

Острый коронарный синдром в период пандемии новой коронавирусной инфекции

Драпкина О.М.¹, Кравченко А.Я.^{2*}, Будневский А.В.², Концевая А.В.¹, Овсянников Е.С.², Дробышева Е.С.²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

² Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) во всем мире показал, что при манифестации инфекции преобладают респираторные симптомы, однако, у многих пациентов может развиваться серьезное поражение сердечно-сосудистой системы. Вместе с тем, основной причиной смертности во всем мире по-прежнему остаётся ишемическая болезнь сердца (ИБС). Цель обзора – описать возможные патогенетические связи между COVID-19 и острым коронарным синдромом (ОКС), учет которых будет способствовать оптимизации ведения пациентов с коморбидной патологией. Обращено внимание на высокую частоту (от 7,2% до 12%) острого повреждения миокарда у больных COVID-19 с возрастанием в структуре острой коронарной патологии удельного веса инфаркта миокарда (ИМ) 2-го типа. Среди ответных реакций организма на инфицирование SARS-CoV-2, повышающих вероятность развития острого коронарного синдрома (ОКС), обсуждается роль системного воспаления, результатом которого является «цитокиновый шторм», способный дестабилизировать атеросклеротическую бляшку. Типичная для больных COVID-19 коагулопатия имеет своей основой иммунотромбоз, обусловленный сложным взаимодействием между нейтрофильными внеклеточными ловушками и фактором фон Виллебранда в условиях системного воспаления. Реализация современной стратегии ведения пациентов с ОКС, ориентированной на приоритет чрескожных вмешательств (ЧКВ), в период пандемии испытывает большие трудности в связи с формированием задержек времени до начала проведения инвазивных процедур, обусловленных эпидемиологической обстановкой. Несмотря на это, актуальные европейские, американские и российские рекомендации по ведению инфицированных пациентов с ОКС подтверждают незыблемость положения о ЧКВ как средстве первого выбора для лечения пациентов с ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, COVID-19, воспаление, тромбоз.

Для цитирования: Драпкина О.М., Кравченко А.Я., Будневский А.В., Концевая А.В., Овсянников Е.С., Дробышева Е.С. Острый коронарный синдром в период пандемии новой коронавирусной инфекции. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(1):65-70. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-04.

Acute Coronary Syndrome during the Pandemic New Coronavirus Infection

Drapkina O.M.¹, Kravchenko A.Ya.^{2*}, Budnevskiy A.V.², Kontsevaya A.V.¹, Ovsyannikov E.S.², Drobysheva E.S.²

¹ National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

² Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

The experience of managing patients with COVID-19 around the world has shown that, although respiratory symptoms predominate during the manifestation of infection, then many patients can develop serious damage to the cardiovascular system. However, coronary artery disease (CHD) remains the leading cause of death worldwide. The purpose of the review is to clarify the possible pathogenetic links between COVID-19 and acute coronary syndrome (ACS), taking into account which will help to optimize the management of patients with comorbid pathology. Among the body's responses to SARS-CoV-2 infection, which increase the likelihood of developing ACS, the role of systemic inflammation, the quintessence of which is a "cytokine storm" that can destabilize an atherosclerotic plaque is discussed. Coagulopathy, typical for patients with Covid-19, is based on immunothrombosis, caused by a complex interaction between neutrophilic extracellular traps and von Willebrandt factor in conditions of systemic inflammation. The implementation of a modern strategy for managing patients with ACS, focused on the priority of percutaneous interventions (PCI), during a pandemic is experiencing great difficulties due to the formation of time delays before the start of invasive procedures due to the epidemiological situation. Despite this, the current European, American and Russian recommendations for the management of infected patients with ACS confirm the inviolability of the position of PCI as the first choice for treating patients with ACS and the undesirability of replacing invasive treatment with thrombolysis.

Key words: acute coronary syndrome; COVID-19; inflammation; thrombosis.

For citation: Drapkina O.M., Kravchenko A.Ya., Budnevskiy A.V., Kontsevaya A.V., Ovsyannikov E.S., Drobysheva E.S. Acute Coronary Syndrome during the Pandemic New Coronavirus Infection. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(1):65-70. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-04.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): drkay@yandex.ru

Введение

В декабре 2019 г. в городе Ухань провинции Хубэй (Китай) возникла вспышка атипичной пневмонии, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe

acute respiratory syndrome coronavirus 2), которая быстро приобрела характер пандемии. Общее число зарегистрированных случаев постоянно растет и, согласно еженедельному Бюллетеню Всемирной организации здравоохранения от 5 января 2021 г., превышает 83 млн., а число случаев смерти во всем мире составляет более 1,8 млн. [1]. Хотя при манифестации

Received/Поступила: 04.02.2021

Accepted/Принята в печать: 05.03.2021

новой коронавирусной инфекции (COVID-19) респираторные симптомы преобладают, у многих пациентов может развиваться серьезное поражение сердечно-сосудистой системы, а у части пациентов с имеющимися заболеваниями системы кровообращения повышается риск смерти [2]. Несмотря на то, что в фокусе внимания систем здравоохранения во всем мире находится COVID-19, все же основной причиной смертности во всем мире остается ишемическая болезнь сердца (ИБС). Так, в России в 2019 г. на долю болезней системы кровообращения пришлось 46,7% общей смертности населения, а доля ИБС составила 25,6% [3]. Во время пандемии возникли вопросы о влиянии COVID-19 на частоту развития и течение острого коронарного синдрома (ОКС), которые в течение 1 года не были полностью разрешены. Как отмечают итальянские исследователи, перегрузка системы здравоохранения во время пандемии привела к тому, что острые формы ИБС стали регистрироваться реже, но течение их стало более тяжелым, сопряженным с развитием осложнений [4].

Цель данного обзора – описать возможные патогенетические связи между COVID-19 и ОКС, учет которых будет способствовать оптимизации ведения пациентов с такой непростой коморбидной патологией.

Гетерогенность механизмов некроза миокарда

ОКС отражает целый спектр патологических состояний, связанных с острой ишемизацией или инфарктом миокарда (ИМ). Следует подчеркнуть, что при любом повреждении миокарда повышается уровень сердечных тропонинов (сТн), однако не любое повышение их уровня отражает повреждение кардиомиоцитов ишемического генеза [5]. Нужно принимать во внимание, что несоответствие потребности миокарда в кислороде его доставке отличается при многих клинических состояниях, в том числе дыхательной недостаточности, инфекционных заболеваниях (прежде всего септических), которые могут спровоцировать развитие ИМ 2-го типа [6]. Уменьшение коронарной перфузии может быть обусловлено также микроваскулярной дисфункцией, эмболией, либо диссекцией коронарной артерии, гипотензией, брадикардией, респираторной гипоксемией, тяжелой анемией и т.д. [6]. Повышение потребности миокарда в кислороде может быть вызвано тахикардией, высокой артериальной гипертензией, а также экстракардиальными причинами (сепсис, легочная эмболия, хроническая болезнь почек, инсульт и т.д.). Известно, что острая дыхательная недостаточность, сопровождающаяся выраженной гипоксемией, уменьшает снабжение миокарда кислородом и приводит к активизации симпатической нервной системы с повышением частоты

сердечных сокращений (ЧСС) и сердечного выброса – факторов, повышающих потребность миокарда в кислороде [7].

Вирусные инфекции дыхательных путей: влияние воспаления на сердечно-сосудистую систему

Среди механизмов, связывающих ОКС и инфекции респираторного тракта, важная роль отводится воспалению. Системный воспалительный ответ, в том числе инфекционного происхождения, сопровождается повышением продукции циркулирующих цитокинов, таких, как интерлейкины (ИЛ) 1, 6, 8, фактор некроза опухоли альфа и ряда других, которые способны активировать воспалительные клетки в атеросклеротической бляшке [8]. Активированные клетки воспаления (макрофаги и Т-лимфоциты) способны увеличивать активность ферментов организма – металлопротеиназ и пептидаз, которые вызывают деградацию экстрацеллюлярного матрикса и инициируют оксидативный стресс; при этом оба эти процесса способны вызывать дестабилизацию бляшки [9]. Более того, воспаление тормозит фибринолиз путем ингибирования действия антитромбина III, протеина С и тканевого фактора [10]. В мета-анализе M. Barnes и соавт. было продемонстрировано, что недавняя вирусная инфекция дыхательных путей повышает риск развития ИМ в 2 раза [11]. Исследователи отмечали связь острого респираторного дистресс-синдрома с тромбофилией и ОКС во время эпидемии SARS (severe acute respiratory syndrome) в 2003 г. [12].

Воспаление и коагулопатия

Как известно, в основе большинства случаев ОКС лежит окклюзирующий, либо пристеночный коронарный тромбоз. В тяжелых случаях COVID-19 закономерно отмечается повышение частоты тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, ишемического инсульта, ИМ и системной артериальной эмболии [13]. Изменения гемостатических биомаркеров, представленные увеличением D-димера и продуктов распада фибрина/фибриногена, указывают на то, что суть коагулопатии заключается в массивном образовании фибрина [14]. Механизмы коагулопатии при данной инфекции за столь короткий срок от начала пандемии полностью не выяснены. В рекомендациях Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза (ISTH) (2020) рассматриваются механизмы иммунной гиперреактивности, провоцируемые гибелью лимфоцитов, массивной продукцией провоспалительных цитокинов, гипоксией и повреждением эндотелия [15].

Наиболее вероятным механизмом коагулопатии при COVID-19 представляется связь тромбообразо-

вания с воспалением. Имеются данные о том, что системное воспаление при COVID-19 может привести к имунотромбозу – механизму, сформированному для защиты макроорганизма от генерализации инфекции, который, однако, может стать нерегулируемым, что ведет к избыточному образованию тромбов, образующихся преимущественно в микрососудах [16]. В последние годы внимание исследователей привлекает способность организма создавать нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ), которые играют важную роль в развитии тромботических осложнений, приводящих к острой дыхательной недостаточности при COVID-19 [17]. Основными компонентами НВЛ являются гистоны, ферменты и пептиды гранул – нейтрофильная эластаза, миелопероксидаза, катепсин G, лактоферрин, лизоцим C, кальпротектин и другие. В разгар вирусной инфекции в сосудистой сети происходит сложная серия событий, включая активацию эндотелия, образование НВЛ, секрецию фактора фон Виллебрандта и адгезию, агрегацию и активацию тромбоцитов. Все больше данных указывает на то, что взаимодействие между НВЛ и фактором фон Виллебрандта способствует артериальному и венозному тромбозу, а также воспалению. Адгезионная активность молекул фактора фон Виллебрандта регулируется специфической металлопротеиназой ADAMTS13, которая защищает организм от чрезмерной агрегации тромбоцитов в зоне микроциркуляции [18]. Внутриклеточное содержимое, высвобождаемое из активированных нейтрофилов либо НВЛ, вызывает снижение активности ADAMTS13, что способствует развитию тромботических ангиопатий. В связи с этим, лекарственное воздействие на ось «НВЛ-фактор фон Виллебрандта» может быть новой терапевтической стратегией для связанных с воспалением тромботических осложнений COVID-19.

Исследователи из клиники Мейо отмечают, что, поначалу сосудистые поражения могут ограничиваться легочным микроциркуляторным руслом, однако, по мере прогрессирования заболевания, возникает системное поражение с тромбозом сосудов отдаленных органов и синдромом полиорганной дисфункции, в связи с чем COVID-19 является одновременно легочным и сосудистым заболеванием [19].

Повреждение миокарда и ОКС у пациентов с COVID-19

С началом пандемии COVID-19 китайские врачи стали сообщать о повышении у пациентов частоты острого повреждения миокарда - новом виде патологии сердца, которое не укладывалось в такие стереотипные понятия, как ИМ, миокардит, кардиомиопатия и т.д. Признаки некроза кардиомиоцитов у больных COVID-

19 выявлялись с частотой от 7,2% до 12% [20]. Эти данные дали основание считать, что острое повреждение миокарда вносит определенный вклад в ухудшение прогноза у больных COVID-19. Комиссия по национальному здравоохранению Китая сообщила, что среди умерших от COVID-19 у 11,8% пациентов, не имевших ранее ССЗ, обнаружено повышение сТн или остановка сердца во время госпитализации [21].

Среди механизмов острого повреждения миокарда обсуждаются: системное воспаление, «цитокиновый шторм», которые способны дестабилизировать атеросклеротическую бляшку, активация системы коагуляции, а также гипоксемия, вызванная дыхательной недостаточностью. Повышение сТн у больных с тяжелыми формами COVID-19 протекающее с одновременным повышением таких провоспалительных биомаркеров, как D-димер, ИЛ-6, лактатдегидрогеназы, скорее всего, отражает не столько изолированное повреждение миокарда, сколько состояние «цитокинового шторма» [4]. Среди пациентов с изменениями ЭКГ, нарушениями локальной сократимости миокарда могут также иметь место случаи не только ОКС, но и миокардита, либо стрессовой кардиомиопатии, а возможности дифференциальной диагностики ОКС и миокардита, требующей проведения коронарной ангиографии, ограничиваются самим фактором наличия вирусной инфекции.

Проблемы организации помощи больным ОКС и COVID-19

В разгар пандемии в европейских странах количество госпитализаций по поводу ОКС стало снижаться [4]. Это обусловлено, с одной стороны, перепрофилированием специализированных кардиологических коек в «COVID-стационары», как это произошло и в нашей стране, с другой – отношением пациентов к больницам как «опасным в плане заражения вирусом» местам. В США отмечено снижение активности лабораторий катетеризации сердца на 38% [22]. В Италии сообщалось об уменьшении госпитализации пациентов с ОКС с подъемом ST (ОКСпST) на 26,5%, а с ОКС без подъема ST – на 65,1% [23]. Еще одна проблема связана с тем, что службы скорой помощи оказались переориентированными на помощь пациентам с COVID-19, в связи с чем значительно меньше ресурсов стало выделяться на борьбу с острой коронарной патологией.

Специалисты Китая, первыми столкнувшиеся с COVID-19, оперативно внесли изменения в алгоритм оказания неотложной помощи больным с ОКС. При ОКСпST в качестве выбора реперфузионной стратегии была рекомендована тромболитическая терапия (ТЛТ) вместо первичного чрескожного вмешательства (ЧКВ), если COVID-19 был подтвержден или не мог быть исключен в течении краткого времени [24]. Для пациентов

с ОКС без подъема ST приоритетом было вначале исключить SARS-Cov-2, поскольку время «дверь – баллон» для таких пациентов менее важно, чем в случаях ОКСпST. С одной стороны, ТЛТ может быть лучшим компромиссом для сочетания быстрой реперфузии у пациентов с ОКСпST и минимизации и контроля распространения инфекции SARS-Cov-2. С другой стороны, необходимы были дополнительные данные, чтобы подтвердить, что отсрочка лечения и использование ТЛТ в качестве первичного лечения больных с ОКСпST не связаны с худшими результатами. В этом отношении серьезную проблему для расширения показаний для ТЛТ представляет трудность дифференциальной диагностики ОКСпST и миокардита. Так, Н. Ну и соавт. сообщили о 37-летнем пациенте с болью в груди, одышкой, элевацией сегмента ST в области нижней стенки левого желудочка и повышенным уровнем cTn [25]. Однако экстренно проведенная компьютерная коронарная томоангиография не выявила стеноза коронарной артерии, и в результате был поставлен диагноз фульминантного миокардита. Аналогичный случай миоперикардита под маской ОКС описан в публикации R. Inciardi и соавт. [26]. Таким образом, возникает риск неоправданного применения ТЛТ, повышающий опасность геморрагических осложнений без явной пользы в отношении прогноза.

Для преодоления проблем выбора метода реперфузионного лечения ряд национальных сообществ США (the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA)) опубликовали временные рекомендации по лечению ИМ во время пандемии COVID-19 [27,28]. В этих рекомендациях говорится, что после первой оценки инфекционных рисков в отделениях неотложной помощи пациенты с ИМ с подъемом ST (ИМпST), по возможности, должны пройти первичное ЧКВ, если это может быть осуществлено в течение адекватного периода времени с момента появления симптомов и диагностики ИМпST. Пациентов с ИМпST следует переводить в лабораторию катетеризации как можно быстрее, и хотя ожидается, что во время пандемии COVID-19 интервал времени «дверь-баллон» будет больше, стратегия первичного ЧКВ должна оставаться первым выбором в лечении. ТЛТ не должна быть стандартной стратегией лечения инфицированных пациентов с ОКС, а ограничиваться конкретными ситуациями, например, проводиться в больнице, не имеющей возможности провести ЧКВ, или когда ЧКВ не может быть выполнено в приемлемые сроки. Таким образом, протоколы ведения больных должны гарантировать возможность выполнения ЧКВ в учреждениях, предназначенных для лечения пациентов с COVID-19, из-

бегая нежелательного тромболизиса, с соблюдением адекватных мер безопасности для защиты медицинских работников, а первичное ЧКВ должно оставаться стратегией по умолчанию для пациентов с явным ИМпST, как четко указано в американских рекомендациях по ведению пациентов с ИМ во время пандемии COVID-19 [27].

В Российском руководстве по ведению больных кардиологического профиля с COVID-19 обращено внимание, что при госпитализации большого количества пациентов в условиях относительного дефицита ресурсов системы здравоохранения, возможно отложить ЧКВ пациентам невысокого риска с проведением в полном объеме консервативной терапии, но с сохранением доступа к экстренным ЧКВ пациентам высокого риска и с жизнеугрожающими осложнениями [29]. Ключевым положением Российских рекомендаций можно считать то, что наличие COVID-19 или необходимость проведения противоэпидемических мероприятий не должны приводить к ограничению проведения ЧКВ там, где это необходимо.

Некоторые вопросы организации работы центров ЧКВ в условиях пандемии

При приеме пациентов, инфицированных SARS-Cov-2, персоналу центров ЧКВ требуется время, чтобы надеть защитное снаряжение. Такая схема может способствовать созданию задержки времени «дверь-баллон». Важно отметить также, что большинство отделений катетеризации имеют системы нормальной или принудительной вентиляции и не предназначены для изоляции инфекции, а это означает, что рабочие зоны должны регулярно подвергаться дезинфекции, что может привести к дальнейшим задержкам проведения последующих процедур [30]. Кроме того, чтобы избежать распространения вирусной инфекции, пациенты в критическом состоянии должны быть интубированы, если это необходимо, до прибытия в лабораторию катетеризации.

Еще одну проблему составляет то, что, несмотря на использование защитных средств, все же отмечается заболеваемость COVID-19 и медицинского персонала, особенно врачей [31], что может повлечь за собой уменьшение объемов оказания высокотехнологической помощи ввиду отсутствия резервов специалистов такого уровня.

В нашей стране уже в марте 2020 г. были опубликовано Руководство по диагностике и лечению ССЗ при COVID-19 [29]. Предусмотрена необходимость изменения маршрутизации пациентов с ОКС. При наличии в городе нескольких центров ЧКВ один из них должен быть выделен для приема пациентов только с COVID-19 и ОКС. Если в населенном пункте имеется только один центр ЧКВ, то в нем должны быть выделены «изо-

лированная» и «чистая» зоны. Данные рекомендации призваны способствовать полному разобщению потоков инфицированных и неинфицированных больных, и в регионах Российской Федерации уже в апреле 2020 г. была начата реализация указанных положений [32].

Особенности медикаментозного лечения пациентов с ОКС и COVID-19

Среди препаратов, используемых для лечения пациентов с ОКС, следует соблюдать осторожность при назначении антиагрегантной терапии. Широко применявшиеся в начале пандемии лопинавир и ритонавир не следует использовать в комбинации с клопидогрелом или тикагрелором из-за их сильного ингибирования СYP3A4 [33], что приводит к ослаблению эффекта клопидогреля и усилению эффекта тикагрелора. Прасугрел следует использовать при отсутствии противопоказаний, или, если возможно, следует рассмотреть подход, основанный на тестировании функции тромбоцитов [34]. Несмотря на некоторые опасения, высказанные в начале пандемии, отсутствуют доказательства серьезных побочных эффектов, влияющих на выживаемость, частоту обращения за неотложной медицинской помощью или на качества жизни пациентов с COVID-19, принимающих ацетилсалициловую кислоту и другие нестероидные препараты, как это следует из заявления Всемирной организации здравоохранения [35].

Бета-адреноблокаторы, особенно метопролол, следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим хлорохин или гидроксихлорохин, из-за ингибирования СYP2D6 и потенциальной роли гидроксихлорохина в снижении частоты сердечных сокращений [36].

Известно, что SARS-CoV-2 проникает в клетку путем связывания с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) [37]. Поэтому в начале пандемии этот механизм инфицирования породил сомнения в вопросе о безопасности назначения препаратов из группы ингибиторов АФП (иАПФ). Однако эти опасения в дальнейшем не подтвердились. Более того, имеются доказательства протективной роли иАПФ при COVID-19. Так, по данным L. Semenzato и соавт., с 15 февраля 2020 г. по 7 июня 2020 г. по базе данных Национального медицинского страхования Франции отслеживались три когорты пациентов с артериальной гипертензией, получавших иАПФ, сартаны либо антагонисты кальция (АК) [38]. Первичной конечной точкой было время до госпитализации по поводу COVID-19, вторичной – время до интубации/смерти во время пребывания в больнице по поводу COVID-19. Из почти

2 млн. пациентов с артериальной гипертензией иАПФ получали 566 023 человека, сартаны – 958 227, антагонисты кальция – 358 306. Установлено, что прием иАПФ и сартанов был связан с более низким риском госпитализации по поводу COVID-19 в сравнении с АК [отношение рисков 0,74; 95% доверительный интервал 0,65-0,83] и 0,84 (0,76-0,93), соответственно] и более низким риском интубации/смерти. Риски для получавших иАПФ были немного ниже, чем для пациентов, принимавших сартаны.

Известно, что препараты, воздействующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, такие, как ингибиторы АПФ, являются краеугольным камнем терапии после ИМ. Имеются обоснованные опасения, что отмена ингибиторов АПФ у пациентов высокого риска, особенно с сердечной недостаточностью и перенесенным ИМ, может повысить риск неблагоприятных исходов, связанных с сердечной недостаточностью [39].

Заключение

Несмотря на то, что вспышка COVID-19 оттеснила на второй план острые коронарные синдромы, они по-прежнему являются основной причиной смертности во всем мире. Учитывая ограничения и неоднородность данных, опубликованных в последние месяцы, потенциальное совпадение симптомов между ОКС и инфекцией SARS-CoV-2, а также недооценку частоты случаев ОКС во время вспышки COVID-19, необходимы более надежные данные для оценки реальной распространенности ОКС во время этой пандемии. Хотя имеющиеся на сегодняшний день отчеты предполагают, что повышение сTn у пациентов с COVID-19 может быть больше связано с воспалительным повреждением миокарда или ИМ 2 типа, чем с ИМ 1 типа, необходимы дополнительные исследования, чтобы полнее изучить механизмы, которые могут вызывать ОКС при SARS-CoV-2. Нельзя игнорировать все те усилия, которые были предприняты в течение последних десятилетий для разработки стратегий госпитализации пациентов с ОКС непосредственно в больницы, располагающие возможностью круглосуточного проведения реперфузионного лечения с помощью ЧКВ. Следует внедрить специальные протоколы для балансирования инфекционных рисков, связанных с COVID-19, и оптимального ведения пациентов с ОКС (особенно с ИМпСТ) для устранения задержек времени и с преимущественным перед тромболитическим проведением ЧКВ, когда это возможно.

Relationships and Activities. None.

Отношения и Деятельность. Нет.

References / Литература

1. COVID-19 Weekly Epidemiological Update 5 January 2021 [cited 2021 Feb 3]. Available from: www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---5-january-2021.
2. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-10. DOI:10.1001/jamacardio.2020.0950.
3. Information on the mortality of the population by causes of death in the Russian Federation for January - December 2019 [cited 2021 Feb 3]. Available from: rosstat.gov.ru/free_doc/2019/demo/t3_3.xlsx.
4. Schiavone M, Gobbi C, Biondi-Zoccai G, et al. Acute Coronary Syndromes and Covid-19: Exploring the Uncertainties. *J Clin Med.* 2020;9(6):1683. DOI:10.3390/jcm9061683.
5. Thygesen K, Mair J, Katus H, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2010;31(18):2197-204. DOI:10.1093/eurheartj/ehq251.
6. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(3):107-38 (In Russ.) [Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018). *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(3):107-38]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-3-107-38.
7. Sandoval Y, Jaffe AS. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(14):1846-60. DOI:10.1016/j.jacc.2019.02.018.
8. Madij D, Vela D, Khalili-Tabrizi H, et al. Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: Clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes. *Tex Heart Inst J.* 2007;34(1):11-8.
9. Crea F, Luzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(1):1-11. DOI:10.1016/j.jacc.2012.07.064.
10. Levi M, Van Der Poll T, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation* 2004;109(22):2698-704. DOI:10.1161/01.CIR.0000131660.51520.9A.
11. Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, et al. Acute myocardial infarction and influenza: A meta-analysis of case-control studies. *Heart.* 2015;101(21):1738-47. DOI:10.1136/heartjnl-2015-307691.
12. Chong PY, Chui P, Ling AE, et al. Analysis of deaths during the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) epidemic in Singapore: Challenges in determining a SARS diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(2):195-204. DOI: 10.5858/2004-128-195-AODDTS.
13. Castro RA, Frishman WH. Thrombotic Complications of COVID-19 Infection: A Review. *Cardiol Rev.* 2021;29(1):43-7. DOI:10.1097/CRD.0000000000000347.
14. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23):2033-40. DOI:10.1182/blood.2020060000.
15. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-6. DOI:10.1111/jth.14810.
16. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(3):390-1. DOI:10.1016/j.pcad.2020.03.001.
17. Kassina DV, Vasilenko IA, Gur'ev AS, et al. Neutrophil extracellular traps: diagnostic and prognostic value in COVID-19. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48:43-50 (In Russ.) [Кассина Д.В., Василенко И.А., Гурьев А.С., и др. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: значение для диагностики и прогноза COVID-19. *Альманах клинической медицины.* 2020;48:43-50]. DOI:10.18786/2072-0505-2020-48-029.
18. Tsai HM. ADAMTS13 and microvascular thrombosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2006;4(6):813-25. DOI:10.1586/14779072.4.6.813.
19. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Favaloro EJ, et al. Coronavirus Disease 2019-Associated Coagulopathy. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(1):203-17. DOI:10.1016/j.mayocp.2020.10.031.
20. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 2020; 323:1061-1069. DOI:10.1001/jama.2020.1585.
21. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259-60. DOI:10.1038/s41569-020-0360-5.
22. Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, et al. Reduction in ST-Segment Elevation Cardiac Catheterization Laboratory Activations in the United States during COVID-19 Pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75(22):2871-2. DOI:10.1016/j.jacc.2020.04.011.
23. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2083-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa409.
24. Jing ZC, Zhu HD, Yan XW, et al. Recommendations from the peking union medical college hospital for the management of acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak. *Eur. Heart J.* 2020;42(19):1791-4. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa258.
25. Hu H, Ma F, Wei X, et al. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J.* 2021;42(2):206. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa190.
26. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):819-24. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1096.
27. Mahmud E, Dauerman HL, Welt FG, et al. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(11):1375-84. DOI:10.1016/j.jacc.2020.04.039.
28. American Heart Association's Mission: Lifeline and Get With The Guidelines Coronary Artery Disease Advisory Work Group and the Council on Clinical Cardiology's Committees on Acute Cardiac Care and General Cardiology and Interventional Cardiovascular Care. Temporary Emergency Guidance to STEMI Systems of Care During the COVID-19 Pandemic: AHA's Mission: Lifeline. *Circulation.* 2020;142(3):199-202. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048180.
29. Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3801 (In Russ.) [Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский Кардиологический Журнал.* 2020;25(3):3801]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
30. Welt FG, Shah PB, Aronow HD, et al. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: From the ACC's interventional council and SCAL. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2372-5. DOI:10.1016/j.jacc.2020.03.021.
31. Schiavone M, Forleo GB, Mitacchione G, et al. Quis Custodiet Ipsos Custodes: Are we taking care of healthcare workers in the Italian Covid-19 outbreak? *J Hosp Infect.* 2020;105(3):580-1. DOI:10.1016/j.jhin.2020.04.045.
32. Namitokov AM, Ishevskaya OP, Fetisova VI, et al. Diagnosis and treatment of acute coronary syndrome during the novel coronavirus infection COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(4):3801 (In Russ.) [Намитокоев А.М., Ишевская О.П., Фетисова В.И., и др. Основные подходы к диагностике и лечению острого коронарного синдрома во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Российский Кардиологический Журнал.* 2020;25(4):3801]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3854.
33. Duangchaemkarn K, Reifeld B, Lohitnavy MA. Pharmacokinetic model of lopinavir in combination with ritonavir in human. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014;2014:5699-5702. DOI:10.1109/EMBC.2014.6944921.
34. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, 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;75(18):2352-71. DOI:10.1016/j.jacc.2020.03.031.
35. The Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Patients with COVID-19. [cited 2020 May 18]. Available from: [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19).
36. Somer M, Kallio J, Pesonen U, et al. Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49(6):549-54. DOI:10.1046/j.1365-2125.2000.00197.x.
37. Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586-90. DOI:10.1007/s00134-020-05985-9.
38. Semenzato L, Botton J, Drouin J, et al. Antihypertensive Drugs and COVID-19 Risk: A Cohort Study of 2 Million Hypertensive Patients. *Hypertension.* 2021;77(3):833-42. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16314.
39. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653-9. DOI:10.1056/NEJMsrc2005760.

Сведения об Авторах / About the Authors:

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430
Кравченко Андрей Яковлевич [Andrey Ya. Kravchenko]
ORCID 0000-0003-0297-1735
Будневский Андрей Валериевич [Andrey V. Budnevskiy]
ORCID 0000-0002-1171-2746

Концевая Анна Васильевна [Anna V. Kontsevaya]
ORCID 0000-0003-2062-1536
Овсянников Евгений Сергеевич [Evgeniy S. Ovsyannikov]
ORCID 0000-0002-8545-6255
Дробышева Елена Сергеевна [Elena S. Drobysheva]
ORCID 0000-0003-2132-8374