 6 months following mild COVID in healthcare workers. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(11):2155–2166. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.04.011 EDN: JBJJYX
36. Rajah MM, Bernier A, Buchrieser J, Schwartz O. The mechanism and consequences of SARS-CoV-2 spike-mediated fusion and syncytia formation. *J Mol Biol*. 2022;434(6):167280. doi: 10.1016/j.jmb.2021.167280 EDN: HPFGSE
37. Vidula MK, Rajewska-Tabor J, Cao JJ, et al. Myocardial injury on CMR in patients with COVID-19 and suspected cardiac involvement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16(5):609–624. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.10.021 EDN: REKKBF
38. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583–590. doi: 10.1038/s41591-022-01689-3 EDN: GXZXAU
39. Mooren FC, Böckelmann I, Waranski M, et al. Autonomic dysregulation in long-term patients suffering from post-COVID-19 syndrome assessed by heart rate variability. *Sci Rep*. 2023;13(1):15814. doi: 10.1038/s41598-023-42615-y EDN: XSBJDQ
40. Ferreira AA, Abreu RM, Teixeira RS, et al. Applicability of heart rate variability for cardiac autonomic assessment in long-term COVID patients: a systematic review. *J Electrocardiol*. 2024;82:89–99. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2023.12.002 EDN: UHJZXI
41. Stufano A, Isgrò C, Palese LL, et al. Oxidative damage and post-COVID syndrome: a cross-sectional study in a cohort of Italian workers. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7445. doi: 10.3390/ijms24087445 EDN: RVSNVY
42. Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Rojas M, et al. Persistent autoimmune activation and proinflammatory state in post-coronavirus disease 2019 syndrome. *J Infect Dis*. 2022;225(12):2155–2162. doi: 10.1093/infdis/jiac017 EDN: QWFMZM
43. Son K, Jamil R, Chowdhury A, et al. Circulating anti-nuclear autoantibodies in COVID-19 survivors predict long-COVID symptoms. *Eur Respir J*. 2023;61(1):2200970. doi: 10.1183/13993003.00970-2022 EDN: TVJRZP
44. Dobrowolska K, Zarebska-Michaluk D, Poniedziałek B, et al. Overview of autoantibodies in COVID-19 convalescents. *J Med Virol*. 2023;95(6):e28864. doi: 10.1002/jmv.28864 EDN: AVNGJV
45. Shu H, Zhao C, Wang DW. Understanding COVID-19-related myocarditis: pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies. *Cardiol Plus*. 2023;8(2):72–81. doi: 10.1097/CP9.000000000000046 EDN: ASCKVK
46. Markousis-Mavrogenis G, Vartela V, Pepe A, et al. Cardiovascular magnetic resonance reveals cardiac inflammation and fibrosis in symptomatic patients with post-COVID-19 syndrome: findings from

- the INSPIRE-CMR multicenter study. *J Clin Med*. 2024;13(22):6919. doi: 10.3390/jcm13226919 EDN: LHCFTD
47. Yilmaz M, Mirzaoglu Ç. Retrospective cohort study: severe COVID-19 leads to permanent blunted heart rate turbulence. *Diagnostics*. 2025;15(5):621. doi: 10.3390/diagnostics15050621 EDN: BDVNXC
48. Garcia-Zamora S, Picco JM, Lepori AJ, et al. Abnormal echocardiographic findings after COVID-19 infection: a multicenter registry. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2023;39(1):77–85. doi: 10.1007/s10554-022-02706-9 EDN: NUSNGA
49. Vlase CM, Gutu C, Goroftei RE, et al. Echocardiographic left ventricular function in the third year after COVID-19 hospitalization: a follow-up pilot study in South-East of Romania. *Medicina*. 2025;61(2):333. doi: 10.3390/medicina61020333 EDN: UQGHKC
50. Haunhorst S, Bloch W, Javelle F, et al. A scoping review of regulatory T cell dynamics in convalescent COVID-19 patients: indications for their potential involvement in the development of long COVID? *Front Immunol*. 2022;13:1070994. doi: 10.3389/fimmu.2022.1070994 EDN: IFBBUI
51. Melhorn J, Alamoudi A, Mentzer AJ, et al. Persistence of inflammatory and vascular mediators 5 months after hospitalization with COVID-19 infection. *Front Med*. 2023;10:1056506. doi: 10.3389/fmed.2023.1056506 EDN: UKDWQL
52. Ioannou GN, Baraff A, Fox A, et al. Rates and factors associated with documentation of diagnostic codes for Long COVID in the national veterans affairs health care system. *JAMA Network Open*. 2022;5(7):e2224359. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.24359 EDN: YXRVOL
53. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, et al. Risk factors associated with post-COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Int Med*. 2023;183(6):566–580. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.0750 EDN: BNSYQB
54. Thompson EJ, Williams DM, Walker AJ, et al. Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat Commun*. 2022;13(1):3528. doi: 10.1038/s41467-022-30836-0 EDN: IBNCLD
55. Vosko I, Irlirk A, Bugger H. Impact of COVID-19 on cardiovascular disease. *Viruses*. 2023;15(2):508. doi: 10.3390/v15020508 EDN: PILXAJ
56. Rosenblatt AG, Ayers CR, Rao A, et al. New-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with COVID-19: results from the American Heart Association COVID-19 cardiovascular registry. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2022;15(5):e010666. doi: 10.1161/CIRCEP.121.010666 EDN: AZNKGK
57. Mahmoudi E, Mollazadeh R, Mansouri P, et al. Ventricular repolarization heterogeneity in patients with COVID-19: original data, systematic review, and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2022;45(1):110–118. doi: 10.1002/clc.23767 EDN: VQSUZY
58. Reynbakh O, Braunstein ED, Hsu M, et al. Arrhythmia patterns during and after hospitalization for COVID-19 infection detected via patch-based mobile cardiac telemetry. *Am Heart J Plus Cardiol Res Pract*. 2022;13:100084. doi: 10.1016/j.ahjo.2022.100084 EDN: ULMYHK
59. Hamdy RM, Samy M, Mohamed HS. Clinical utility of ambulatory ECG monitoring and 2D-ventricular strain for evaluation of post-COVID-19 ventricular arrhythmia. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):429. doi: 10.1186/s12872-024-03982-0 EDN: VTRZLS
60. Ingul CB, Grimsmo J, Mecinaj A, et al. Cardiac dysfunction and arrhythmias 3 months after hospitalization for COVID-19. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(3):e023473. doi: 10.1161/JAHA.121.023473 EDN: POJJNA
61. Zuin M, Rigatelli G, Roncon L, et al. Risk of incident atrial fibrillation after COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2024;21(9):1613–1620. doi: 10.1016/j.hrthm.2024.04.064 EDN: ARFGVU
62. Fedorowski A, Fanciulli A, Raj SR, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in post-COVID-19 syndrome: a major health-care burden. *Nat Rev Cardiol*. 2024;21(6):379–395. doi: 10.1038/s41569-023-00962-3 EDN: UGIAXV
63. Johansson M, Ståhlberg M, Ricci F, et al. Blood pressure regulation in post-COVID POTs: beyond sinus tachycardia. *Hypertension*. 2024;81(12):2540–2548. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.23670 EDN: ENSNWU
64. Groppelli A, Rivasi G, Fedorowski A, et al. Interventions aimed to increase average 24-h systolic blood pressure reduce blood pressure drops in patients with reflex syncope and orthostatic intolerance. *Europace*. 2024;26(2):euae026. doi: 10.1093/europace/euae026 EDN: FNTQKM
65. Violi F, Harenberg J, Pignatelli P, Cammisotto V. COVID-19 and long-COVID thrombosis: from clinical and basic science to therapeutics. *Thromb Haemost*. 2024;124(4):286–296. doi: 10.1055/s-0043-1776713 EDN: OSUKSY
66. Maggialelli N, Torrente A, Lazzari P, et al. Coronary calcifications as a new prognostic marker in COVID-19 patients: role of CT. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(5):2173–2181. doi: 10.26355/eurrev_202303_31590
67. Gupta P, Gupta S, Bansal S, Balakrishnan I. Cardiac troponin in hospitalized COVID-19 patients: incidence, predictors, and outcomes. *Ann Clin Biochem*. 2024;61(4):255–264. doi: 10.1177/00045632231216599 EDN: SSMJJS
68. Yaluri N, Stančáková Yaluri A, Žeňuch P, et al. Cardiac biomarkers and their role in identifying increased risk of cardiovascular complications in COVID-19 patients. *Diagnostics*. 2023;13(15):2508. doi: 10.3390/diagnostics13152508 EDN: VXGMOP
69. Chen AL, Robbins M, Masters S, et al. Examining the role of thromboelastography in patients with COVID-19. *Perfusion*. 2025;2676591251340967. doi: 10.1177/02676591251340967
70. Kartiko S, Koizumi N, Yamane D, et al. Thromboelastography parameters do not discriminate for thrombotic events in hospitalized patients with COVID-19. *J Intensive Care Med*. 2023;38(5):449–456. doi: 10.1177/08850666221142265 EDN: YDBERL
71. Hossam Abdelmonem B, Abdelaal NM, Anwer EK, et al. Decoding the role of CYP450 enzymes in metabolism and disease: a comprehensive review. *Biomedicine*. 2024;12(7):1467. doi: 10.3390/biomedicine12071467 EDN: WDKOYN
72. Barker KK, Whooley O, Madden EF, et al. The long tail of COVID and the tale of long COVID: diagnostic construction and the management of ignorance. *Social Health Illn*. 2024;46(S1):189–207. doi: 10.1111/1467-9566.13599 EDN: FSPYOM
73. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American heart association / American College of Cardiology Joint Committee on clinical Practice guidelines. *Circulation*. 2023;148(9):e9–e119. doi: 10.1161/CIR.0000000000001168 EDN: UQJEFJ
74. Samy W, Ellathy YA, Soliman RA, et al. Left ventricular assessment by 3D-echocardiography in post-COVID-19 syndrome. *Egypt J Crit Care Med*. 2025;12(4):4. doi: 10.1007/s44349-025-00015-3 EDN: RWHSRZ
75. Seo JW, Kim SE, Kim Y, et al. Updated clinical practice guidelines for the diagnosis and management of long COVID. *Infect Chemother*. 2024;56(1):122–157. doi: 10.3947/ic.2024.0024 EDN: FMQMGV
76. Puntmann VO, Martin S, Shchendrygina A, et al. Long-term cardiac pathology in individuals with mild initial COVID-19 illness. *Nat Med*. 2022;28(10):2117–2123. doi: 10.1038/s41591-022-02000-0 EDN: STJRKU
77. Roca-Fernandez A, Wamil M, Telford A, et al. Cardiac abnormalities in long COVID 1-year post-SARS-CoV-2 infection. *Open Heart*. 2023;10(1):e002241. doi: 10.1136/openhrt-2022-002241 EDN: XHOQVE
78. Choi YJ, Seo YuB, Seo JuW, et al. Effectiveness of antiviral therapy on long COVID: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2023;12(23):7375. doi: 10.3390/jcm12237375 EDN: FMBDNB
79. Ceban F, Kulzhabayeva D, Rodrigues NB, et al. COVID-19 vaccination for the prevention and treatment of long COVID: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2023;111:211–229. doi: 10.1016/j.bbi.2023.03.022 EDN: MGGGBY
80. Watanabe A, Iwagami M, Yasuhara J, et al. Protective effect of COVID-19 vaccination against long COVID syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2023;41(11):1783–1790. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.02.008 EDN: XJQSPJ
81. Parodi JB, Indavere A, Bobadilla Jacob P, et al. Impact of COVID-19 vaccination in post-COVID cardiac complications. *Vaccine*. 2023;41(8):1524–1528. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.01.052 EDN: QJLKUTU

82. Saha S, Sharma K. Modification of lifestyle to recover from post-COVID symptoms: a short review. *J Lifestyle Med.* 2022;12(3):113–118. doi: 10.15280/jlm.2022.12.3.113 EDN: NQNZKA
83. Fung KW, Baye F, Baik SH, McDonald CJ. Nirmatrelvir and molnupiravir and post-COVID-19 condition in older patients. *JAMA Intern Med.* 2023;183(12):1404. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.5099 EDN: VQCTCH
84. Xie Y, Bowe B, Al-Aly Z. Molnupiravir and risk of hospital admission or death in adults with COVID-19: emulation of a randomized target trial using electronic health records. *BMJ.* 2023;380:e072705. doi: 10.1136/bmj-2022-072705
85. Saffar H, Nabati M, Saffar N, Yazdani JA. Investigating the effects of remdesivir on corrected QT interval in patients with severe COVID-19 disease: a historical cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024;24(1):700. doi: 10.1186/s12872-024-04380-2 EDN: T00AQE
86. Touafchia A, Bagheri H, Carrié D, et al. Serious bradycardia and remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19): a new safety concerns. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(5):791.e5–791.e8. doi: 10.1016/j.cmi.2021.02.013 EDN: YQOTNO
87. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med.* 2022;386(15):1397–1408. doi: 10.1056/NEJMoa2118542 EDN: FCRDSN
88. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Association of treatment with nirmatrelvir and the risk of post-COVID-19 condition. *JAMA Intern Med.* 2023B;183(6):554–564. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.0743 EDN: SMCHJV
89. Meakleartmongkol T, Tangpanithandee S, Vanavivit N, et al. Potential drug-drug interactions of frequently prescribed medications in long COVID detected by two electronic databases. *PLoS One.* 2023;18(11):e0293866. doi: 10.1371/journal.pone.0293866 EDN: TRSLGZ
90. Ganipiseti VM, Bollimunta P, Maringanti S. Paxlovid-induced symptomatic bradycardia and syncope. *Cureus.* 2023;15(1):e33831. doi: 10.7759/cureus.33831 EDN: YYWIPW
91. Chen E, Xi L. Cardiovascular adverse effects of antiviral therapies for COVID-19: evidence and plausible mechanisms. *Acta Pharmacol Sin.* 2025;46(3):554–564. doi: 10.1038/s41401-024-01382-w EDN: MVKFYQ
92. Wołowicz A, Wołowicz Ł, Grzešek G, et al. The role of selected epigenetic pathways in cardiovascular diseases as a potential therapeutic target. *Int J Mol Sci.* 2023;24(18):13723. doi: 10.3390/ijms241813723 EDN: KMBQKX
93. Yu Q, Zhao G, Liu J, et al. The role of histone deacetylases in cardiac energy metabolism in heart diseases. *Metabolism.* 2023;142:155532. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155532 EDN: TPIUBW
94. Hu SS. Disorders of cardiac rhythm in China. *J Geriatr Cardiol.* 2024;21(7):703–712. doi: 10.26599/1671-5411.2024.07.012 EDN: UTWRBN
95. Sivasubramanian BP, Ravikumar DB, Vyas B, et al. Role of POCUS in the management of new-onset tachyarrhythmia in the setting of SARS-CoV-2: a case report. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2023;13(6):50–53. doi: 10.55729/2000-9666.1261 EDN: EDNXVN
96. Wiedmann F, Boondej E, Stanifer M, et al. SARS-CoV-2 ORF 3a-mediated currents are inhibited by antiarrhythmic drugs. *Europace.* 2024;26(10):euae252. doi: 10.1093/europace/euae252 EDN: MOOKER
97. De Nigris A, Arenella M, Di Nardo G. The diagnostic and therapeutic challenge of atrial flutter in children: a case report. *Ital J Pediatr.* 2023;49:137. doi: 10.1186/s13052-023-01542-4 EDN: EESCRW
98. Vattikonda K, Peterson CJ, Anyanwu B, et al. Therapeutic flecainide toxicity causing VT storm. *JACC Case Rep.* 2025;30(2):102797. doi: 10.1016/j.jaccas.2024.102797 EDN: YHNKLP
99. Blasi F, Vicenzi M, De Ponti R. COVID-19 and cardiac arrhythmias: lesson learned and dilemmas. *J Clin Med.* 2024;13(23):7259. doi: 10.3390/jcm13237259 EDN: SFZNYM
100. Johal A, Heaton J, Alshami A, et al. Trends in atrial fibrillation and ablation therapy during the coronavirus disease 2019 pandemic. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2024;15(7):5955–5962. doi: 10.19102/icrm.2024.15074 EDN: JKPMZJ
101. Maury P, Sanchis K, Djouadi K, et al. Catheter ablation of atrial arrhythmias in cardiac amyloidosis: impact on heart failure and mortality. *PLoS One.* 2024;19(4):e0301753. doi: 10.1371/journal.pone.0301753 EDN: JGVPPF
102. Rajendra A, Osorio J, Diaz JC, et al. Performance of the REAL-AF same-day discharge protocol in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2023;9(8 Pt 2):1515–1526. doi: 10.1016/j.jacep.2023.04.014 EDN: TTFVME
103. Shanker AJ, Jones SO, Blankenship JC, et al. HRS/ACC scientific statement: guiding principles on same-day discharge for intracardiac catheter ablation procedures. *Heart Rhythm.* 2025;22(6):e1–e12. doi: 10.1016/j.hrthm.2025.02.029
104. Ozemek C, Berry R, Bonikowske AR, et al. What has cardiac rehabilitation looked like in the COVID-19 pandemic: lessons learned for the future. *Prog Cardiovasc Dis.* 2023;6:20–24. doi: 10.1016/j.pcad.2023.01.001 EDN: BYGPLV
105. Besnier F, Malo J, Mohammadi H, et al. Effects of cardiopulmonary rehabilitation on cardiorespiratory fitness and clinical symptom burden in long COVID: results from the covid-rehab randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2025;104(2):163–171. doi: 10.1097/PHM.0000000000002559 EDN: JIJPBW
106. Gounaridi MI, Souvaliotis N, Vontetsianos A, et al. The impact of cardiopulmonary rehabilitation on ventriculoarterial coupling in post-coronavirus disease-2019 patients. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2024;44(5):361–368. doi: 10.1097/HCR.0000000000000885 EDN: FOUZON
107. Ghram A, Latiri I, Methnani J, et al. Effects of cardiorespiratory rehabilitation program on submaximal exercise in patients with long-COVID-19 conditions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for future studies. *Expert Rev Respir Med.* 2023;17(12):1095–1124. doi: 10.1080/17476348.2023.2293226 EDN: KHUJLC
108. Corrado J, Iftekhar N, Halpin S, et al. HEART rate variability biofeedback for long COVID dysautonomia (HEARTLOC): results of a feasibility study. *Adv Rehabil Sci Pract.* 2024;13:27536351241227261. doi: 10.1177/27536351241227261 EDN: UXWZUM

ОБ АВТОРАХ

* **Голота Александр Сергеевич**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк,
ул. Борисова, д. 9, лит. Б;
ORCID: 0000-0002-5632-3963;
eLibrary SPIN: 7234-7870;
e-mail: golotaa@yahoo.com

Щербак Сергей Григорьевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-5036-1259;
eLibrary SPIN: 1537-9822;
e-mail: b40@zdrav.spb.ru

AUTHORS' INFO

* **Aleksandr S. Golota**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
address: 9B Borisova st, Sestroretsk, Saint Petersburg,
Russia, 197706;
ORCID: 0000-0002-5632-3963;
eLibrary SPIN: 7234-7870;
e-mail: golotaa@yahoo.com

Sergey G. Scherbak, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-5036-1259;
eLibrary SPIN: 1537-9822;
e-mail: b40@zdrav.spb.ru

Вологжанин Дмитрий Александрович, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0002-1176-794X;

eLibrary SPIN: 7922-7302;

e-mail: volog@bk.ru

Макаренко Станислав Вячеславович;

ORCID: 0000-0002-1595-6668;

eLibrary SPIN: 8114-3984;

e-mail: st.makarenko@gmail.com

Камилова Татьяна Аскарровна, канд. биол. наук;

ORCID: 0000-0001-6360-132X;

eLibrary SPIN: 2922-4404;

e-mail: kamilovaspb@mail.ru

Dmitry A. Vologzhanin, MD, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-1176-794X;

eLibrary SPIN: 7922-7302;

e-mail: volog@bk.ru

Stanislav V. Makarenko;

ORCID: 0000-0002-1595-6668;

eLibrary SPIN: 8114-3984;

e-mail: st.makarenko@gmail.com

Tatyana A. Kamilova, Cand. Sci. (Biology);

ORCID: 0000-0001-6360-132X;

eLibrary SPIN: 2922-4404;

e-mail: kamilovaspb@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author