



КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТОВ РОССИЙСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ

Чазова И.Е.¹, Блинова Н.В.¹, Жернакова Ю.В.¹, Кисляк О.А.², Невзорова В.А.³, Савенков М.П.², Ощепкова Е.В.¹, Остроумова О.Д.⁴, Бойцов С.А.^{1,5}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва 117997, Российская Федерация;

³ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, пр-т Острякова, 2, г. Владивосток 690002, Приморский край, Russian Federation;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва 125993, Российская Федерация;

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, г. Москва 127473, Российская Федерация;

Аннотация

Пандемия COVID-19 спровоцировала вторую пандемию, «постковидную», у лиц с сохраняющимися симптомами после острого периода коронавирусной инфекции. Большинство пациентов, страдающих коронавирусной инфекцией, полностью выздоравливают в среднем в течение двух недель, однако примерно каждый десятый человек испытывает долгосрочные симптомы со стороны ряда систем организма, в том числе дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной, а также сталкивается с психологическими последствиями. Симптомы постковидного синдрома неоднородные, многочисленные и сложны в интерпретации. В настоящее время стандартизированных методов диагностики и общепринятых критериев верификации постковидного синдрома нет. В начале октября 2021 года ВОЗ представила универсальное определение постковидного синдрома или постковидных состояний. Высокая распространенность артериальной гипертензии среди пациентов с COVID-19 диктует необходимость наблюдения данной категории пациентов, в том числе и в рамках постковидного синдрома. В консенсусе экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии представлены имеющиеся данные об эпидемиологии, факторах риска и патофизиологии постковидного синдрома. Проанализированы возможные механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при данном синдроме. Отдельное внимание уделено особенностям течения и клиническим проявлениям артериальной гипертензии при постковидном синдроме, патофизиологическим аспектам дестабилизации артериального давления и тактике ведения данной категории пациентов.

Ключевые слова: постковидный синдром, «долгий ковид», Post COVID, Long COVID, артериальная гипертензия, ангиотензинпревращающий фермент 2.

Вклад авторов: все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 01.11.2022

Для цитирования: Чазова И.Е., Блинова Н.В., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., Невзорова В.А., Савенков М.П., Ощепкова Е.В., Остроумова О.Д., Бойцов С.А. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и постковидный синдром. Системные гипертензии. 2022;19(3):5-13. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-3-5-13>

Информация об авторах:

Ирина Евгеньевна Чазова, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертензии, ИКК им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова», Россия, Москва, E-mail: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9822-4357

***Автор, ответственный за переписку: Наталия Владимировна Блинова**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертензии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова», Россия, Москва, E-mail: nat-cardio1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

Юлия Валерьевна Жернакова, д-р мед. наук, ученый секретарь, ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова», Россия, Москва, E-mail: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

Оксана Андреевна Кисляк, д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии, ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Россия, Москва, E-mail: kisliakoa@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2028-8748

Вера Афанасьевна Невзорова, д-р мед. наук, проф., дир. Института терапии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО ТГМУ, гл. терапевт ДФО, Россия, Владивосток, E-mail: nevzorova@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-0117-0349

Михаил Петрович Савенков, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической функциональной диагностики, ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Россия, Москва, E-mail: mpsavenkov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2028-8748

Елена Владимировна Ощепкова, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. гипертензии, ИКК им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова», Россия, Москва, E-mail: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4534-9890

Ольга Дмитриевна Остроумова, д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО, Россия, Москва, E-mail: ostroumova.olga@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0795-8225

Сергей Анатольевич Бойцов, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова»; зав. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Россия, Москва, E-mail: prof.boytsov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6998-8406

RUSSIAN MEDICAL SOCIETY EXPERT CONSENSUS ON ARTERIAL HYPERTENSION: ARTERIAL HYPERTENSION AND POST-COVID SYNDROME

Irina E. Chazova¹, *Natalia V. Blinova¹, Juliya V. Zhernakova¹, Oksana A. Kisliak², Vera A. Nevzorova³, Mikhail P. Savenkov², Elena V. Oshchepkova¹, Olga D. Ostroumova⁴, Sergey A. Boytsov^{1,5}

¹E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997, Russian Federation;

³Pacific State Medical University, Ostryakov Ave., 2, Vladivostok 690002, Primorsky Territory, Russian Federation;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, st. Barrikadnaya, 2/1, build. 1, Moscow 125993, Russian Federation;

⁵Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, st. Delegatskaya, 20, build. 1, Moscow 127473, Russian Federation;

Abstract

The COVID-19 pandemic triggered a second pandemic, "post-COVID", in people with persistent symptoms after an acute period of coronavirus infection. Most coronavirus patients fully recovered on average within two weeks, but about one in ten people feel long-term symptoms, such as respiratory, cardiovascular, nervous and psychological. Post-COVID symptoms are disparate, various and difficult to interpret. There are no standardized diagnostic methods and generally accepted criteria for verifying post-COVID syndrome now. WHO presented a universal definition of post-COVID syndrome or post-COVID conditions in October 2021. Blood pressure should be observed in post-COVID syndrome due to high prevalence of hypertension in patients with COVID-19. Epidemiology, risk factors and pathophysiology of post-COVID syndrome presents in expert's consensus of Russian Society of Hypertension. The mechanisms of impairment to the cardiovascular system were analyzed. Particular attention is paid to the clinical features and manifestations of hypertension in post-COVID syndrome, to pathophysiological mechanisms of blood pressure destabilization and further treatment strategy.

Key words: post-COVID syndrome, Post COVID, Long COVID, hypertension, angiotensinconverting enzyme 2

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest and funding for the article. The authors declare that there is not conflict of interest.

For citation: Irina E. Chazova, Natalia V. Blinova, Juliya V. Zhernakova, Oksana A. Kisliak, Vera A. Nevzorova, Mikhail P. Savenkov, Elena V. Oshchepkova, Olga D. Ostroumova, Sergey A. Boytsov. Russian medical society expert consensus on arterial hypertension: arterial hypertension and Post-COVID syndrome. Systemic Hypertension. 2022;19(3):5-13 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-3-5-13>

Information about authors:

Irina E. Chazova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology, E-mail: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9822-4357

***Author responsible for correspondence: Natalia V. Blinova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Hypertension, E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology, Russia, Moscow, E-mail: nat-cardio1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

Yulia V. Zhernakova, Dr. Sci. (Med.), Scientific Secretary, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology, Russia, Moscow, E-mail: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

Oksana A. Kislyak, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow, E-mail: kisliakoa@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2028-8748

Vera A. Nevzorova, Dr. med. Sciences, prof., Director, Pacific State Medical University, Russia, Vladivostok, E-mail: nevzorova@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-0117-0349

Mikhail P. Savenkov, Dr. Sci. (Med.), prof., Head of the Department of Clinical Functional Diagnostics, Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow, E-mail: mpsavenkov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2028-8748

Elena V. Oshchepkova, Dr. Sci. (Med.), prof., Chief Researcher, Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology, Russia, Moscow, E-mail: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4534-9890

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia, Moscow, E-mail: ostroumova.olga@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0795-8225

Sergey A. Boytsov, acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), prof., General Director, E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology; Head of the Department of Polyclinic Therapy, Russia, Moscow, E-mail: prof.boytsov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6998-8406

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) переросла в беспрецедентную глобальную пандемию с тех пор, как в декабре 2019 года был выявлен первый случай заболевания. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 9 ноября 2022 года во всем мире было инфицировано более 630 миллионов человек, из них более 6,5 миллиона умерли [1]. Помимо тяжелой заболеваемости и смертности COVID-19 может сопровождаться сохранением симптомов заболевания в первые несколько недель после острого периода инфекции. Затянувшиеся симптомы после заражения COVID-19 могут длиться от нескольких недель до месяцев, серьезно снижая качество жизни. В литературе такие симптомы обычно описываются, как «состояние после COVID» или «постковидный синдром».

Определение

Впервые в октябре 2020 г. Национальный Институт здоровья Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) в своих рекомендациях описал следующие формы COVID-19:

- 1) острый COVID-19 (acute COVID-19) — жалобы и симптомы COVID-19 продолжительностью до 4 недель;
- 2) продолжающийся симптомный COVID-19 (ongoing symptomatic COVID-19) — жалобы и симптомы COVID-19 продолжительностью от 4 до 12 недель;
- 3) постковидный синдром (post-COVID-19 syndrome) — жалобы и симптомы, которые развиваются во время или после COVID-19 и длятся более 12 недель и не являются результатом другого диагноза [2].

Итогом данной классификации стало появление в литературе понятий «постковидного синдрома» (post COVID) и «долгого COVID» (long COVID), а также обсуждений по вопросам определения, интерпретации и течения данных состояний.

Испанские ученые предложили две модели постковидного синдрома. В первой модели временной шкалы определены четыре стадии в зависимости от периода, когда появляется конкретный симптом постковидного синдрома от начала заболевания COVID-19: симптомы, потенциально связанные с острой инфекцией (до 4-5 недель от начала заболевания), острые постковидные симптомы (с 5-й по 12-ю неделю от начала заболевания), длительные постковидные симптомы (с 12-й по 24-ю неделю от начала заболевания) и стойкие постковидные симптомы (длящиеся более 24 недель) [3]. С учетом накопленных данных авторы считают нецелесообразным использование терминов «персистирующий постковидный синдром» и «длительный COVID-19» и вместо этого необходимо рассматривать термин «хронический постковидный синдром».

Вторая модель, предложенная Fernández-de-las-Peñas и соавт. основана на характере течения конкретного симптома постковидного синдрома. В этой модели постковидные симптомы были разделены как обострение (когда пациент страдал от определенного симптома до заболевания COVID-19, и этот симптом ухудшается после заболевания), впервые возникшие (новый симптом, отсутствовавший в острой фазе заболевания, но появляющийся после латентного периода) или стойкие (новый симптом, возникающий в острой фазе заболевания и сохраняющийся длительно без периодов ремиссии) [4].

Из-за большого разнообразия симптомов, которые могут проявляться в постковидных состояниях, и отсутствия четких диагностических критериев разработать стандартизированные определения данных состояний достаточно сложно. В феврале 2021 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) организовала серию международных консультаций с экспертами для достижения консенсуса в отношении описания этого состояния и его возможных подтипов.

В начале октября 2021 году ВОЗ опубликовала универсальное определение клинического случая постковидного синдрома, который был разработан Дельфийским консенсусом [5]: «Состояние после COVID-19, возникающее у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, обычно через 3 месяца от начала заболевания COVID-19 с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Общие симптомы включают усталость, одышку, когнитивную дисфункцию, а также другие, которые обычно влияют на повседневную деятельность. Симптомы могут возникать впервые после первоначального выздоровления от острого эпизода COVID-19 или сохраняться после первоначального заболевания. Симптомы также могут колебаться или рецидивировать с течением времени» [6].

В настоящее время известно, что симптомы постковидного синдрома очень неоднородны и сложны в интерпретации, и термины «постковидный синдром» и «долгий COVID» используются как синонимы [7]. В зарубежной литературе появилась аббревиатура для обозначения данного состояния PASC (Short-term and long-term persistent postacute sequelae of COVID-19) — краткосрочные и долгосрочные персистирующие последствия COVID-19. В Международную классификацию болезней десятого пересмотра (МКБ-10) также внесены изменения, связанные с COVID-19. Предложены новые коды, в том числе добавлен код U09.9 — состояние после COVID-19. Этот необязательный код позволяет установить связь данного состояния с COVID-19 и его нельзя использовать в случаях, когда COVID-19 все еще присутствует.

Эпидемиология

Распространенность постковидного синдрома варьирует ввиду отсутствия четких диагностических критериев и формулировок данного состояния. Существуют значимые различия в предполагаемой распространенности данного синдрома в разных группах населения и в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19. Ретроспективные данные большой когорты пациентов показали, что примерно 29,4% выздоровевших пациентов с COVID-19 были повторно госпитализированы, и выздоровевшие после отделения интенсивной терапии пациенты с COVID-19 имеют больший риск появления длительных постковидных симптомов, которые могут сохраняться в течение многих лет [8]. В крупных метаанализах, посвященных данной проблеме, сообщается, что около 31-69% пациентов страдают от последствий перенесенного COVID-19, которые сохраняются или появляются на протяжении 4-х недель и более после первоначального заражения SARS-CoV-2 [9]. Как минимум один симптом после разрешения острой стадии инфекции сохранялся в течение двух недель у 80% лиц с подтвержденным диагнозом COVID-19 [10].

Из группы низкого риска, таких как лица в возрасте 40-50 лет без ранее существовавших сопутствующих заболеваний, до 70% пациентов с COVID-19, имели усталость, одышку, боль в груди, обонятельную и вкусовую дисфункцию до шести месяцев после перенесенной инфекции [11].

Истинная продолжительность постковидного синдрома в настоящее время не определена, поскольку в большинстве исследований были пациенты с сохраняющимися признаками на момент последней оценки. Отдельными исследованиями подтвержден персистирующий характер течения постковидных симптомов. Так, в метаанализе продемонстрировано снижение распространенности постковидных симптомов через 30 дней после начала заболевания, последующее их увеличение через 60 дней и вновь снижение более чем через 90 дней заболевания [12]. Такое течение постковидного синдрома требует постоянного контроля в течение нескольких недель, месяцев, а в некоторых случаях и лет, после заболевания COVID-19. Ученые из США предложили критерии для подтипов постковидного синдрома, основанные на начальных симптомах, продолжительности симптомов, периоде ремиссии и времени появления симптомов. Выделяют четыре категории постковидного синдрома: Тип 1 включает пациентов с различной продолжительностью выздоровления, которая напрямую связана с тяжестью инфекции, повреждением органов и сопутствующими заболеваниями; Тип 2 характеризуется симптомами, сохраняющимися через шесть недель после начала заболевания; Тип 3 характеризуется периодом ремиссии или почти полного выздоровления после первоначальной инфекции, за которым следует рецидив симптомов, сохраняющийся в течение не менее трех месяцев (тип 3А) или не менее шести месяцев (тип 3В); Тип 4 включает пациентов, у которых изначально не было симптомов на момент положительного теста на SARS-CoV-2, но у них развились симптомы через один-три месяца (тип 4А) или по крайней мере через три месяца (тип 4В), которые сохраняются в течение разного периода времени [11].

Необходимы дополнительные исследования по наблюдению за пациентами с постковидным синдромом до полного исчезновения у них симптомов, что поможет иметь представление о максимальной продолжительности, которую мы можем ожидать для данного состояния.

Факторы риска

По мере накопления данных о постковидном синдроме все больше внимания уделяется выявлению его факторов риска. Понимание предрасполагающих факторов и предикторов позволит выявлять лиц из группы риска на ранней стадии заболевания и поможет определять дальнейшую тактику лечения данных пациентов.

Тяжесть течения COVID-19. Тяжесть течения новой коронавирусной инфекции, по всей видимости, не является предиктором развития постковидных симптомов. По данным систематического обзора, несмотря на то, что симптомы после COVID-19 были более выражены у лиц с тяжелым течением заболевания, люди с легким и умеренным течением также сообщили о широком спектре симптомов после разрешения острой стадии заболевания [13]. Среди госпитализированных пациентов стойкие симптомы чаще отмечаются у лиц, находившихся в

отделении интенсивной терапии или на искусственной вентиляции легких [14;15]. С другой стороны, люди, которые не были госпитализированы [16] и перенесли заболевание в легкой форме [17], также имели стойкие постковидные симптомы, а у некоторых пациентов развивались осложнения со стороны разных систем органов. В проспективном исследовании было показано, что около 70% лиц (средний возраст 45 лет) с низким риском смертности от COVID-19 (ожирение 20%, АГ 7%, СД 2 типа 2%, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) 5%) и с симптомами постковидного синдрома имеют поражение одного или нескольких органов (сердца, легких, почек, печени, поджелудочной железы или селезенки) по данным мультипараметрической МРТ через 4 месяца после появления первых симптомов COVID-19 [18].

Варианты SARS-CoV-2. Положительный тест на COVID-19, в качестве лабораторного подтверждения диагноза, также не является обязательным условием для верификации постковидного синдрома, так как нередко встречаются ложноотрицательные результаты [19;20]. Непрерывная вирусная эволюция привела к появлению многочисленных вариантов SARS-CoV-2. Из-за специфических мутаций в вирусном геноме разные варианты обладают различной трансмиссивностью и вирулентностью, что влияет на течение как острого COVID-19, так и постковидного синдрома у пациентов. В настоящее время вариант Омикрон является доминирующим вариантом с повышенной трансмиссивностью, заменив вариант Дельта. Недавнее исследование показало, что вариант Омикрон вызывает меньший риск развития постковидного синдрома по сравнению с вариантом Дельта среди инфицированных пациентов [21]. Однако учитывая высокую трансмиссивность варианта Омикрон ожидать значимое снижение распространенности постковидного синдрома маловероятно.

Сопутствующие заболевания. Ранее существовавшие сопутствующие заболевания коррелируют с тяжестью острой стадии COVID-19 и являются факторами риска развития постковидного синдрома. При анализе данных электронных медицинских карт более 1 млн. человек с диагнозом острого COVID-19 было выявлено, что женский пол, склонность к депрессии до пандемии, бронхиальная астма, избыточный вес или ожирение были связаны с более высоким риском развития постковидного синдрома [22]. В другом исследовании было показано, что распространенность персистирующих симптомов после COVID-19 была выше у женщин, чем у мужчин, а ожирение и курение (в т.ч. вейпинг) связаны с более высокой вероятностью появления постковидных симптомов [23]. Китайские ученые для выявления факторов риска развития постковидного синдрома провели продольное мультиомное исследование с включением 309 человек в возрасте от 18 до 89 лет с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, течение заболевания которых варьировало от легких симптомов и отсутствия необходимости в госпитализации до необходимости искусственной вентиляции легких в отделении реанимации. Исследователи обнаружили, что люди с большей вероятностью имели постковидные симптомы через 2-3 месяца после постановки диагноза COVID-19, если у них на тот момент был какой-либо из следующих факторов: СД, реактивированный вирус Эпштейна-Барра в крови, специфические аутоантитела (наличие аутоиммунных заболеваний) [24].

Возраст. В большинстве представленных исследованиях риск развития стойких симптомов после острого периода COVID-19 линейно увеличивался с возрастом [22;23]. Учитывая, что пожилые пациенты чаще имеют больше сопутствующих заболеваний, повышенный риск постковидного синдрома у данной возрастной категории может иметь вторичный характер.

Пол. Многочисленные исследования выявили более высокую распространенность постковидного синдрома у женщин, чем у мужчин [22;23;29]. В целом у женщин в возрасте до 50 лет вероятность развития длительных симптомов COVID после выписки в пять раз выше, чем у пациентов мужского пола с COVID-19 [25].

Патофизиология

Учитывая ограниченное количество исследований, посвященных изучению постковидного синдрома, его точные патофизиологические механизмы в настоящее время неизвестны и являются многофакторными, учитывая вовлечение нескольких систем органов.

По мнению ряда ученых потенциальными механизмами патофизиологии постковидного синдрома являются: 1) вирусоспецифические патофизиологические изменения; 2) иммунологические отклонения и воспалительные повреждения в ответ на острую инфекцию; 3) синдром последствий интенсивной терапии (при пребывании в условиях отдела реанимации) [26].

Вирус-опосредованные механизмы повреждения органов включают прямую вирусную инвазию в альвеолярные эпителиальные клетки, вызывающую повреждения лёгких, в кардиомиоциты с последующим миокардиальным фиброзом, влияющим на структурную целостность миокарда, перикарда и проводящей системы; поражение эндотелиальных клеток, воспаление, подавление ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Предполагается, что известные иммунологические механизмы течения инфекции могут иметь место в патогенезе и постковидного синдрома. После любой тяжелой инфекции организм реагирует подавляющим иммунным ответом, называемым синдромом системного воспалительного ответа (SIRS), за которым следует длительный компенсаторный противовоспалительный каскад реакций, называемый синдромом компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS) [27]. Тонкий баланс между SIRS и CARS определяет непосредственный клинический исход, связанный с перенесённой инфекцией. Иммунологический гемостаз между активацией иммунитета и иммуносупрессией приводит либо к клиническому выздоровлению, либо к реактивации вируса, вторичным инфекциям и даже смерти [28].

Клинические проявления

Актуальность постковидного синдрома определяется постоянно возрастающим количеством людей с данной патологией во всем мире, и на сегодняшний день они имеют достаточно мозаичную, но характерную клиническую картину.

В систематическом обзоре 57 исследований, включающих более 250 000 пациентов, выживших после COVID-19, большинство симптомов, которые преобладали в течение более 6 месяцев после инфицирования SARS-CoV-2, вклю-

чали психические, лёгочные и неврологические расстройства [29]. В проспективном когортном исследовании долгосрочные последствия острого COVID-19 оценивались у 1733 пациентов через 6 месяцев после появления симптомов. Было выявлено, что большинство пациентов (76%) сообщали по крайней мере об одном симптоме в рамках постковидного синдрома. Усталость/мышечная слабость (63%) была наиболее частым симптомом, за которым следовали нарушения сна (26%), депрессия/тревога (23%) и выпадение волос (22%) [30].

В другом исследовании у 110 пациентов с COVID-19 при оценке состояния в течение 90 дней после госпитализации наиболее частыми симптомами были усталость и одышка (39%), затем нарушения сна (24%), боль в груди (12%) и кашель (11%) [31].

Таким образом, на основании ряда исследований усталость, утомляемость, одышка, психологические расстройства (тревога, депрессия), плохая концентрация внимания и нарушения сна наблюдались как минимум у 25% или более участников исследований [32]. Минимальное количество симптомов, необходимое для постановки диагноза постковидного синдрома, в настоящее время не определено.

Клинические симптомы постковидного синдрома можно разделить на несколько групп в зависимости от поражения той или иной функциональной системы организма.

Первая группа – это *симптомы нарушения общего самочувствия*, которые включают в себя приступы общей слабости; резкое снижение толерантности к физической нагрузке; нарушение сна (бессонница, избыточная сонливость, инверсия сна); боли в мышцах.

Вторая группа – это *психоэмоциональные нарушения*, которые могут проявляться в виде депрессивного настроения (подавленности, меланхолии, в отдельных случаях появление суицидальных мыслей); неустойчивого эмоционального состояния (резкие перепады настроения, низкий самоконтроль поведения); панических атак.

Третья группа включает *неврологические проявления* – это интенсивные головные боли (постоянные или в виде мигрени); нарушения терморегуляции (длительный субфебрилитет, пониженная температура менее 36, озноб при нормальной температуре тела); нарушения зрения (затуманенность зрения, светобоязнь); парестезии; нарушения обоняния и вкуса.

Четвертая группа объединяет симптомы, вызванные *нарушениями в дыхательной, пищеварительной, эндокринной и сердечно-сосудистой системах*.

Постковидный синдром и сердечно-сосудистая система

Особое клиническое значение постковидный синдром приобретает у пациентов с верифицированными ССЗ, которые ухудшают прогноз для таких больных по сравнению с пациентами без кардиологической патологии, в том числе за счёт увеличения обращаемости пациентов за медицинской помощью по поводу дестабилизации АД, прогрессирования ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и высокой летальности.

Наиболее распространенными сердечно-сосудистыми симптомами при постковидном синдроме являются боль или стеснение в груди, сердцебиение, головокружение и

увеличение частоты сердечных сокращений в покое. Эти симптомы определяются как в группе госпитализированных пациентов, так и в группе негоспитализированных. Кроме того, не выявлено достоверной корреляции данных симптомов как проявлений вновь возникших или ранее имеющихся ССЗ до заболевания COVID-19 [33]. При изучении распространенности постковидного синдрома среди 2550 пациентов с помощью опроса в социальных сетях о сердечно-легочных симптомах сообщили 89% участников исследования [34].

Основная патофизиологическая связь между постковидным синдромом и поражением сердечно-сосудистой системой окончательно не установлена, но известно наличие нескольких сердечно-сосудистых синдромов, которые могут обуславливать сохранение симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) после острой стадии COVID-19. К ним относятся миокардиты [35], синдром постуральной ортостатической тахикардии [36], нарушения ритма сердца [37], перикардиты [38].

По данным обсервационного, ретроспективного исследования среди пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции в сравнении с контрольной группой в 3,5 раза чаще наблюдалось количество повторных госпитализаций и в 7,7 раз больше случаев смерти от всех причин [39]. В Шведском когортном исследовании у пациентов с перенесенным COVID-19 риск развития инсульта и острого инфаркта миокарда был достоверно выше по сравнению с группой контроля. Таким образом, авторы предположили, что COVID-19 является фактором риска острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта, и данные состояния могут быть частью клинической картины COVID-19 [40].

Взаимосвязь постковидного синдрома и поражения ССС в виде миокардитов, сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца и дестабилизации артериального давления, которые в свою очередь увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений и летальности, частично может быть обусловлена нарушениями регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и кинин-калликреиновой системы (ККС). Известно, что основным путём проникновения SARS-CoV-2 в клетки является связь белка вирусного шипа S с мембраносвязанным рецепторным белком АПФ2, а высокие вирусные нагрузки могут привести к снижению АПФ2 на поверхности клеток. Имеются убедительные доказательства в поддержку подавления SARS-CoV-2 АПФ2 и/или выделения АПФ2 с клеточной поверхности [41]. С другой стороны, АПФ2 играет значимую роль в нормальной физиологии, а именно регуляции РААС. РААС необходима для длительного гомеостатического поддержания АД, водно-электролитного баланса и сердечной функции, в то же время, РААС участвует и в прогрессировании многочисленных вирусных инфекций и ССЗ [42]. АПФ2 играет ключевую роль в регуляции метаболизма как ангиотензина II, так и брадикинина, в связи с чем было высказано предположение, что основными механизмами развития поражения ССС при постковидном синдроме являются прямая вирус-опосредованная цитотоксичность, подавление рецепторов АПФ2, увеличение концентрации ангиотензина II, иммуноопосредованное воспаление, приводящие в результате к повреждению миокарда, перикарда, эндотелия сосудов [43].

Постковидный синдром и артериальная гипертензия

Нередко среди симптомов, связанных с поражением сердечно-сосудистой системы, при постковидном синдроме наблюдаются дестабилизация АД, лабильное течение уже существующей АГ и случаи впервые диагностированной АГ.

Более трети пациентов с сохраняющимися симптомами после острой стадии COVID-19 имели в анамнезе сопутствующие заболевания [44]. Наиболее распространенными среди последних у значительной части пациентов были АГ, СД, сердечно-сосудистые и бронхо-легочные заболевания, ожирение [30, 45; 13]. АГ и СД были зарегистрированы у 35% и 26% пациентов с сохраняющимися симптомами после COVID-19, в то время как сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания у 16% и 9% из них, соответственно [46]. В китайском проспективном многоцентровом исследовании по оценке клинических характеристик и отдаленных проявлений после выздоровления пациентов с COVID-19 также было показано, что наиболее часто встречающимися сопутствующими заболеваниями у пациентов с постковидным синдромом были СД (54,55%) и АГ (34,78%) [47].

Испанские ученые проанализировали связь АГ и симптомов постковидного синдрома у ранее госпитализированных пациентов с COVID-19. Это исследование случай-контроль, в которое были включены пациенты с верифицированным диагнозом АГ, при этом пациенты с неконтролируемой АГ были исключены из анализа, а в качестве контроля были набраны госпитализированные пациенты с COVID-19 сопоставимые по возрасту и полу без существовавшей ранее АГ. В результате было выявлено, что у большей части пациентов с АГ было зарегистрировано ≥ 3 постковидных симптома по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД ($p = 0,023$) и количество постковидных симптомов в группе гипертоников было больше, чем в группе с нормальным давлением ($p = 0,012$). Наиболее распространенными симптомами были утомляемость, одышка в покое и одышка при физической нагрузке, головные боли. При этом никаких значимых различий в специфических постковидных симптомах не наблюдалось, за исключением более частого наличия мигреноподобной головной боли у пациентов с АГ. Однако известно, что АГ тесно коррелирует с наличием мигрени [48]. Таким образом, исследователи пришли к выводу, что, возможно, у пациентов с АГ симптомы в рамках постковидного синдрома проявляются в большей степени, чем у нормотоников, но наличие АГ не было связано с каким-либо конкретным постковидным симптомом [49].

Патогенетические механизмы влияния COVID-19 на АД еще до конца не выяснены и требует дальнейшего изучения. Однако существуют данные, продемонстрировавшие положительную корреляцию между наличием АГ и тяжестью течения COVID-19. По данным итальянского исследования около 49% пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделение реанимации, имели АГ [50]. Ведущую роль в этом взаимодействии относят к АПФ2, который воздействуя на уровень ангиотензина II, косвенно нивелирует негативные эффекты гиперактивации РААС [51]. Механизмы АПФ2, обеспечивающие снижение уровня ангиотензина II, заключается либо в расщеп-

плении предшественника ангиотензина II, что снижает его синтез в тканях, либо в прямом гидролизе ангиотензина II и снижении его уровня в плазме. Экспериментальные данные показали, что низкие уровни АПФ2 могут привести к повышенным уровням ангиотензина II и повышению уровня АД [52]. Взаимодействие SARS-CoV-2 с АПФ2, который является транспортером для вируса в клетку-хозяина, приводит к снижению АПФ2 на поверхности клеток и протективному его действию на уровень ангиотензина II. С другой стороны, у многих пациентов с АГ исходно повышенный уровень ангиотензина II [53]. Этому могут способствовать фенотипические варианты белка АПФ2, которые являются предрасполагающими факторами развития АГ у данного индивида. Так, несколько полиморфизмов АПФ2 приводят к подавлению функции АПФ2 [54]. Следовательно, инфекция SARS-CoV-2 у этих людей может усиливать ранее существовавшие патологические уровни ангиотензина II, что приводит к дестабилизации АД, плохому контролю АГ и увеличивает риск инсульта и сердечной недостаточности [54]. Данные вирус-опосредованные механизмы влияют на течение АГ и при постковидном синдроме.

Дополнительными механизмами, приводящие к развитию АГ при COVID-19, могут выступать инфильтрация иммунными клетками кровеносных сосудов, почек, миокарда и нервной системы [55], а также развивающиеся эндотелиальная дисфункция за счет подавления выработки АПФ2 [56].

При анализе ретроспективных данных появлялись сообщения о регистрации случаев впервые возникшей АГ у нормотензивных пациентов в постковидном периоде. В ретроспективном когортном исследовании из 153 пациентов с подтвержденным COVID-19 впервые возникшая АГ наблюдалась у 18 пациентов (12%) в период после COVID-19 ($p < 0,001$), в то время как частота СД, ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких существенно не отличались между госпитализацией и периодом после COVID-19. Дебют АГ наблюдалась в среднем через $31,6 \pm 5,0$ дней ($p < 0,001$) после госпитализации. Кроме того, в настоящем исследовании было показано, что как систолическое ($120,9 \pm 7,2$ против $126,5 \pm 15,0$ мм рт. ст., $p < 0,001$), так и диастолическое АД ($78,5 \pm 4,4$ против $81,8 \pm 7,4$ мм рт. ст., $p < 0,001$) были значительно выше в период после COVID-19 через 31,6 дней наблюдения, чем при поступлении [57].

К кардиологическим проявлениям при постковидном синдроме помимо симптомов боли в груди, сердцебиения, перебоев в работе сердца, следует отнести и выраженную лабильность АД в виде гипертонических кризов, чередующихся с эпизодами гипотонии у пациентов с АГ.

Многообразие симптомов при постковидном синдроме обусловлены поражением разных органов систем, включая дыхательную, нервную, сердечно-сосудистую, пищеварительную, эндокринную, а также вовлечением в патологический процесс и вегетативной нервной системы [58]. Вегетативные нарушения в следствии перенесенной новой коронавирусной инфекции обусловлены недостаточностью или избыточной активностью симпатических или парасимпатических систем. Наблюдается широкий спектр клинических проявлений вегетативной дисфункции вследствие COVID-19, включая выраженную лабильность АД и ортостатическую гипотензию.

Вегетативная дисфункция была зарегистрирована у 63% пациентов после перенесенной инфекции COVID-19, после проведения стандартного тестирования вегетативной функции, скрининга вегетативных рефлексов и теста на терморегуляцию пота [59]. При ретроспективном анализе в другом исследовании через 6–8 месяцев после COVID-19 у 85% пациентов сохранялись остаточные вегетативные симптомы и больше половины пациентов (60%) не смогли вернуться к работе в этот период [60].

К другим проявлениям вегетативной дисфункции после COVID-19 можно отнести синдром ортостатической непереносимости. Синдром ортостатической непереносимости был описан у ряда пациентов, у которых наблюдалась постуральная гипотония или тахикардия в покое [58]. Симптомы ортостатической непереносимости представлены ортостатической гипотонией, вазовагальным обмороком и постуральной ортостатической тахикардией, которые возникают и сохраняются в течение длительного периода времени после COVID-19. Симптомы ортостатической непереносимости часто связаны с учащенным сердцебиением, одышкой и болью в груди, которые являются обычными симптомами, наблюдаемыми у пациентов с длительным COVID-19. Гиповолемия может также усугубить эти симптомы. Взаимосвязь между COVID-19 и тем, как она влияет на вегетативную нервную систему, до конца не изучена, но считается, что она связана с высвобождением воспалительных цитокинов, которое возникает в результате начальной симпатической активации, вызванной высвобождением провоспалительных цитокинов [61]. Связь COVID-19 с вегетативной дисфункцией может быть обусловлена непосредственно вирусной инфекцией. Описаны иммуноопосредованные неврологические синдромы после COVID-19. Кроме того, известно, что некоторые формы ортостатической гипотонии и постуральной ортостатической тахикардии связаны с аутоантителами, возможно, вызванными другими вирусами в прошлом, и это также может объяснить наличие данных состояний и случаев с COVID-19 [62].

Антигипертензивная терапия и постковидный синдром

В начале пандемии COVID-19 после установления факта непосредственного участия АПФ2 в проникновении вируса SARS-CoV-2 в клетку появилась гипотеза, что повышенные уровни АПФ2 могут быть предиктором быстрой передачи SARS-CoV-2 и более тяжелого течения заболевания. Кроме того, остро встал вопрос о безопасности применения блокаторов РААС – ИАПФ и БРА – у пациентов с COVID-19 и сопутствующими заболеваниями, в особенности у пациентов с АГ. В настоящее время по данным многочисленных клинических и эпидемиологических исследований показано, что эти классы антигипертензивных препаратов как минимум не оказывают негативного влияния на заболеваемость, тяжесть течения, смертность, клинические исходы или неблагоприятный прогноз пациентов с COVID-19 [63]. Последние данные свидетельствуют о том, что ингибиторы РААС оказывают позитивное влияние в виде более низкой смертности и тяжести инфекции COVID-19 у пациентов с АГ. Таким образом, по сравнению с другими антигипертензивными препаратами, ИАПФ и БРА могут быть препаратами выбора для лечения

АГ в этой популяции [64]. В настоящее время исследований по изучению влияния применения блокаторов РААС у пациентов с постковидным синдромом нет. Учитывая накопленные положительные данные о применении ИАПФ и БРА у пациентов с АГ в острой стадии COVID-19, предполагать возможное негативное влияние данных препаратов у пациентов с постковидными симптомами нецелесообразно.

Ведение пациентов с АГ и постковидным синдромом

У пациентов с АГ и постковидным синдромом важен ежедневный регулярный контроль АД. Как было показано выше дисфункция вегетативной нервной системы является патогенетическим механизмом дестабилизации уровня АД и лабильного течения АГ при данном синдроме. Кроме того, симптомы нарушения общего самочувствия и неврологические симптомы постковидного синдрома в виде головной боли, головокружения, общей слабости схожи с клиническими проявлениями при повышении АД у пациентов с АГ. У лиц с нормальным уровнем АД также необходимо периодически измерять АД, а врачи должны быть осведомлены о потенциальном риске возникновения дебюта АГ в период после COVID-19, своевременно диагностировать данное заболевание и инициировать адекватное лечение.

Ортостатические симптомы, особенно связанные с гипотонией, в период течения постковидного синдрома важно иметь в виду и отслеживать у пациентов с АГ, так как они могут стать причиной необоснованной отмены постоянной антигипертензивной терапии. Наличие ортостатических нарушений при АГ требует динамического наблюдения и индивидуального подхода в коррекции антигипертензивной терапии.

При ведении пациентов с постковидным синдромом важно контролировать факторы риска, включая не только уровень АД, но и показатели липидного профиля, уровень глюкозы, контролировать вес, рекомендовать паци-

ентам мероприятия по изменению образа жизни, отказ от курения и алкоголя, модификацию физической активности и питания.

Осложнения

Постковидный синдром сам по себе является осложнением COVID-19, а вторичные осложнения, связанные с этим синдромом, в настоящее время плохо изучены. Для будущего понимания долгосрочных последствий постковидного синдрома требуются дальнейшие клинические наблюдения и исследования.

Прогноз

Прогноз этого нового клинического синдрома в настоящее время неизвестен, и, вероятно, он будет зависеть от тяжести проявления клинических симптомов, наличия сопутствующих заболеваний и эффективности лечения. Однако ограниченные опубликованные данные указывают на то, что большинство пациентов с постковидным синдромом имеют благоприятный прогноз без дальнейших осложнений или смертельных исходов [46].

Заключение

Пандемия COVID-19 мало вероятно, что закончится в обозримом будущем. Последствия коронавирусной инфекции в виде постковидного синдрома требуют дальнейшего изучения и глобального внимания клиницистов, ученых и системы здравоохранения в целом. Необходимы последующие исследования для выяснения патогенеза, клинического спектра и осложнений постковидного синдрома. Также необходимы маркеры, позволяющие быстро диагностировать постковидный синдром и отслеживать связанные с ним заболеваемость и прогноз. По мере появления новых данных, возможно, изменится само определение постковидного синдрома и наше понимание последствий COVID-19.

Список литературы:

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>
2. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18. PMID: 33555768.
3. Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V. et al. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar 5;18(5):2621. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052621>
4. Fernández-de-Las-Peñas C., Florencio L.L., Gómez-Mayordomo V. et al. Proposed integrative model for post-COVID symptoms. *Diabetes Metab Syndr*. 2021 Jul-Aug;15(4):102159. Epub 2021 Jun 1. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.05.032>
5. Diaz Janet V. and Joan B. Soriano. A Delphi consensus to advance on a Clinical Case Definition for Post COVID-19 condition: A WHO protocol. (2021) <https://doi.org/10.21203/rs.3.pex-1480/v1>
6. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. http://WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1
7. <https://www.who.int/srilanka/news/detail/16-10-2021-post-covid-19-condition>
8. Sivan M., Rayner C., Delaney B. Fresh evidence of the scale and scope of long covid. *BMJ*. 2021 Apr 1;373:n853. <https://doi.org/10.1136/bmj.n853>
9. Chopra V., Flanders S.A., O'Malley M. et al. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021 Apr;174(4):576-578. Epub 2020 Nov 11. <https://doi.org/10.7326/M20-5661>
10. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* [Preprint]. 2021 Jan 30;2021.01.27.21250617. Update in: *Sci Rep*. 2021 Aug 9;11(1):16144. <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>
11. Becker R.C. COVID-19 and its sequelae: a platform for optimal patient care, discovery and training. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Apr;31(3):587-594. Epub 2021 Jan 27. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02375-w>
12. Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V. et al. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2021 Oct;92:55-70. Epub 2021 Jun 16. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.06.009>
13. Salamanna F., Veronesi F., Martini L. et al. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. *Front Med (Lausanne)*. 2021 May 4;8:653516. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.653516>
14. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021 Feb;93(2):1013-1022. Epub 2020 Aug 17. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>
15. Taboada M., Cariñena A., Moreno E. et al. Post-COVID-19 functional status six-months after hospitalization. *J Infect*. 2021 Apr;82(4):e31-e33. Epub 2020 Dec 26. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.022>
16. Stavem K., Ghanima W., Olsen M.K. et al. Persistent symptoms 1.5-6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. *Thorax*. 2021 Apr;76(4):405-407. Epub 2020 Dec 3. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216377>
17. Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M. et al. COVID19-ALC research Post-acute COVID-19 Syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021 Mar;82(3):378-383. Epub 2021 Jan 12. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>
18. Dennis A., Wamil M., Alberts J. et al.; COVERSCAN study investigators. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open*. 2021 Mar 30;11(3):e048391. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048391>
19. Mohanty A., Kabi A., Mohanty A.P. et al. Laboratory diagnosis of COVID-19 infection: Issues and Challenges: An Indian Perspective; *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*. 2020; 32(14):10-17
20. Mohanty A., Kabi A., Kumar S. et al. Role of rapid antigen test in the diagnosis of COVID19 in India. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research* 2020; 32(18):77-80. <https://doi.org/10.9734/jammmr/2020/v32i1830657>
21. Antonelli M., Pujol J.C., Spector T.D. et al. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *The Lancet*. 2022;399:2263-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00941-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00941-2)
22. Thompson E.J., Williams D.M., Walker A.J. et al. Risk factors for long COVID: analyses of 10 longitudinal studies and electronic health records in the UK. *medRxiv*. 2021. published online Jan 1. (preprint). <https://doi.org/10.1101/2021.06.24.21259277>

23. Whitaker M., Elliott J., Chadeau-Hyam M. et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection in a random community sample of 508,707 people. medRxiv. 2021. published online Jan 1. (preprint). <https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259452>
24. Su Y., Yuan D., Chen D.G. et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022 Mar 3;185(5):881–895. e20. Epub 2022 Jan 25. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.014>
25. Sigfrid L., Drake T.M., Pauley E. et al. Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *Lancet Reg Health Eur*. 2021 Sep;8:100186. Epub 2021 Aug 6. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100186>
26. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27:601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
27. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013 Dec;13(12):862–74. Epub 2013 Nov 15. <https://doi.org/10.1038/nri3552>
28. Hamers L., Kox M., Pickkers P. Sepsis-induced immunoparalysis: mechanisms, markers, and treatment options. *Minerva Anesthesiol*. 2015 Apr;81(4):426–39.
29. Groff D., Sun A., Ssentongo A.E. et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021 Oct 1;4(10):e2128568. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28568>
30. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220–232. Epub 2021 Jan 8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
31. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A. et al. Patient outcomes after hospitalization with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2021 Apr; 76(4):399–401. Epub 2020 Dec 3. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216086>
32. Chhipa V., Aleem A., Anjum F. Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. [Updated 2022 Jun 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570608/>
33. Dixit N.M., Churchill A., Nsair A. et al. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? *Am Heart J Plus*. 2021 May;5:100025. Epub 2021 Jun 24. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2021.100025>
34. Ziauddeen N., Gurdasani D., O'Hara M.E. et al. Characteristics of long covid: findings from a social media survey. medRxiv 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.21.21253968>
35. Fu H., Zhang N., Zheng Y. et al. Risk stratification of cardiac sequelae detected using cardiac magnetic resonance in late convalescence at the six-month follow-up of recovered COVID-19 patients. *J Infect*. 2021 Jul;83(1):119–145. Epub 2021 Apr 19. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.04.016>
36. Raj S.R., Arnold A.C., Barboi A. et al. American Autonomic Society. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. *Clin Auton Res*. 2021 Jun;31(3):365–368. Epub 2021 Mar 19. <https://doi.org/10.1007/s10286-021-00798-2>
37. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021 Jun;594(7862):259–264. Epub 2021 Apr 22. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>
38. Martinez M.W., Tucker A.M., Bloom O.J. et al. Prevalence of Inflammatory Heart Disease Among Professional Athletes With Prior COVID-19 Infection Who Received Systematic Return-to-Play Cardiac Screening. *JAMA Cardiol*. 2021 Jul 1;6(7):745–752. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.0565>
39. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V. et al. Thomas Maddox, Ben Humberstone, Sir Ian Diamond, Amitava Banerjee Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalization with coronavirus: a retrospective cohort study. <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.21249885>
40. Katsoularis I., Fonseca-Rodriguez O., Farrington P. et al. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. Published Online July 29, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00896-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00896-5)
41. Sui Y., Li J., Venzon D.J. et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Suppresses ACE2 and Type I Interferon Expression in Primary Cells From Macaque Lung Bronchoalveolar Lavage. *Front Immunol*. 2021 Jun 4;12:658428. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.658428>
42. Ingraham N.E., Barakat A.G., Reikoff R. et al. Understanding the renin-angiotensin-aldosterone-SARS-CoV axis: a comprehensive review. *Eur Respir J*. 2020 Jul 9;56(1):2000912. <https://doi.org/10.1183/13993003.00912-2020>
43. Cooper S.L., Boyle E., Jefferson S.R. et al. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone and Kinin-Kallikrein Systems in the Cardiovascular Complications of COVID-19 and Long COVID. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 31;22(15):8255. <https://doi.org/10.3390/ijms22158255>
44. Liang L., Yang B., Jiang N. et al. Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *J Korean Med Sci*. 2020 Dec 7;35(47):e418. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e418>
45. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
46. Pavli A., Theodoridou M., Maltezou H.C. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res*. 2021 Aug;52(6):575–581. Epub 2021 May 4. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010>
47. Mohiuddin Chowdhury A.T.M., Karim M.R., Ali M.A. et al. Clinical Characteristics and the Long-Term Post-recovery Manifestations of the COVID-19 Patients-A Prospective Multicenter Cross-Sectional Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Aug 17;8:663670. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.663670>
48. Wang Y.F., Wang S.J. Hypertension and Migraine: Time to Revisit the Evidence. *Curr Pain Headache Rep*. 2021 Jul 16;25(9):58. <https://doi.org/10.1007/s11916-021-00976-x>
49. Fernández-de-Las-Peñas C., Torres-Macho J., Velasco-Arribas M. et al. Preexisting hypertension is associated with a greater number of long-term post-COVID symptoms and poor sleep quality: a case-control study. *J Hum Hypertens*. 2022 Jun;36(6):582–584. Epub 2022 Feb 16. <https://doi.org/10.1038/s41371-022-00660-6>
50. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1574–1581. Erratum in: *JAMA*. 2021 May 25;325(20):2120. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
51. Bosso M., Thanaraj T.A., Abu-Farha M. et al. The Two Faces of ACE2: The Role of ACE2 Receptor and Its Polymorphisms in Hypertension and COVID-19. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2020 Jun 25;18:321–327. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.06.017>
52. Li J., Wang X., Chen J. et al. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):825–830. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2020 Aug 1;5(8):968. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1624>
53. Patel S., Rauf A., Khan H. et al. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother*. 2017 Oct;94:317–325. Epub 2017 Jul 31. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.091>
54. Devaux C.A., Rolain J.M., Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Jun;53(3):425–435. Epub 2020 May 6. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.015>
55. Drummond G.R., Vinh A., Guzik T.J. et al. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol*. 2019 Aug;19(8):517–532. PMID: 30992524. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0160-5>
56. Lei Y., Zhang J., Schiavon C.R. et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circ Res*. 2021 Apr 30;128(9):1323–1326. Epub 2021 Mar 31. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318902>
57. Akpek M. Does COVID-19 Cause Hypertension? *Angiology*. 2022;73(7):682–687. <https://doi.org/10.1177/00033197211053903>
58. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P. et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021 Jan;21(1):e63–e67. Epub 2020 Nov 26. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>
59. Shouman K., Vanichkachorn G., Cheshire W.P. et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. *Clin Auton Res*. 2021;31(3):385–94. <https://doi.org/10.1007/s10286-021-00803-8>
60. Blitshteyn S., Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res*. 2021;69(2):205–11. <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09185-5>
61. König M.F., Powell M., Staedtke V. et al. Preventing cytokine storm syndrome in COVID-19 using α -1 adrenergic receptor antagonists. *J Clin Invest*. 2020;130(7):3345–7. <https://doi.org/10.1172/JCI139642>
62. DePace N.L., Colombo J. Long-COVID Syndrome and the Cardiovascular System: A Review of Neurocardiologic Effects on Multiple Systems. *Curr Cardiol Rep*. 2022 Sep 30;1–16. doi: 10.1007/s11886-022-01786-2. Epub ahead of print.
63. Oz M., Lorke D.E., Kabbani N. A comprehensive guide to the pharmacologic regulation of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), the SARS-CoV-2 entry receptor. *Pharmacol Ther*. 2021;221:107750. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107750>
64. Nozari F., Hamidzadeh N. The Effects of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Patients with COVID-19 and Hypertension: A Mini-Review. *Int J Hypertens*. 2022 Jan 21;2022:5937802. <https://doi.org/10.1155/2022/5937802>



«Евразийская ассоциация кардиологов»

XI Евразийский конгресс кардиологов

17-18 мая 2023
онлайн-трансляция

WWW.CARDIO-EUR.ASIA