



УДК 616.98:578.834+616.12+616.24-008.4

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16

## КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ – АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА XXI ВЕКА

Е.Д. Баздырев ✉

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

### Основные положения

- Новый штамм коронавируса, SARS-CoV-2, – возбудитель острого инфекционного заболевания Coronavirus disease 2019 (COVID-19) – обнаружен более чем в 200 странах мира.

### Резюме

В декабре 2019 г. в Китае зарегистрирована серия необъяснимых случаев пневмонии. Последующие исследования выявили новый штамм коронавируса – SARS-CoV-2, который является возбудителем острого инфекционного заболевания Coronavirus disease 2019 (COVID-19). За короткий период времени эпидемия новой коронавирусной инфекции переросла в пандемию, охватившую более 200 стран мира. Представленный обзор включает актуальные данные по этиологии, эпидемиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, принципам диагностики и лечения коронавирусной инфекции нового типа, а также отражает представления о влиянии COVID-19 на сердечно-сосудистую систему.

### Ключевые слова

Коронавирусная инфекция • COVID-19 • SARS-CoV-2 • Пандемия • Сердечно-сосудистые заболевания • Острый респираторный дистресс-синдром

Поступила в редакцию: 20.04.2020; принята к печати: 06.05.2020

## CORONAVIRUS DISEASE: A GLOBAL PROBLEM OF THE 21ST CENTURY

E.D. Bazdyrev ✉

Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

### Highlights

- A novel strain of coronavirus, SARS-CoV-2, the causative agent of the acute infectious disease named as coronavirus disease 2019 (COVID-19), has outbreaked as a global pandemic affecting over 200 countries.

### Abstract

A series of unexplained cases with pneumonia have been reported in China since December 2019. Subsequent studies have found a novel strain of coronavirus, SARS-CoV-2, as the causative agent of acute infectious disease that has been named as coronavirus disease 2019 (COVID-19). COVID-19 has outbreaked as a global pandemic affecting over 200 countries. This review focuses on a novel coronavirus disease, reporting all available data on its etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, principles of diagnosis and treatment. In addition, the impact of COVID on the cardiovascular system is highlighted.

### Keywords

Coronavirus infection • COVID-19 • SARS-CoV-2 • Pandemic • Cardiovascular disease • Acute respiratory distress syndrome

Received: 20.04.2020; accepted: 06.05.2020

### Список сокращений

АПФ-2 – ангиотензин-превращающий фермент 2-го типа	COVID-19 – острое инфекционное заболевание, вызванное SARS-CoV-2
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром	SARS-CoV-2 – тяжелый острый респираторный синдром коронавируса-2
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания	
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии	

Для корреспонденции: Евгений Дмитриевич Баздырев, edb624@mail.ru; адрес: Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002

Corresponding author: Evgeny D. Bazdyrev, edb624@mail.ru; address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Единственное, что всерьез угрожает господству человека на планете, это – вирус.

*Джошуа Ледерберг*

## Введение

В декабре 2019 г. в Ухане (провинция Хубэй, Китай) зарегистрирована серия необъяснимых случаев пневмонии – в дальнейшем у заболевших выделен новый штамм коронавируса. В начале января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения предварительно назвала вирус новым коронавирусом 2019 г. (2019-nCoV) и уже в конце месяца, 30 января, объявила вспышку 2019-nCoV чрезвычайной ситуацией международного значения в области общественного здравоохранения. В феврале 2020 г. инфекционному заболеванию присвоено название коронавирусной инфекции COVID-19 (Coronavirus disease 2019), а возбудителем признан тяжелый острый респираторный синдром коронавируса-2 (SARS-CoV-2).

За последние 17 лет семейство коронавирусов стало причиной уже третьей эпидемии. На первый взгляд схожесть коронавирусной инфекции COVID-19 с вспышками атипичной пневмонии в 2002 г. и ближневосточного респираторного синдрома в 2012 г. не вызывала сильных опасений. Однако с учетом быстрого роста новых случаев заражения по всему миру и высокого уровня летальности 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19.

## Этиология коронавирусной инфекции

Коронавирусы – это семейство РНК-содержащих вирусов диаметром от 60 до 140 нм с шипообразными выступами на поверхности, способных инфицировать человека и некоторых животных [1, 2]. Выделяют четыре рода коронавирусов: Alpha-, Beta-, Gamma- и Deltacoronavirus. В большинстве случаев естественными хозяевами данной группы вирусов являются млекопитающие [3].

До 2019 г. в значительной степени изучены шесть серотипов коронавирусов, которые инфицировали человека и вызывали респираторные заболевания. До развития эпидемии атипичной пневмонии было известно о круглогодичной циркуляции четырех штаммов коронавирусов (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HKU1B), которые вызывают поражение преимущественно верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести. В этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций данные типы коронавирусов занимают второе место (15–30%), уступая лишь риновирусам [1, 4].

Наряду с этим выделяют два других штамма – печально известные SARS-CoV и MERS-CoV, ко-

торые вызвали эпидемии с большим количеством неблагоприятных исходов [5].

В 2002 г. выделен новый серотип коронавируса, SARS-CoV, возбудитель атипичной пневмонии, протекающей в форме острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у людей. Эпидемия SARS-CoV 2002–2003 гг. началась в Китае и охватила 37 стран, было зафиксировано 8 422 случая заболевания атипичной пневмонией, из которых 916 – со смертельным исходом. Уровень смертности составил 11% [2, 6–8].

Через 10 лет, в 2012 г., системы здравоохранения сталкиваются с новым видом семейства коронавирусов, возбудителем ближневосточного респираторного синдрома – MERS-CoV. MERS-CoV был выявлен в 21 стране. В сравнении с атипичной пневмонией в мире было зарегистрировано в три раза меньше заболевших (2 494 человека) ближневосточным респираторным синдромом, но с более высоким уровнем летальности – 34% (858 случаев) [2, 6–8].

По окончании эпидемии SARS-CoV новые случаи атипичной пневмонии не регистрируются, тогда как MERS-CoV продолжает циркулировать и вызывать новые случаи ближневосточного респираторного синдрома [3].

В декабре 2019 г. в Китае выделен еще один серотип коронавирусной инфекции, который получил название SARS-CoV-2, ставший причиной развития острого инфекционного заболевания COVID-19 [3]. SARS-CoV-2 относится к семейству Betacoronavirus, представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус. Данный тип коронавируса, так же как и два предыдущих (SARS-CoV и MERS-CoV), относится ко второй группе патогенности [3]. Предположительно является рекомбинантным, между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом, а генетическая последовательность SARS-CoV-2 на 79% схожа с последовательностью SARS-CoV [3, 9].

По состоянию на 15 апреля 2020 г. пандемия COVID-19 охватила более чем 200 стран, зафиксировано более 2 млн (2 000 438) случаев заражения, из которых 126 623 – со смертельным исходом [10, 11].

## Эпидемиология коронавирусной инфекции

Источником заболевания является инфицированный человек, в том числе в инкубационном периоде. Данный период составляет от 2 до 14 суток, в среднем от 5 до 7 дней. Максимальное выделение вируса от зараженного пациента происходит в первые три дня заболевания, но, по данным ряда публикаций, выделение вируса может начинаться за двое суток (48 ч) до появления клинической симптоматики [3, 12]. Выделение вируса обычно продолжается до двух недель

(в среднем 12 дней) при легком и умеренном течении заболевания. В тяжелых случаях выделение вируса может наблюдаться более двух недель. Как полагают, SARS-CoV-2 распространяется главным образом через бессимптомных носителей [13–15].

Основные пути передачи COVID-19 – воздушно-капельный, воздушно-пылевой и контактный (рис. 1), но не исключается и фекально-оральный [3, 13]. Передается коронавирусная инфекция нового типа как правило при чихании, кашле и разговоре на расстоянии с источником инфекции менее 1,5–2 м. Кроме этого, инфекция распространяется при объятиях, рукопожатии, поцелуях и других вариантах непосредственного контакта с больным COVID-19. Предметы, любые поверхности, продукты питания, обсемененные вирусом, также могут стать факторами передачи инфекции [3].

По оценкам, репродуктивный индекс SARS-CoV-2 составляет от 2 до 3: каждый носитель SARS-CoV-2, как ожидается, заразит два – три человека в восприимчивой популяции [16, 17]. Для сравнения, среднее значение данного индекса для сезонного гриппа составляет около 1,3 [18].

Восприимчивость к возбудителю SARS-CoV-2 высокая среди всех возрастных групп, но отмечается, что дети и люди более молодого возраста подвержены заболеванию в меньшей степени, хотя в последнее время данное предположение вызывает сомнения. К группе более высокого риска как заражения, так и неблагоприятного течения отнесены лица старше 65 лет, а также пациенты, имеющие хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, болезни бронхо-легочной системы, сахарный диабет, онкологическую патологию и др. [13].

### Основные звенья патогенеза коронавирусной инфекции

Betacoronavirus способен инфицировать людей-хозяев через ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ-2), который выступает рецептором для SARS-CoV-2 [19–21]. АПФ-2 является мембранно-связанным белком, который экспрессируется во многих клетках человека, включая дыхательные пути, эндотелий сосудов, почечную ткань, органы сердечно-сосудистой системы и эпителий кишечника [13, 21]. По

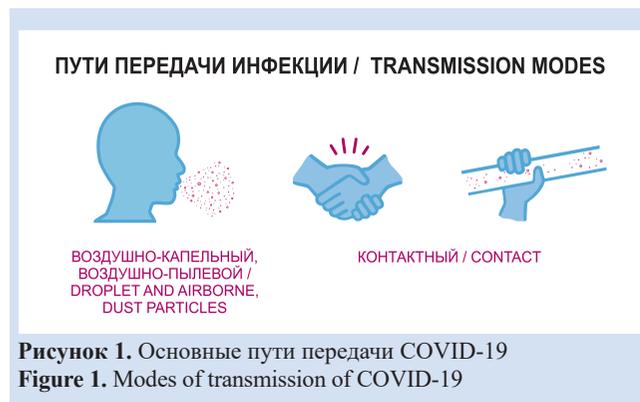
данным С.Р. Sodhi, более 80% этих рецепторов экспрессируются именно на поверхности альвеолярных эпителиальных клеток типа II и сердечно-сосудистых эндотелиальных клеток, что и обуславливает уязвимость двух основных систем организма (бронхо-легочной и сердечно-сосудистой) при COVID-19 [22].

На основании исследований, посвященных изучению коронавирусов как SARS-CoV, так и MERS-CoV, еще в 2015 г. показано, что циркулирующие коронавирусы летучих мышей имеют потенциал заражения человека с использованием человеческого АПФ-2 в качестве рецептора в клетках-хозяев [19]. Филогенетический анализ SARS-CoV-2 демонстрирует, что новый Betacoronavirus имеет сходный с коронавирусом SARS-CoV рецептор-связывающий домен [20] и SARS-CoV-2 также использует АПФ-2 в качестве рецептора для проникновения в клетки человека [13].

Таким образом, исследования подтвердили, что вирус попадает в организм человека, прежде всего на слизистую оболочку дыхательных путей, через рецептор АПФ-2 [2, 23]. Кроме этого, не исключается прямое повреждающее действие SARS-CoV-2 и на кардиомиоциты. По данным исследования G.Y. Oudit и коллег, вирусная РНК SARS-CoV обнаружена в 35% образцов аутопсии сердца пациентов, инфицированных SARS-CoV во время вспышки атипичной пневмонии в Торонто [24].

После внедрения вирус размножается в эпителии верхних и нижних дыхательных путей, вызывая повреждение эпителиального и эндотелиального компонентов аэрогематического барьера легких. Поврежденные эпителиальные клетки продуцируют цитокины (IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A и TNF $\alpha$ ) [2, 13, 23, 25], которые привлекают лейкоциты – нейтрофилы и макрофаги – и активируют соседние эндотелиальные клетки. Активированные эндотелиальные клетки и проникшие лейкоциты стимулируют инфильтрацию. Вместе с этим лейкоциты индуцируют продукцию активных форм кислорода и оксида азота, которые тоже повреждают альвеоларно-капиллярный барьер, а активированные макрофаги вызывают апоптоз эпителиальных клеток [25]. У некоторых пациентов к концу первой недели заболевание может прогрессировать до пневмонии, дыхательной недостаточности и смерти [2, 13, 23]. Вирус и/или присоединенная бактериальная инфекция, кроме диффузного повреждения альвеоцитов, вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином и фибрином, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол с последующим развитием интерстициального и альвеолярного отека.

Наряду с этим наблюдается изменение свойств сурфактанта, в частности эластических: он быстрее разрушается при циклических растяжениях в акте дыхания и в меньшей степени воздействует на силы поверхностного натяжения внутри альвеолы [26].



Это приводит к коллапсу альвеол и, как результат, резкому нарушению газообмена и развитию ОРДС. Кроме активации воспалительного ответа гипоксемия, наблюдаемая у пациентов с тяжелой пневмонией и ОРДС, может потенцировать развитие полиорганной недостаточности, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и в некоторых случаях приводит к летальному исходу [27, 28]. Этапы развития ОРДС вследствие коронавирусной инфекции представлены на рис. 2.



**Рисунок 2.** Развитие острого респираторного дистресс-синдрома при коронавирусной инфекции

*Примечание:* АПФ-2 – ангиотензин-превращающий фермент 2.

**Figure 2.** The development of acute respiratory distress syndrome triggered by coronavirus infection

*Note:* ACE – angiotensin-converting enzyme 2.

### Клиническая картина коронавирусной инфекции

Выделяют несколько клинических вариантов течения COVID-19:

1. Острая респираторная вирусная инфекция.
2. Пневмония без проявления дыхательной недостаточности.
3. Пневмония с острой дыхательной недостаточностью.
4. ОРДС.
5. Сепсис.
6. Септический (инфекционно-токсический) шок.

В соответствии с клиническим вариантом течения отмечают несколько степеней тяжести данного заболевания:

- Легкая форма – при поражении только верхних дыхательных путей.
- Среднетяжелое течение – при развитии пневмонии без признаков дыхательной недостаточности.
- Тяжелая форма – при развитии пневмонии с острой дыхательной недостаточностью.
- Очень тяжелая / критическая форма – при развитии ОРДС, сепсиса, септического шока, полиорганной недостаточности.

К основным клиническим симптомам заболевания относят: повышение температуры тела (более чем в 90% случаев); преимущественно сухой или с небольшим количеством мокроты кашель (80%); одышку (55%), наиболее выраженную к 6–8-му дню от момента инфицирования; миалгию и утомляемость (44%); ощущение заложенности в грудной клетке (>20%). Кроме этого, может наблюдаться спутанность сознания (9% случаев), головная боль (8%), кровохарканье (5%), диарея (3%), тошнота, рвота и сердцебиение. Причем последние могут дебютировать при нормальном уровне температуры тела [3].

### Лабораторная диагностика коронавирусной инфекции

Для диагностики COVID-19 используют метод полимеразной цепной реакции. Основной способ лабораторной верификации коронавирусной инфекции нового типа – биологический материал из носоглотки и/или ротоглотки (мазок). Дополнительным материалом исследования могут быть промывные воды бронхов (бронхоальвеолярный лаваж), эндо- или трахеальный, назофарингеальный аспират, мокрота, биопсийный или аутопсийный материал легких, сыворотка, цельная кровь, моча, фекалии [3].

### Диагностический алгоритм при COVID-19

Для верификации COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, в соответствии с временными рекомендациями Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции [3],

необходимы клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Комплексная оценка включает сбор эпидемиологического анамнеза (уточнение о поездках в эпидемиологически неблагоприятные регионы, возможных контактах с больными COVID-19 или лицами с подозрением на него и др.); физикальное обследование (осмотр видимых слизистых, аускультация, перкуссия и др.), в том числе термометрию и пульсоксиметрию; общий клинический анализ крови, включая анализ лейкоцитарной формулы. По данным китайских коллег, для COVID-19 характерна лимфопения (82,1% случаев), лейкопения (33,7%) и тромбоцитопения (36,2%) [27].

Кроме этого, рекомендован анализ ряда биохимических параметров. Биохимический анализ не несет какой-либо специфической информации о вирусе, но является неотъемлемым в диагностике декомпенсации хронической патологии, осложнений и критических состояний. Также рекомендовано определение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови. С-реактивный белок коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при пневмонии. Быстрое и существенное повышение уровня С-реактивного белка может свидетельствовать о присоединении вторичной инфекции (вирусно-бактериальной пневмонии).

Из инструментальных методов исследования в рекомендованный алгоритм входят компьютерная томография легких, как наиболее чувствительный метод диагностики вирусной пневмонии, и электрокардиография [3]. При невозможности выполнения компьютерной томографии необходима обзорная рентгенография органов грудной клетки в передней прямой и боковой проекциях. При неизвестной локализации воспалительного процесса целесообразно выполнять рентгенографию в правой боковой проекции [3].

Согласно временным клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ, к типичным критериям вирусной пневмонии по данным компьютерной томографии, в том числе при COVID-19, относится наличие многочисленных уплотнений ткани легкого по типу матового стекла. Данные уплотнения преимущественно округлой формы, различной протяженности, с признаками консолидации или без таковых [3]. Также в пользу COVID-19 свидетельствуют утолщения междольковой интерстиции по типу булыжной мостовой, наличие симптома воздушной бронхограммы. Локализация процесса преимущественно с двух сторон, в нижних долях легких; может наблюдаться мультилобулярный двусторонний характер поражения.

Электрокардиография не несет специфической информации, однако в настоящее время известно, что вирусная инфекция и пневмония, помимо декомпенсации хронических сопутствующих заболе-

ваний, увеличивают риск развития нарушений ритма сердца, а также острого коронарного синдрома. Анализ электрокардиограммы важен и с позиции оценки кардиотоксичности на фоне применяемой, прежде всего этиотропной, терапии COVID-19.

### Основные принципы лечения COVID-19

В соответствии с клиническим опытом лечения атипичной пневмонии, ближневосточного респираторного синдрома выделяют несколько этиотропных препаратов, которые рекомендовано применять комбинированно: лопинавир + ритонавир, хлорохин, гидроксихлорохин, препараты интерферонов [3]. Среди препаратов, которые находятся на стадии клинических испытаний у пациентов с COVID-19, также можно отметить фавипиравир, умифеновир, ремдесивир [11]. Но имеющиеся на сегодняшний день результаты применения данных препаратов не доказывают их эффективность или неэффективность.

Лечение всех сопутствующих хронических заболеваний должно осуществляться в соответствии с действующими клиническими рекомендациями или стандартами. Кроме этого, уже опубликованы ряд руководств по ведению пациентов в условиях пандемии COVID-19, среди которых «Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [3], «Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19» [29], «Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19» [30].

Симптоматическое лечение заключается в купировании лихорадки, с целью чего могут использовать жаропонижающие препараты, такие как парацетамол или ибупрофен. Антипиретики назначают при увеличении температуры выше 38,0–38,5 °С. Но жаропонижающие препараты могут применять и при более низких цифрах: при плохой переносимости лихорадки, повышении артериального давления, а также выраженной тахикардии (особенно при ишемических изменениях или нарушениях ритма).

Кроме этого, рекомендована комплексная терапия ринита, ринофарингита в виде назначения увлажняющих, элиминационных препаратов, а также назальных деконгестантов. При симптомах бронхита с целью улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле рекомендованы мукоактивные препараты (ацетилцистеин, амброксол, карбоцистеин, комбинированные препараты, в том числе растительные средства на основе экстракта плюща, тимьяна, первоцвета). При присоединении или усугублении бронхообструктивного синдрома рекомендована бронхолитическая терапия преимущественно с использованием небулайзера (сальбутамол, комбинированный фенотерол – ипратропия бромид + фенотерол).

### Сердечно-сосудистые заболевания и COVID-19

Согласно представленным в литературе данным, выделяют несколько вариантов поражения сердечно-сосудистой системы: острое повреждение миокарда, нарушение ритма сердца, миокардит, возникновение и/или усугубление сердечной недостаточности, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и др. [31–34]. Так, среди пациентов с COVID-19 и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) отмечен более высокий уровень смертности: 10,5% среди пациентов с ССЗ, 6,0% – с артериальной гипертензией. При этом для пациентов без коморбидной сердечно-сосудистой патологии этот показатель составил 0,9% [32, 33].

Механизмы, приводящие к повреждению сердечно-сосудистой системы в условиях воздействия SARS-CoV-2, пока полностью не установлены. В первую очередь необходимо отметить возраст пациентов: при физиологическом старении организма иммунитет снижается, поэтому пожилые люди более восприимчивы как к любым инфекционным агентам, в том числе SARS-CoV-2, так и усугублению течения многих хронических заболеваний (в том числе сердечно-сосудистых) на фоне COVID-19 [35].

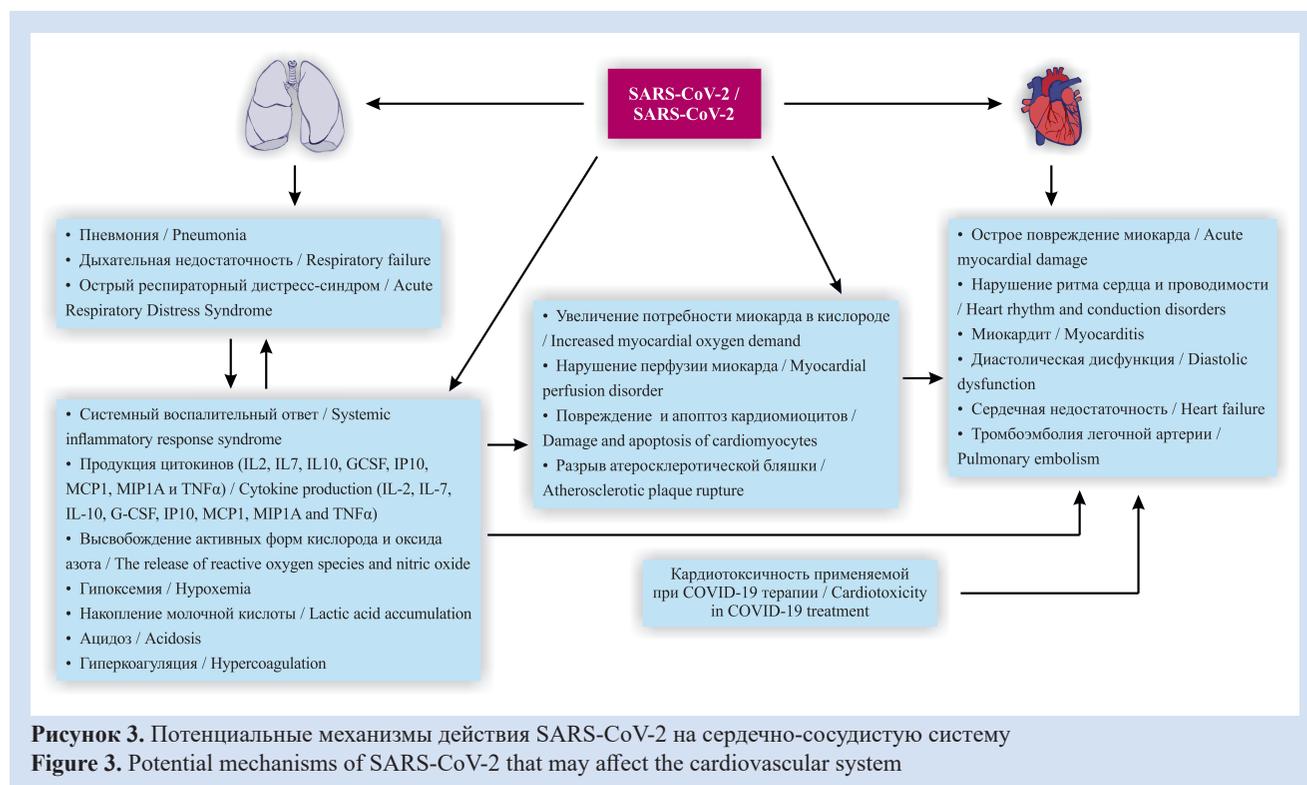
Не исключается прямое повреждающее действие SARS-CoV-2 на кардиомиоциты: это доказывают результаты исследования G.Y. Oudit и соавт. [24]. Показано, что АПФ-2 является важной мишенью для SARS-CoV [36], а молекулярное моделирование продемонстрировало высокое структурное сходство между рецептор-связывающими доменами SARS-CoV и SARS-CoV-2 [37]. Напомним, АПФ-2 экспрессируется в том числе и в органах сердечно-сосудистой системы, следовательно, кро-

ме развития пневмонии возможно воздействие и на ткани миокарда. Кроме этого, тяжелое течение COVID-19 (пневмония, ОРДС) сопровождается значительным нарушением газообмена, что приводит к гипоксемии. Гипоксемия в свою очередь значительно снижает энергообеспечение клеточного метаболизма и увеличивает анаэробную ферментацию, вызывая внутриклеточный ацидоз и высвобождение активных форм кислорода. Активные формы кислорода нарушают фосфолипидный слой клеточной мембраны, что в итоге может привести к повреждению и апоптозу кардиомиоцитов.

С другой стороны, накопление молочной кислоты и гипоксия, вызванные дыхательной недостаточностью, приводят к формированию диастолической дисфункции, недостаточной перфузии миокарда, сопровождающейся гиперкоагуляцией, что может обуславливать развитие острого инфаркта миокарда [38]. Кроме того, гипоксемия, вызванная COVID-19, может спровоцировать фибрилляцию предсердий, которая в большинстве случаев является рефрактерной до улучшения функции легких [23]. Схема вовлечения сердечно-сосудистой системы при коронавирусной инфекции представлена на рис. 3.

Так, по данным L.Q. Li, у 138 госпитализированных пациентов с COVID-19 нарушение ритма регистрировалось в 16,7% случаев и закономерно чаще у пациентов, находившихся в отделении интенсивной терапии, по сравнению с пациентами, переносящими инфекцию в более легкой форме (44,4 против 6,9%) [31].

Повышение уровня тропонина, как одного из маркеров миокардиального повреждения, описано у многих пациентов, инфицированных COVID-19.



В метаанализе четырех исследований, включившем 341 пациента, уровень тропонина I был значительно выше среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 в сравнении с пациентами с более легкой формой заболевания [39]. Кроме изолированного повышения данного биомаркера у пациентов с COVID-19 встречаются электро- и эхокардиографические нарушения, которые ассоциированы с более тяжелым течением заболевания и худшим прогнозом. По данным когортных исследований, проведенных в Китае среди госпитализированных пациентов, такие нарушения наблюдались у 7–17% пациентов [32–34]. Значительно чаще сочетание повышения тропонина и электро- и эхокардиографических нарушений встречалось у пациентов отделения интенсивной терапии (22,2 против 2,0%,  $p < 0,001$ ) и при летальном исходе (59 против 1%,  $p < 0,0001$ ) [34, 40]. Необходимо помнить, что увеличение тропонина может быть обусловлено острым повреждением почек в отсутствии кардиальной патологии [41].

Острый коронарный синдром (острый инфаркт миокарда первого типа) отмечен в единичных случаях. Описано, что на фоне системной воспалительной реакции при воздействии вируса могут быть нарушения целостности атеросклеротической бляшки и, как следствие, на фоне нестабильности системной гемодинамики формироваться интракоронарный тромбоз и острый коронарный синдром [23, 32].

По данным F. Zhou и коллег, сердечная недостаточность выявлена у 23% пациентов с COVID-19 [34]. Отмечено, что сердечная недостаточность наблюдалась чаще, чем острое повреждение почек, и в большем количестве случаев ассоциирована с летальностью (51,9 против 11,7%). Является ли сердечная недостаточность наиболее частой причиной обострения ранее существовавшей дисфункции левого желудочка по сравнению с новой кардиомиопатией (из-за миокардита или стрессовой кардиомиопатии), пока не ясно [42]. Правожелудочковая сердечная недостаточность и связанная с ней легочная гипертензия также должны рассматриваться в контексте тяжелой пневмонии и ОРДС [35]. Несмотря на описанные единичные случаи развития ТЭЛА у пациентов с COVID-19, результаты ряда ретроспективных исследований демонстрируют повышение уровня D-димера и продуктов деградации фибрина. При этом повышение данных лабораторных параметров прокоагулянтного фона может привести к эпизоду ТЭЛА. Также фактором риска ТЭЛА может выступать вынужденная длительная иммобилизация пациентов с тяжелым течением COVID-19 [43, 44].

Кроме ухудшения имеющейся сердечно-сосудистой патологии, прямого повреждающего воздействия коронавируса может наблюдаться и опосредованное: кардиотоксическое воздействие применяемой при COVID-19 терапии, прежде всего противовирусной. Если рибавирин не оказывает прямого

токсичного действия при сердечно-сосудистых заболеваниях, то лопинавир и ритонавир могут привести к удлинению интервала QT и PR, особенно у пациентов с исходными нарушениями (длительное QT) или тех, кто подвержен риску нарушений проводимости, включая больных, принимавших другие препараты, пролонгирующие интервал QT [45].

Кроме этого, противовирусная терапия может оказывать влияние на уже получаемую терапию по поводу различных ССЗ. Так, рибавирин, лопинавир и ритонавир могут влиять на дозировку антикоагулянтов: рибавирин воздействует на дозировку варфарина [46], а лопинавир / ритонавир может потребовать снижения дозы или отказа от таких препаратов, как ривароксабан и апиксабан [47, 48]. Лопинавир и ритонавир могут влиять на активность ингибиторов P2Y<sub>12</sub> посредством ингибирования CYP3A4, что приводит к снижению сывороточной концентрации активных метаболитов клопидогрела и прасугрела и повышению концентрации тикагрелора. Учитывая повышение уровня тикагрелора в сыворотке с такими препаратами (лопинавир / ритонавир) [35], одновременный прием с тикагрелором не рекомендуется в США и Канаде из-за чрезмерного риска кровотечений. И наоборот, есть доказательства того, что клопидогрел не всегда обеспечивает достаточное ингибирование тромбоцитов при одновременном назначении лопинавира и ритонавира в отличие прасугрела, как оценено в анализе VerifyNow P2Y<sub>12</sub> [49, 50]. Если во время лечения лопинавиром / ритонавиром необходимо назначение препаратов данной группы (ингибиторов P2Y<sub>12</sub>), можно использовать прасугрел; однако, если имеются противопоказания (инсульт или транзиторная ишемическая атака, низкий индекс массы тела, кровотечение и др.), могут быть рассмотрены альтернативные антиагреганты [35].

Большое внимание уделяется назначению статинов, которые, как и антикоагулянты, могут взаимодействовать с комбинацией лопинавира и ритонавира и могут быть ответственны за развитие миопатии. В частности, ловастатин и симвастатин противопоказаны для совместного применения с лопинавиром / ритонавиром из-за риска рабдомиолиза, а аторвастатин и розувастатин следует вводить в минимально возможной дозе [35, 45]. Ремдесивир является исследуемым препаратом, ранее оцененным при эпидемии Эболы, и в настоящее время изучается у пациентов с COVID-19. Несмотря на то что о высокой токсичности на сердечно-сосудистую систему не сообщалось, было отмечено развитие гипотонии и последующей остановки сердца после нагрузочной дозы у одного пациента (среди 175) при лечении Эболы [51].

Поскольку рецептор АПФ-2 является механизмом проникновения для SARS-CoV-2 [52], у пациентов с ССЗ роль ренин-ангиотензиновой системы

привлекает большое внимание. Предположительно, АПФ-2 может выполнять два противоположных действия у пациентов с COVID-19, особенно с коморбидными ССЗ. С одной стороны, АПФ-2 защищает от гипертонии, фиброза и гипертрофии миокарда, нарушения ритма и атеросклероза [53], с другой, выступая в качестве рецептора для проникновения в клетки человека, увеличивает восприимчивость к вирусу SARS-CoV-2 [13, 52].

Преыдушие исследования показали, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина могут усиливать экспрессию или предотвращать потерю АПФ-2, который является одним из механизмов активности данных препаратов [53]. Но на сегодняшний день отсутствуют весомые клинические данные, подтверждающие эти гипотезы.

### Заключение

В настоящее время мир столкнулся с чрезвычайной ситуацией – вспышкой нового инфекционного заболевания. Глобальное воздействие COVID-19 представляет серьезную угрозу не только обще-

ственному здравоохранению, но и мировой экономике. Несмотря на приобретенный опыт верификации, диагностики, подходов к лечению коронавирусной инфекции нового типа, сохраняется высокая обеспокоенность мирового сообщества ввиду быстрого темпа распространения COVID-19, отсутствия специфического лечения и высокой летальности. Несомненно, для решения очередного вызова человечеству в виде нового вируса необходимо объединение сил всего медицинского сообщества.

### Благодарности

Публикация подготовлена в рамках сотрудничества с научно-образовательным центром мирового уровня «Кузбасс».

### Конфликт интересов

Е.Д. Баздырев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование выполнено при финансовом обеспечении НИИ КПССЗ.

### Информация об авторах

*Баздырев Евгений Дмитриевич*, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3023-6239

### Author Information Form

*Bazdyrev Evgeny D.*, PhD, Head of the Laboratory for the Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Cardiovascular Disease Medical Care Optimization Department, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3023-6239

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Su S., Wong G., Shi W., Liu J., Lai A.C.K., Zhou J. et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016; 24: 490-502. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003.
2. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020; 87(4): 281-286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Версия 4.0 (27.03.20). Режим доступа: <https://urlid.ru/c30s> (дата обращения 16.04.2020).
4. Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92(4):418-423. doi: 10.1002/jmv.25681.
5. Cui J., Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17: 181-192.
6. Chan K.S., Zheng J.P., Mok Y.W., Li Y.M., Liu Y.N., Chu C.M. et al. SARS: prognosis, outcome and sequelae. *Respirology.* 2003; 8(Suppl): 36-40. doi:10.1046/j.1440-1843.2003.00522.x
7. Badawi A., Ryoo S.G. Prevalence of diabetes in the 2009 influenza A (H1N1) and the middle east respiratory syndrome coronavirus: a systematic review and meta-analysis. *J Public Health Res.* 2016; 5(3): 733. doi: 10.4081/jphr.2016.733.
8. Li B., Yang J., Zhao F., Zhi L., Wang X., Liu L. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
9. Sun P., Lu X., Xu C., Sun W., Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.25722.
10. Стопкоронавирус.рф [интернет]. Режим доступа: <https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/#> (дата обращения 16.04.2020).
11. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., Cutrell J.B. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6019.
12. Han Y., Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): a Chinese perspective. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.25749.
13. Tan W., Abouhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2020. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.03.063.
14. Bai Y., Yao L., Wei T. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020; 21: 19-20.
15. Mizumoto K., Kagaya K., Zarebski A. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance.* 2020; 25(10): 2000180. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180.
16. Li Q., Guan X., Wu P., Zhou L., Tong Y., Ren R. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382(13): 1199-1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316.
17. Flahault A. Has China faced only a herald wave of SARS-CoV-2? *Lancet.* 2020; 395(10228): 947. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30521-3 49.

18. Coburn B.J., Wagner B.G., Blower S. Modeling influenza epidemics and pandemics: insights into the future of swine flu (H1N1). *BMC Med.* 2009; 7(1): 30. doi:10.1186/1741-7015-7-30.
19. Menachery V.D., Yount B.L., Debbink K., Agnihothram S., Gralinski L.E., Plante J.A. et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat. Med.* 2015; 21(12): 1508-1513. doi: 10.1038/nm.3985.
20. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol.* 2020; 94(7): 1-9. doi: 10.1128/jvi.00127-20.
21. Jia H.P., Look D.C., Shi L., Hickey M., Pewe L., Netland J. et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol.* 2005; 79(23): 14614-14621. doi: 10.1128/jvi.79.23.14614-14621.2005.
22. Sodhi C.P., Wohlford-Lenane C., Yamaguchi Y., Prindle T., Fulton W.B., Wang S. et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018; 314(1): 17-31. doi: 10.1152/ajplung.00498.2016.
23. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
24. Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C., Liu P.P., Poutanen S.M., Penninger J.M. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* 2009; 39(7): 618-625. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x.
25. Short K.R., Kroeze E.J.B.V., Fouchier R.A.M., Kuiken T. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14(1): 57-69. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70286-X.
26. Mora R., Arold S., Marzan Y., Suki B., Ingenito E.P. Determinants of surfactant function in acute lung injury and early recovery. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000; 279(2): 342-349. doi:10.1152/ajplung.2000.279.2.1342.
27. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
28. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 2600(20): 1-7. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
29. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Режим доступа: <https://urlid.ru/c30r> (дата обращения 18.04.2020).
30. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: ключевые положения. Версия 1 от 07 апреля 2020 года. Методические рекомендации. Режим доступа: <https://urlid.ru/c30q> (дата обращения 18.04.2020).
31. Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q., Wang Z.P., Liang Y., Huang T.B. et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.25757.
32. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
33. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
34. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
35. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Bondi-Zoccai G. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
36. Li F., Li W., Farzan M., Harrison S.C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science.* 2005; 309(5742): 1864-1868. doi:10.1126/science.1116480.
37. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395(10224): 565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
38. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4): 420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
39. Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.
40. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579(7798): 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
41. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72: 2231-2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
42. Buzon J., Roignot O., Lemoine S., Perez P., Kimmoun A., Levy B. et al. Takotsubo cardiomyopathy triggered by influenza A virus. *Intern Med.* 2015; 54(16): 2017-2019. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3606.
43. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4): 844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
44. Fan B.E., Chong V.C.L., Chan S.S.W., Lim G.H., Lim K.G.E., Tan G.B. et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020. doi: 10.1002/ajh.25774.
45. KALETRA(R) oral film coated tablets, oral solution, lopinavir ritonavir oral film coated tablets, oral solution. Product Insert. AbbVie Inc. (per FDA), North Chicago, IL, 2013. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/021251s046\\_021906s0391bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021251s046_021906s0391bl.pdf) (accessed 13.04.2020)
46. DeCarolis D.D., Westanmo A.D., Chen Y.C., Boese A.L., Walquist M.A., Rector T.S. Evaluation of a potential interaction between new regimens to treat hepatitis C and warfarin. *Ann Pharmacother.* 2016; 50(11): 909-917. doi: 10.1177/1060028016660325.
47. Frost C.E., Byon W., Song Y., Wang J., Schuster A.E., Boyd R.A. et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 79(5): 838-846. doi: 10.1111/bcp.12541.
48. Mueck W., Kubitzka D., Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 76(3): 455-466. doi: 10.1111/bcp.12075.
49. Ikonen M.K., Tornio A., Lapatto-Reiniluoto O., Neuvonen M., Neuvonen P.J., Niemi M. et al. Clopidogrel increases dasabuvir exposure with or without ritonavir, and ritonavir inhibits the bioactivation of clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther.* 2019; 105(1): 219-228. doi: 10.1002/cpt.1099.
50. Marsousi N., Daali Y., Fontana P., Reny J.L., Ancrenaz-Sirot V., Calmy A. et al. Impact of boosted antiretroviral therapy on the pharmacokinetics and efficacy of clopidogrel and prasugrel active metabolites. *Clin Pharmacokinet.* 2018; 57(10): 1347-1354. doi: 10.1007/s40262-018-0637-6.

51. Mulangu S., Dodd L.E., Davey R.T., Tshiani Mbaya O., Proschan M., Mukadi D. et al. A randomized, controlled trial of ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med.* 2019; 381(24): 2293-2303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993.

52. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV

spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020; 367(6483): 1260-1263. doi: 10.1126/science.abb2507.

53. Patel V.B., Zhong J.C., Grant M.B., Oudit G.Y. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ Res.* 2016; 118(8): 1313-1326. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.307708.

## REFERENCES

1. Su S., Wong G., Shi W., Liu J., Lai A.C.K., Zhou J. et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016; 24: 490-502. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003.

2. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020; 87(4): 281-286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.

3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 4.0 (27.03.20). [Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 4.0 (03/27/20)]. Available at: <https://urlid.ru/c30s> (accessed 16.04.2020) (In Russian).

4. Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92(4):418-423. doi: 10.1002/jmv.25681.

5. Cui J., Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17: 181-192.

6. Chan K.S., Zheng J.P., Mok Y.W., Li Y.M., Liu Y.N., Chu C.M. et al. SARS: prognosis, outcome and sequelae. *Respirology.* 2003; 8(Suppl): 36-40. doi:10.1046/j.1440-1843.2003.00522.x

7. Badawi A., Ryoo S.G. Prevalence of diabetes in the 2009 influenza A (H1N1) and the middle east respiratory syndrome coronavirus: a systematic review and meta-analysis. *J Public Health Res.* 2016; 5(3): 733. doi: 10.4081/jphr.2016.733.

8. Li B., Yang J., Zhao F., Zhi L., Wang X., Liu L. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.

9. Sun P., Lu X., Xu C., Sun W., Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.25722.

10. Stopkoronavirus.rf: [Internet]. [Stopkoronavirus.rf: [Internet]]. Available at: <https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--plai/#> (accessed 23.06.2013) (In Russian).

11. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., Cutrell J.B. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6019.

12. Han Y., Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): a Chinese perspective. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.25749.

13. Tan W., Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2020. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.03.063.

14. Bai Y., Yao L., Wei T. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020; 21: 19-20.

15. Mizumoto K., Kagaya K., Zarebski A. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance.* 2020; 25(10): 2000180. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180.

16. Li Q., Guan X., Wu P., Zhou L., Tong Y., Ren R. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382(13): 1199-1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316.

17. Flahault A. Has China faced only a herald wave of SARS-CoV-2? *Lancet.* 2020; 395(10228): 947. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30521-3 49.

18. Coburn B.J., Wagner B.G., Blower S. Modeling influenza epidemics and pandemics: insights into the future of swine flu

(H1N1). *BMC Med.* 2009; 7(1): 30. doi:10.1186/1741-7015-7-30.

19. Menachery V.D., Yount B.L., Debbink K., Agnihothram S., Gralinski L.E., Plante J.A. et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat. Med.* 2015; 21(12): 1508-1513. doi: 10.1038/nm.3985.

20. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol.* 2020; 94(7): 1-9. doi: 10.1128/jvi.00127-20.

21. Jia H.P., Look D.C., Shi L., Hickey M., Pewe L., Netland J. et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol.* 2005; 79(23): 14614-14621. doi: 10.1128/jvi.79.23.14614-14621.2005.

22. Sodhi C.P., Wohlford-Lenane C., Yamaguchi Y., Prindle T., Fulton W.B., Wang S. et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018; 314(1): 17-31. doi: 10.1152/ajplung.00498.2016.

23. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

24. Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C., Liu P.P., Poutanen S.M., Penninger J.M. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* 2009; 39(7): 618-625. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x.

25. Short K.R., Kroeze E.J.B.V., Fouchier R.A.M., Kuiken T. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14(1): 57-69. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70286-X.

26. Mora R., Arold S., Marzan Y., Suki B., Ingenito E.P. Determinants of surfactant function in acute lung injury and early recovery. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000; 279(2): 342-349. doi:10.1152/ajplung.2000.279.2.342.

27. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

28. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 2600(20): 1-7. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).

29. Руководство по диагностике и лечению болезни системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 [Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory system diseases in the context of the COVID-19 pandemic]. Available at: <https://urlid.ru/c30r> (accessed 18.04.2020) (In Russian).

30. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: ключевые положения. Версия 1 от 07 апреля 2020 года. Методические рекомендации [Anesthetics and resuscitation of patients with a new coronavirus infection COVID-19: key points. Version 1 of April 07, 2020. Guidelines]. Available at: <https://urlid.ru/c30q> (accessed 18.04.2020) (In Russian).

31. Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q., Wang Z.P., Liang Y., Huang T.B. et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.25757.

32. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
33. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
34. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
35. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Bondi-Zoccai G. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
36. Li F., Li W., Farzan M., Harrison S.C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science*. 2005; 309(5742): 1864-1868. doi:10.1126/science.1116480.
37. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395(10224): 565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
38. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(4): 420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
39. Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.
40. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579(7798): 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
41. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 2231-2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
42. Buzon J., Roinot O., Lemoine S., Perez P., Kimmoun A., Levy B. et al. Takotsubo cardiomyopathy triggered by influenza A virus. *Intern Med*. 2015; 54(16): 2017-2019. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3606.
43. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(4): 844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
44. Fan B.E., Chong V.C.L., Chan S.S.W., Lim G.H., Lim K.G.E., Tan G.B. et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*. 2020. doi: 10.1002/ajh.25774.
45. KALETRA(R) oral film coated tablets, oral solution, lopinavir ritonavir oral film coated tablets, oral solution. Product Insert. AbbVie Inc. (per FDA), North Chicago, IL, 2013. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/021251s046\\_021906s039lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021251s046_021906s039lbl.pdf) (accessed 13.04.2020)
46. DeCarolis D.D., Westanmo A.D., Chen Y.C., Boese A.L., Walquist M.A., Rector T.S. Evaluation of a potential interaction between new regimens to treat hepatitis C and warfarin. *Ann Pharmacother*. 2016; 50(11): 909-917. doi: 10.1177/1060028016660325.
47. Frost C.E., Byon W., Song Y., Wang J., Schuster A.E., Boyd R.A. et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 79(5): 838-846. doi: 10.1111/bcp.12541.
48. Mueck W., Kubitz D., Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76(3): 455-466. doi: 10.1111/bcp.12075.
49. Itkonen M.K., Tornio A., Lapatto-Reiniluoto O., Neuvonen M., Neuvonen P.J., Niemi M. et al. Clopidogrel increases dasabuvir exposure with or without ritonavir, and ritonavir inhibits the bioactivation of clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther*. 2019; 105(1): 219-228. doi: 10.1002/cpt.1099.
50. Marsousi N., Daali Y., Fontana P., Reny J.L., Ancrenaz-Sirot V., Calmy A. et al. Impact of boosted antiretroviral therapy on the pharmacokinetics and efficacy of clopidogrel and prasugrel active metabolites. *Clin Pharmacokinet*. 2018; 57(10): 1347-1354. doi: 10.1007/s40262-018-0637-6.
51. Mulangu S., Dodd L.E., Davey R.T., Tshiani Mbaya O., Proschan M., Mukadi D. et al. A randomized, controlled trial of ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med*. 2019; 381(24): 2293-2303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993.
52. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020; 367(6483): 1260-1263. doi: 10.1126/science.abb2507.
53. Patel V.B., Zhong J.C., Grant M.B., Oudit G.Y. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ Res*. 2016; 118(8): 1313-1326. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.307708.

*Для цитирования:* Е.Д. Баздырев. Коронавирусная инфекция – актуальная проблема XXI века. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020; 9 (2): 6-16. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16

*To cite:* E.D. Bazdyrev. Coronavirus disease: a global problem of the 21st century. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020; 9 (2): 6-16. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16