

# Діагностика та лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями під час пандемії COVID-19

Вірус SARS-CoV-2, що викликає інфекцію COVID-19, із березня 2020 р. досяг рівня пандемії. COVID-19 чинить глобальний негативний вплив на системи охорони здоров'я та надання медичної допомоги у всьому світі. Пацієнти з серцево-судинними (СС) факторами ризику, як-то чоловіча стать, літній вік, цукровий діабет (ЦД), артеріальна гіпертензія (АГ), ожиріння, та встановленими серцево-судинними (ССЗ) і цереброваскулярними захворюваннями являють собою особливо вразливі категорії населення, що страждають на COVID-19. Група експертів та практиків із досвідом у наданні медичної допомоги особам із COVID-19 під егідою Європейського товариства кардіологів (ESC) торік розробила рекомендації, що стосуються всіх аспектів лікування ССЗ під час пандемії COVID-19. Документ може доповнюватися з часом у міру збільшення відомостей та знань, даних проспективних досліджень і змін на тлі пандемії. Пропонуємо до вашої уваги основні положення рекомендацій.

В осіб із пошкодженням міокарда на тлі COVID-19 наявний підвищений ризик захворюваності та смертності. Окрім артеріальних та венозних тромботичних ускладнень, що проявляються у вигляді гострих коронарних синдромів (ГКС) та венозної тромбоемболії, міокардит відіграє важливу роль у пацієнтів із гострою серцевою недостатністю (СН). Повідомляється, що широкий спектр аритмій ускладнює перебіг COVID-19, включно з потенційними проаритмічними ефектами фармакотерапії, спрямованої на COVID-19 та супутні захворювання.

Внаслідок перерозподілу медичних ресурсів доступ до невідкладної допомоги, зокрема реперфузійної терапії, може бути обмежений залежно від тяжкості епідемії на локальному рівні. Ситуація обтяжується посиленням занепокоєнь із приводу пізніх проявів невідкладних станів ССЗ, оскільки пацієнти бояться звертатися по медичну допомогу під час пандемії.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

### Вплив ССЗ на результати інфікування COVID-19

Станом на травень 2020 р., 3,67 млн осіб виявилися COVID-19-позитивними, а більш як 250 тис. померли (Dong et al., 2020). COVID-19 однаково уражає представників обох статей, однак рівень смертності вищий серед чоловіків.

У масштабному ретроспективному когортному дослідженні, проведеному в Китаї, було проаналізовано 72 314 історій хвороби пацієнтів, які склалися з 61,8% підтверджених випадків COVID-19, 22,4% – підозрюваних та 1,2% – безсимптомних (Epidemiology Working Group, 2020). Серед підтверджених випадків 12,8% хворих мали АГ, 5,3% – ЦД та 4,2% – ССЗ. У дослідженні, що включало 5700 американців із COVID-19, були отримані подібні дані, тобто найпоширенішими супутніми захворюваннями виявилися АГ (56,6%), ожиріння (41,7%), ЦД (33,8%), ішемічна хвороба серця (ІХС; 11,1%) та застійна СН (6,9%) (Richardson et al., 2020). Для порівняння, поширеність АГ, ожиріння та ЦД у загальній популяції в США становить 45; 42,4 та 10,5% відповідно (Center for Disease Control and Prevention, 2020). Залишається неясним, чи мають ЦД, АГ та ССЗ причинно-наслідковий зв'язок із віком.

Етнічна належність також корелює з більшою сприйнятливістю та наслідками інфекції COVID-19 (Khunti et al., 2020). Дані з Великої Британії показують, що третина пацієнтів, які потрапили до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) через COVID-19, були представниками етнічних меншин (Intensive Care National Audit and Research Centre, 2020).

Звіти із США підтверджують ці факти (Resnick et al., 2020). Існує багато потенційних механізмів, що можуть чинити вплив на цей зв'язок, таких як соціально-економічні, культурально-релігійні чи фактори способу життя, генетична схильність тощо (Miller et al., 2020).

R. Verity et al. (2020) встановили, що рівень летальності у Китаї становив 1,38% із вищим показником у старших вікових групах: 0,32 у пацієнтів <60 років порівняно із 6,4% >60 років. В Італії випадків смерті було від 0 до 3,5% у віці до 30 і 60-69 років відповідно та 20% серед осіб >80 років (Onder et al., 2020). Це підкреслює той факт, що вік є важливим фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19. Основне ССЗ також пов'язане з більшою імовірністю тяжкої інфекції COVID-19. У китайському дослідженні, в якому вивчали 72 314 випадків COVID-19, у 19 пацієнтів із супутніми ССЗ ризик смерті був у п'ятеро вищим (10,5%).

Таким чином, можна дійти таких висновків:

- супутні ССЗ часто зустрічаються у пацієнтів із COVID-19;
- наявність ССЗ асоційована зі збільшенням смертності через COVID-19;
- фактори ризику ССЗ корелюють зі збільшенням віку.

### **СС-прояви та клінічний перебіг COVID-19**

Попередні спалахи коронавірусу, як-то SARS та MERS, були пов'язані зі значним тягарем супутніх ССЗ та асоційованих із ними ускладнень (Yu et al., 2006). Поширеними кардіальними подіями при SARS були гіпотонія, міокардит, аритмії та раптова серцева смерть. Діагностичне обстеження також виявило електрокардіографічні (ЕКГ) зміни, субклінічні діастолічні порушення лівого шлуночка (ЛШ) та підвищення рівня тропоніну. MERS асоціювався з міокардитом та СН (Xiong et al., 2020).

Інфекція COVID-19 має порівнянні кардіальні ускладнення. Внаслідок автопсії хворих на COVID-19 було виявлено інфільтрацію міокарда інтерстиціальними мононуклеарними запальними клітинами (Xu et al., 2020). На додачу, COVID-19 пов'язаний із підвищенням рівня серцевих біомаркерів через пошкодження міокарда. У дослідженні S. Shi et al. (2020) серед 416 пацієнтів, з яких 57 померли, ураження міокарда становило 19,7%. З-поміж померлих 10,6% мали ІХС, 4,1% – СН і 5,3% – цереброваскулярні захворювання. Аналогічним чином, за даними T. Guo et al. (2020), рівень тропоніну Т був підвищений через пошкодження міокарда, що корелювало зі значною смертністю. Тяжкі інфекції COVID-19 також потенційно асоційовані з серцевими аритміями, принаймні частково, через інфекційний міокардит (Wang et al., 2020).

Окрім гострих ускладнень, інфекція COVID-19 також може бути пов'язана з підвищеним довготривалим ризиком ССЗ. Встановлено, що у пацієнтів із пневмонією гіперкоагуляція та системна запальна активність нерідко зберігаються протягом тривалого періоду (Clerkin et al., 2020; Driggin et al., 2020). Також виявлено, що пацієнти з викликаною SARS інфекцією часто мали гіперліпідемію, аномалії серцево-судинної системи або порушення метаболізму глюкози (Zheng et al., 2020; Xiong et al., 2020). Однак SARS лікували імпульсами метилпреднізолону, що може бути поясненням тривалого порушення ліпідного обміну, а не наслідком самої інфекції (Xu et al., 2020). Таким чином, довгострокові наслідки інфекції COVID-19 поки не встановлені, але зазначені ефекти коронавірусної інфекції, викликаної SARS, свідчать про необхідність спостереження за пацієнтами, що вивчали від COVID-19.

### **ПАТОФІЗІОЛОГІЯ**

#### **Механізми, що лежать в основі розвитку ССЗ**

Коронавіруси – це оболонкові віруси з одноланцюговою РНК, виступи на поверхні яких відповідають шипованим білкам (Cui et al., 2019). Новий бетакоронавірус SARS-CoV-2, що спричиняє COVID-19, є дуже вірулентним, а його здатність до передачі вища, ніж у попереднього вірусу SARS (спалах 2003 р.).

При цьому спостерігаються значна кількість інфікованих людей та тривала стійкість вірусу на забруднених поверхнях (van Doremalen et al., 2020). Вірусний інкубаційний період становить 2-14 днів (переважно 3-7 днів) (Guo et al., 2020).

Можливе виявлення SARS-CoV-2 за 1-2 дні до появи симптомів із боку верхніх дихальних шляхів. Було показано, що у легких випадках мав місце ранній кліренс вірусу, при цьому 90% пацієнтів неодноразово отримували негативний результат тесту методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зі зворотною транскрипцією на 10-й день після початку захворювання. І навпаки, у тяжких випадках SARS-CoV-2 на 10-й день чи пізніше після інфікування хворі мали позитивний результат (Liu et al., 2020).

Рецептором, через який SARS-CoV-2 потрапляє до клітин господаря та викликає інфекцію, є ангіотензинперетворювальний фермент 2-го типу (АПФ-2) (Walls et al., 2020; Yan et al., 2020). Основна фізіологічна роль багатофункціонального білка АПФ-2 – ферментативне перетворення ангіотензину (Ang) II в Ang-(1-7) та Ang I в Ang-(1-9), які є захисними пептидами проти ССЗ (Santos et al., 2018). Зв'язування шипованого білка SARS-CoV-2 з АПФ-2 полегшує потрапляння вірусу до альвеолярних епітеліальних клітин легень, де він демонструє надмірну експресію шляхом процесів із залученням мембрано-зв'язаної серинової протеази (Hoffmann et al., 2020). Після того як SARS-CoV-2 проникає у клітину-хазяїна, відбувається реплікація його вірусного геному РНК, що призводить до утворення нової РНК. Надалі новоутворені речовини перетворюються на віріонвісні везикули, що зливаються із клітинною мембраною для подальшого вивільнення вірусу.

АПФ та АПФ-2 є основними ферментами реніна-ангіотензинової системи (РАС), де АПФ-2 має ключове значення у контррегуляції негативних ефектів, зумовлених підвищенням активності АПФ та надмірною продукцією Ang II. SARS-CoV-2, імовірно, порушує РАС/АПФ-2 та відіграє патогенну роль у тяжкому ураженні легень і дихальній недостатності при COVID-19 (Wu, 2020). Окрім легень, АПФ-2 надмірно експресується в серці, судинах та шлунково-кишковому тракті (Hamming et al., 2004; Zou et al., 2020).

COVID-19 є насамперед респіраторним захворюванням, але багато пацієнтів також страждають на ССЗ, зокрема АГ, гостре пошкодження міокарда та міокардит (рис. 1) (Zheng et al., 2020). Це може бути вторинним явищем щодо патології легень, оскільки гостре ураження легень саме по собі призводить до збільшення серцевого навантаження і може мати серйозні наслідки, особливо в осіб із наявною СН. ССЗ також можуть бути первинним явищем, враховуючи важливу патофізіологічну роль РАС/АПФ-2 у серцево-судинній системі та той факт, що АПФ-2 експресується у серці, судинних клітинах і перичитах людини (Chen et al., 2020).

### **Зв'язок між АГ, АПФ-2 та COVID-19**

Поширеність вже наявної АГ, найімовірніше, є вищою у пацієнтів із COVID-19, зокрема тяжкою формою. Це також стосується гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) та рівня смертності. Вважається, що механізми, що лежать в основі потенційного взаємозв'язку АГ та COVID-19, корелюють із віком та супутніми захворюваннями (Williams, Zhang, 2020).

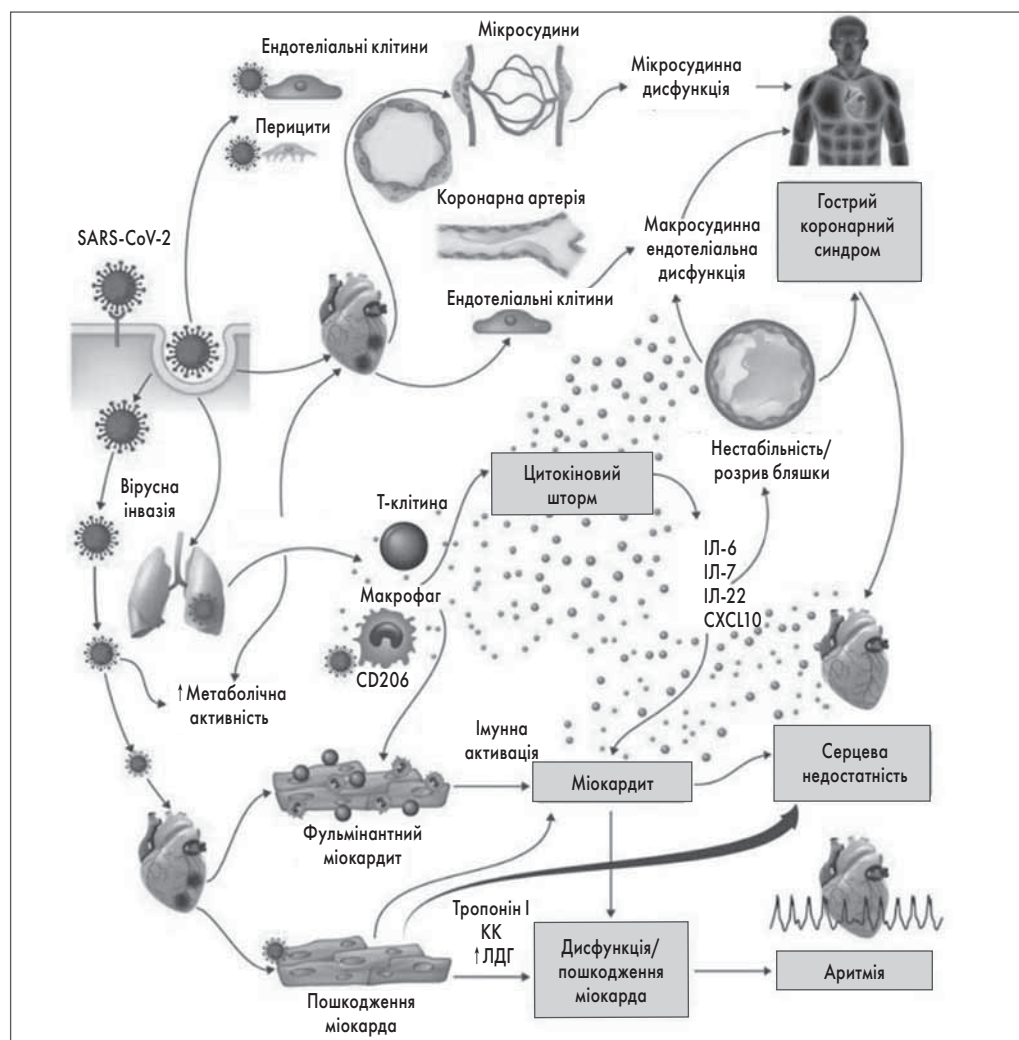
Попередні факти свідчать про те, що лікування АГ блокаторами РАС може впливати на зв'язування SARS-CoV-2 з АПФ-2, спричиняючи розвиток хвороби (Kuster et al., 2020). Це припущення базується на деяких експериментальних даних, відповідно до яких блокатори РАС викликають компенсаторне підвищення рівня АПФ-2 у тканинах, зокрема іАПФ або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) можуть чинити негативний ефект на пацієнтів із COVID-19 (Ferrario et al., 2005; Deshotels et al., 2014). Однак чітких доказів того, що використання іАПФ або БРА призводить до підвищення регуляції АПФ-2 у тканинах людини, немає. Більш того, наявні дані зразків крові свідчать про відсутність зв'язку між рівнем АПФ-2 у циркуляції крові та застосуванням блокаторів РАС (Vaduganathan et al., 2020). До того ж на експериментальних моделях було показано, що БРА можуть мати потенційно захисний вплив (Danser et al., 2020; Sun et al., 2020).

У нещодавньому обсерваційному дослідженні за участю понад 8910 пацієнтів із 169 лікарень Азії, Європи та Північної Америки не було виявлено негативної кореляції іАПФ або БРА із внутрішньолікарняною смертністю (Mehra et al., 2020).

Водночас у китайському дослідженні в 1128 госпіталізованих хворих застосування іАПФ/БРА асоціювалося з нижчим ризиком інфікування COVID-19 або серйозних ускладнень чи смерті (Bean et al., 2020; Mancía et al., 2020). Отримані дані відповідають рекомендаціям основних медичних спільнот, згідно з якими пацієнти, які приймають БРА, не повинні припиняти лікування (Inciardi et al., 2020).

### Гостре пошкодження міокарда й міокардит при COVID-19

Міокардит розвивається у пацієнтів із COVID-19 через кілька днів після початку лихоманки. Це свідчить про пошкодження міокарда, спричинене вірусною інфекцією. Механізми ураження міокарда, викликаного SARS-CoV-2, можуть бути пов'язані з регуляцією АПФ-2 у серці та коронарних судинах (Chen et al., 2020). Дихальна недостатність та гіпоксія при COVID-19 також здатні спричинити пошкодження міокарда, а імунні механізми його запалення можуть бути особливо важливими (Madjid et al., 2020).



**Рис. 1. Вплив COVID-19 на СС-систему: основні прояви та гіпотетичні механізми**

Примітка: КК – креатинкіназа, ЛДГ – лактатдегідрогеназа.

### Порушення регуляції імунної системи та ССЗ на тлі COVID-19

Запальні механізми та активація імунної відповіді лежать в основі широкого спектра ССЗ, зокрема атеросклерозу, СН та АГ (Drummond et al., 2019; Maffia et al., 2003). Така дисрегуляція імунної системи може проявлятися при COVID-19 по-різному. По-перше, ще одним рецептором, через який SARS-CoV-2 може потрапляти до клітин, є кластер диференціювання 209 (CD209), що експресується в макрофагах, які зумовлюють проникнення вірусу в імунні клітини серцевої та судинної тканин (Li et al., 2003). Що важливо, у тяжких випадках COVID-19 у пацієнтів спостерігалось системне підвищення рівня численних цитокінів, включно з інтерлейкіном (ІЛ)-6, ІЛ-2, ІЛ-7, гранулоцитарним колонієстимулювальним фактором, фактором некрозу пухлин  $\alpha$  тощо, що відповідає характеристикам синдрому вивільнення цитокінів (СВЦ) (Huang et al., 2020).

Зміна проникності судин може спричинити некардіогенний набряк легень, ГРДС та поліорганну недостатність. Високий рівень ІЛ-6 у сироватці крові часто має місце при СВЦ, до того ж є клінічним предиктором смертності при COVID-19 (Ruan et al., 2020). Таким чином, націлення на ІЛ-6 в осіб із COVID-19 може допомогти впоратися із СВЦ. Нарешті, було показано, що АГ пов'язана з циркулювальними лімфоцитами у пацієнтів із COVID-19, а дисфункція Т-клітин CD8 – із розвитком ССЗ (Youn et al., 2013). Т-лімфоцити CD8 є основними клітинами набутого противірусного імунітету, тому їх дисфункція може спричинити націлення організму на інфіковані вірусом клітини.

### СТРАТЕГІЇ ДІАГНОСТИКИ SARS-COV-2

Високочутлива та високоспецифічна лабораторна діагностика необхідна для виявлення випадків хвороби, відстеження контактів та вживання ефективних та раціональних заходів стримування інфекції (Chan et al., 2020). Згідно з епідеміологічним аналізом, ССЗ асоційовані з ризиком тяжких наслідків COVID-19, тому тестування слід особливо широко застосовувати серед хворих на ССЗ (Zheng et al., 2020; Chen et al., 2020). ПЛР у реальному часі залишається найкориснішим лабораторним діагностичним тестом на COVID-19 у всьому світі (ВООЗ, 2020).

Важливо зазначити, що негативні результати молекулярного тестування не виключають інфікування SARS-CoV-2 і не повинні використовуватися як єдина основа для прийняття рішень щодо ведення пацієнта; їх слід поєднувати із клінічними спостереженнями, анамнезом хворого та епідеміологічними даними. Рекомендоване повторне тестування через 48 год у клінічно підозрюваних випадках із негативним результатом. Доступні дані, що при використанні комп'ютерної томографії (КТ) як порівняльного методу чутливість мазка з носоглотки була обмежена 60-70%. КТ легень має високу чутливість для діагностики COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів із позитивним результатом ПЛР у реальному часі. У китайському дослідженні за участю 1014 пацієнтів чутливість КТ легень щодо COVID-19 становила 97% (Ai et al., 2020).

### ДІАГНОСТИКА ССЗ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ COVID-19 КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

**Біль за грудиною.** Симптом болю чи стиснення у грудях є поширеним у пацієнтів з активною інфекцією COVID-19, що може бути пов'язано із задишкою через основну пневмонію. Глибока гіпоксемія разом із тахікардією на тлі COVID-19 можуть призвести до виникнення болю за грудиною та ЕКГ-змін, що вказують на ішемію міокарда. У пацієнтів із ГКС спостерігаються більш типові симптоми, асоційовані з ішемією. Наявність інфекції COVID-19 нерідко ускладнює диференціальну діагностику, оскільки можуть бути наявні задишка та респіраторні симптоми, які передують кардіальним проявам або обтяжують їх.

**Задишка та кашель.** Задишка – один із типових симптомів COVID-19. За даними W.J. Guan et al. (2020), серед 1099 дорослих стаціонарних та амбулаторних хворих 18,7% мали задишку. Зі збільшенням тяжкості захворювання частка задишки значно зростає: у 31-55% госпіталізованих пацієнтів та до 92% тих, що потрапили у ВІТ (Huang et al., 2020). Кашель наявний у 59,4-81,1% осіб із COVID-19 незалежно від тяжкості хвороби (Wu et al., 2020). Сухий кашель зустрічається частіше, тоді як виділення мокротиння має місце у 23-33,7%.

**ГРДС.** Даний синдром характеризується двостороннім помутнінням при візуалізації грудної клітки та гіпоксемією, яку неможливо пояснити іншими причинами (Ferguson et al., 2012). Серед 1099 дорослих стаціонарних та амбулаторних китайських хворих ГРДС розвинувся у 3,4%, але у госпіталізованих пацієнтів показники значно вищі – 19,6-41,8% (Guan et al., 2020). Середній час від початку COVID-19 до виникнення ГРДС становить 8-12,5 днів (Huang et al., 2020). Ризик ГРДС асоційований із віком (зростає після  $\geq 65$  років), наявністю супутніх патологій (АГ, ЦД), нейтрофілії, лімфоцитопенії, підвищених лабораторних маркерів дисфункції органів, запалення (С-реактивний білок) та D-димеру. Смертність серед пацієнтів, лікованих із приводу ГРДС на тлі COVID-19, є високою (52-53%) (Ruan et al., 2020).

**Кардіогенний шок.** Рання, точна та швидка діагностика кардіогенного шоку (КШ) в осіб із підтвердженим або підозрюваним COVID-19 є важливою (Thiele et al., 2019). Точна частота виникнення КШ у цих пацієнтів невідома. Однак середній період між проявами симптомів та госпіталізацією у хворих на COVID-19 у ВІТ становив 9-10 днів, що свідчить про поступове погіршення дихання у більшості пацієнтів (Yang et al., 2020). В осіб із COVID-19 у критичному стані з ризиком розвитку КШ (наприклад, тяжким гострим ІМ, гострою декомпенсованою СН) та сепсису слід враховувати змішану етіологію КШ і септичного шоку (Baran et al., 2019). Окремий клінічний досвід та експериментальні дані свідчать про те, що міокардит може ускладнювати COVID-19 (Hu et al., 2020). Цей діагноз слід розглядати як потенційну причину розвитку КШ.

**Позалікарняна зупинка серця, безімпульсна електрична активність, раптова серцева смерть, тахі-/брадикармії.** Даних щодо виникнення аритмії в контексті інфікування вірусом SARS-CoV-2 бракує. У китайському дослідженні за участю 138 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 аритмію було зареєстровано у 16,7% від загальної кількості хворих та у 44% тих, хто потрапив до ВІТ (Wang et al., 2020). Шлуночкова тахікардія / фібриляція шлуночків були описані як ускладнення COVID-19 у 5,9% випадків, зі значно вищою частотою у пацієнтів із підвищеним рівнем тропоніну Т (Guo et al., 2020).

Однак у масштабному обсерваційному дослідженні, що включало 1099 китайських пацієнтів із 552 лікарень, про аритмію не повідомлялося (Guan et al., 2020). Гіпоксемія та системне гіперзапалення можуть призвести до появи першого епізоду фібриляції передсердь (ФП), хоча опублікованих даних із цього приводу поки що немає. Проте важливу увагу слід приділяти контролю серцевого ритму (зокрема взаємодії препаратів із лікуванням COVID-19) та антикоагулянтній терапії.

### **Кореляція рівня біомаркерів та ССЗ у пацієнтів із COVID-19**

Пошкодження кардіоміоцитів, яке визначають за концентрацією серцевого тропоніну Т/І, та гемодинамічний стрес – за рівнем натрійуретичного пептиду типу В (BNP) і N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону В-типу (NT-proBNP), можуть мати місце при інфекціях COVID-19, як і при інших пневмоніях. Рівень цих біомаркерів корелює з тяжкістю захворювання та смертністю. Вміст серцевого тропоніну Т/І та BNP/NT-proBNP слід інтерпретувати як кількісні зміни. У пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, незначне підвищення даних біомаркерів зазвичай є результатом наявної патології серця та/або стресу, пов'язаного з COVID-19.

За відсутності типового для стенокардії болю за грудиною та/або ішемічних змін на ЕКГ пацієнти з легким підвищенням їх рівня не потребують додаткового обстеження та/або лікування з приводу ІМ І типу. У пацієнтів із COVID-19 рекомендовано вимірювати концентрацію серцевого тропоніну Т/І лише у тому випадку, якщо діагноз ІМ І типу розглядається на клінічних підставах або за вперше виниклої дисфункції ЛШ. Незалежно від діагностики, моніторинг цього біомаркера може допомогти у прогнозуванні перебігу хвороби.

D-димер визначає активовану коагуляцію, що є важливою особливістю COVID-19. Систематичні вимірювання D-димеру можуть допомогти лікарям у відборі пацієнтів із COVID-19 для візуалізації венозної тромбоемболії та/або застосування доз антикоагулянтів, що перевищують профілактичні.

**Методи візуалізації**

У пацієнтів із COVID-19 застосовують ті самі діагностичні критерії ЕКГ щодо ССЗ, як у загальній популяції. Що стосується неінвазивних методів візуалізації, не слід виконувати рутинні візуалізаційні дослідження серця у пацієнтів із підозрюваним або підтвердженим COVID-19. Вони є доцільними лише тоді, коли результати можуть вплинути на лікування. Також варто уникати виконання трансторакальної, трансезофагеальної та стрес-ехокардіографії (ЕхоКГ), якщо отримані дані навряд чи змінять стратегію терапії. Трансезофагеальна ЕхоКГ асоційована з підвищеним ризиком поширення COVID-19 унаслідок можливого значного вірусного навантаження на медичний персонал через аерозолізацію, тож краще застосовувати доступні альтернативні методи. Фокусоване ультразвукове дослідження серця біля ліжка хворого (POCUS) та ЕхоКГ в умовах ВІТ є ефективними варіантами скринінгу СС-ускладнень на тлі інфекції COVID-19.

У госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 КТ слід проводити лише згідно з показаннями, за якими результати візуалізації можуть вплинути на лікування. Віртуальна коронарографія може бути найкращим неінвазивним методом візуалізації для діагностики ІХС, оскільки зменшує час впливу на пацієнтів та медичний персонал. КТ серця має потенційні переваги перед трансезофагеальною ЕхоКГ для виключення тромбозу вушка лівого передсердя та внутрішньосерцевого тромбу до кардіоверсії. Пацієнтам із респіраторним дистрес-синдромом рекомендовано проводити КТ грудної клітки для оцінки особливостей візуалізації, типових для COVID-19. Кардіальна магнітно-резонансна томографія (МРТ) є варіантом вибору при гострому міокардиті.

Методи ядерної медицини варто використовувати лише за певними показаннями, і коли інші способи візуалізації є неможливими. Слід застосовувати найкоротшу тривалість сканування та експозиції, стандартні дози опромінення із швидкими протоколами збору даних. Позитронно-емісійна томографія мінімізує час отримання даних.

**ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА**

Наявність інфекції COVID-19 не має запобігати систематичному пошуку СС-подій, включно із ГКС. Слід виключити інші прояви та ускладнення інфекції COVID-19, що імітують патології серця. У хворих на COVID-19 із клінічними проявами, подібними до ССЗ, слід враховувати три основні фактори:

1. Пацієнти з COVID-19 можуть мати кардіальні події, спричинені або не спричинені інфекцією. До них належать ГКС (STEMI та NSTEMI), гостра СН, аритмії, тромбоемболічні ускладнення, КШ та зупинка серця. Ці синдроми потребують швидкої діагностики й лікування, та їх не можна залишати без уваги через наявність COVID-19.
2. Інфекційне пошкодження серця також може призвести до появи клінічних проявів, схожих на кардіальні події, що також слід розглядати як диференціальний діагноз.
3. В осіб із COVID-19 можуть спостерігатися симптоми, що імітують СС-події, зокрема біль за грудиною, задишка та шок, навіть за відсутності ураження міокарда.

**СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ****ГКС без елевації сегмента ST**

Лікування пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST має ґрунтуватися на стратифікації ризику (Roffi et al., 2016). Тестування на SARS-CoV-2 слід проводити якомога швидше після першого звернення до лікаря, незалежно від стратегії терапії, щоб вжити адекватних запобіжних заходів та розпочати лікування. Пацієнтів слід класифікувати на чотири групи ризику (дуже високий, високий, помірний, низький) та відповідним чином лікувати.

При лікуванні пацієнтів із підвищенням рівня тропоніну та відсутністю гострих клінічних ознак нестабільності (як-то зміни на ЕКГ, рецидив болю) застосовують переважно консервативний підхід. Неінвазивна візуалізація за допомогою КТ-коронарографії може прискорити стратифікацію ризику та дозволить уникнути інвазивного підходу (Kucharski et al., 2020).

Для хворих групи високого ризику терапевтична стратегія спрямована на стабілізацію стану із плануванням раннього (<24 год) інвазивного лікування. Однак час інвазивної тактики може бути більшим за 24 год залежно від часу отримання результатів тестування.

Пацієнтів із помірним ризиком слід ретельно обстежити з огляду на альтернативні діагнози, як-то ІМ II типу, міокардит або пошкодження міокарда внаслідок дихальної чи поліорганної недостатності, або синдрому Такоцубо. Якщо будь-який із диференціальних діагнозів здається переконливим, слід розглянути неінвазивний підхід та віддати перевагу КТ-коронарографії.

### ІМ з елевацією сегмента ST

Відповідно до сучасних рекомендацій, реперфузійна терапія показана пацієнтам із симптомами ішемії тривалістю <12 год та стійким підйомом сегмента ST щонайменше у двох суміжних відведеннях ЕКГ незалежно від результату тесту на COVID-19 (Ibanez et al., 2018).

Загальні рекомендації щодо ведення хворих на ІМ з елевацією сегмента ST:

1. З огляду на максимальний час від діагностики STEMI до реперфузії, що становить 120 хв, первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) залишається методом вибору як реперфузійна терапія, якщо це можливо протягом зазначеного періоду. Якщо неможливо дотримуватися цільового часу, а фібриноліз не протипоказаний, він має стати лікуванням першої лінії.

Табл. 1. Рекомендації з тромболітичної терапії

Рекомендація	Клас рекомендацій	Рівень доказовості
Якщо тромболізіс рекомендований як реперфузійна стратегія, його необхідно розпочати якомога швидше, переважно на догоспітальному етапі	I	A
Рекомендований фібрин-специфічний препарат (тенектеплаза, альтеплаза або ретеплаза)	I	B
У пацієнтів віком $\geq 75$ років слід розглянути половинну дозу тенектеплази	IIa	B
<b>Антитромбоцитарні препарати при тромболізісі</b>		
Показане пероральне або в/в застосування АСК	I	B
Клопидогрель (навантажувальна доза – 300 мг, потім 75 мг/добу, пацієнтам $\geq 75$ років – навантажувальна доза 75 мг) рекомендований на додаток до АСК	I	A
ПАТТ (АСК + інгібітор P2Y <sub>12</sub> -рецепторів) показана до 12 місяців пацієнтам, які отримали тромболізіс і подальше ЧКВ	I	C
<b>Антикоагулянтна терапія при тромболізісі</b>		
Антикоагулянтна терапія рекомендована пацієнтам, які лікувалися тромболітиками до процедури ревазуляризації або під час стаціонарного лікування до 8 діб Антикоагулянтом може бути:	I	A
Еноксапарин в/в, надалі – підшкірно (краще, ніж НФГ)	I	A
НФГ за масою тіла, починаючи з болюсу із подальшою в/в інфузією	I	B
Якщо пацієнт отримав стрептокіназу: фондапаринукс в/в болюсно, через 24 год – підшкірно	IIa	B
<b>Втручання після тромболітичної терапії</b>		
Екстрена ангіографія і ЧКВ рекомендовані пацієнтам із СН/КШ	I	A
Екстрена ангіографія і ЧКВ показані у разі розвитку повторної ішемії або ознак реоклюзії після успішного тромболізісу	I	B
Примітка: ПАТТ – подвійна антитромбоцитарна терапія, НФГ – нефракціонований гепарин.		



2. Оскільки результати тесту на SARS-CoV-2 для пацієнтів зі STEMI доступні не одразу, усі вони вважаються потенційно інфікованими. Всі хворі повинні пройти тестування на SARS-CoV-2 якомога швидше, незалежно від стратегії реперфузії.

3. Слід розглянути можливість проведення негайної повної реваскуляризації, щоб уникнути поетапних процедур та зменшити час перебування в лікарні.

Рекомендації з тромболітичної терапії наведені у таблиці 1.

### **Кардіогенний шок**

При розгляді категорії пацієнтів із КШ та позалікарняною зупинкою серця доцільно відзначити, що їхнє ведення критично залежить від часу, що потребує мультидисциплінарного підходу, можливого проведення механічної підтримки кровообігу (МПК) тощо. Інвазивна коронарографія є основою лікування, однак слід мінімізувати ризик поширення внутрішньо-лікарняних інфекцій.

У пацієнтів із супутньою інфекцією COVID-19 необхідно ретельно зважувати доцільність проведення МПК, враховуючи розвиток коагулопатії на тлі COVID-19, та необхідність у спеціальному лікуванні (положення лежачи на спині) при гострому ураженні легень. У разі потреби в екстракорпоральній мембранній оксигенації варто віддати їй перевагу як тимчасовій процедурі.

У разі гострої ниркової недостатності слід обмежено застосовувати безперервну замісну ниркову терапію відповідно до встановлених критеріїв.

У більшості критичних хворих необхідно щоденно аналізувати стан згідно з динамічною оцінкою органної недостатності (SOFA) та системою оцінки терапевтичних втручань (TISS) з метою покращення процесу прийняття рішень.

### **Хронічні коронарні синдроми**

У пацієнтів із хронічними коронарними синдромами (ХКС) зазвичай низький ризик розвитку СС-подій, що дозволяє у більшості випадків відкласти діагностичні та/або інтервенційні процедури. Слід оптимізувати та/або посилити медикаментозну терапію залежно від клінічного стану хворого.

Також необхідно забезпечити дистанційне клінічне спостереження для заспокоєння пацієнтів та виявлення потенційних змін у клінічному статусі, коли потрібна госпіталізація окремих хворих груп високого ризику.

Нестероїдні протизапальні препарати визначені як потенційний фактор ризику серйозних клінічних проявів SARS-CoV-2 (Basilie et al., 2017). Можливий вплив тривалої терапії ацетилсалicyловою кислотою (АСК) було поставлено під сумнів. Однак при використанні у низькій дозі при ХКС препарат має дуже обмежену протизапальну дію. Отже, пацієнти із ХКС не повинні відміняти АСК для вторинної профілактики.

Терапія статинами асоціювалася зі сприятливими результатами у пацієнтів, госпіталізованих із приводу грипу або пневмонії (Douglas et al., 2011). З іншого боку, у деяких осіб із COVID-19 було відзначено виразний рабдоміоліз або підвищення активності печінкових ферментів на тлі терапії (Xu et al., 2020). У таких випадках застосування статинів доцільно тимчасово припинити. Симптомних пацієнтів із дуже високою клінічною ймовірністю обструктивної ІХС зазвичай направляють для проведення інвазивної коронарографії без попереднього неінвазивного діагностичного тестування (Knuuti et al., 2020). Однак у хворих слід спершу спробувати розпочати фармакотерапію з можливою спеціальною реваскуляризацією лише у разі клінічної нестабільності (Maron et al., 2020).

Необхідно відзначити, що реваскуляризація, як-от черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) або аортокоронарне шунтування (АКШ), може бути відкладена у більшості пацієнтів з ІХС. Як альтернативу можна розглянути гібридну реваскуляризацію АКШ/ЧКВ або навіть повну ЧКВ залежно від клінічного стану хворого та локальних умов.

**Гостра серцева недостатність**

Пацієнти із супутніми ССЗ мають більшу ймовірність розвитку виразніших проявів та ускладнень COVID-19. У метааналізі шести досліджень (n=1527) АГ і ССЗ були наявні у 17,1 та 16,4% госпіталізованих хворих на COVID-19, що асоціювалися із ризиком, у 2 та 3 рази вищим щодо тяжчого COVID-19 відповідно (Li et al., 2020).

Гостра СН може ускладнити клінічний перебіг COVID-19, особливо у тяжких випадках. Основні механізми розвитку гострої СН при COVID-19 включають гостру ішемію міокарда, інфаркт або запалення, ГРДС, гостре ураження нирок та гіперволемію, індуковану стресом кардіоміопатію, міокардит та тахіаритмію. «Ковідна» пневмонія може призвести до погіршення гемодинамічного статусу внаслідок гіпоксемії, дегідратації та гіперфузії.

Клінічна картина, наявні супутні ССЗ та результати візуалізації грудної клітки, що свідчать про СН (наприклад, кардіомегалія та/або двосторонній плевральний випіт), мають першочергове значення. Значно підвищений рівень BNP/NT-proBNP також вказує на гостру СН. Слід розглянути можливість використання трансторакальної ЕхоКГ біля ліжка хворого. У пацієнтів із/без COVID-19 застосовують однакову стратегію лікування гострої СН. Дані щодо гострої СН при COVID-19 є рідкісними. В одному звіті у 23% госпіталізованих хворих розвинулася СН, тоді як її частота у летальних випадках була значно вищою порівняно з тими, хто вижив (52 vs 12%) (Zhou et al., 2020).

**Хронічна серцева недостатність**

Ризик інфікування COVID-19 може бути вищим у хворих на хронічну СН через похилий вік та наявність супутніх захворювань. В осіб із СН та підозрою на COVID-19 рутинна клінічна оцінка, вимірювання температури за допомогою безконтактних приладів, ЕКГ (із приводу аритмії, ішемії міокарда, міокардиту), рентген грудної клітки (на предмет кардіомегалії, «ковідної» пневмонії) та лабораторні результати (щодо підвищення швидкості осідання еритроцитів, фібриногену і С-реактивного білка, лімфоцитопенії) можуть мати важливе діагностичне значення. Для подальшого обстеження можна використовувати трансторакальну ЕхоКГ та КТ грудної клітки.

Стабільні амбулаторні пацієнти із СН мають утримуватися від відвідувань лікарні. У хворих на хронічну СН слід продовжувати медикаментозну терапію відповідно до поточних рекомендацій (включно з  $\beta$ -блокаторами, іАПФ, БРА або сакубітрілом/валсартаном та антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів) незалежно від COVID-19. За можливості слід використовувати телемедицину для надання медичної допомоги та спостереження за стабільними хворими на СН.

**Артеріальна гіпертензія**

Самоізолювані пацієнти з АГ не повинні відвідувати лікарню для регулярних оглядових візитів під час пандемії. Вони можуть використовувати періодичний моніторинг АТ вдома та відеоконференції або телефонні консультації за потреби.

Є дані, що зв'язок між АГ та ризиком тяжких ускладнень або смерті від інфекції COVID-19 ускладнюється відсутністю поправки на вік та супутні захворювання, пов'язані зі старінням та АГ. Наразі немає доказів того, що АГ сама по собі є незалежним фактором ризику серйозних подій або смерті від інфекції COVID-19.

Дані серії сучасних обсерваційних когортних досліджень свідчать про те, що попереднє або поточне лікування іАПФ чи БРА не збільшує ймовірності зараження COVID-19 або розвитку тяжких ускладнень на тлі інфекції порівняно з пацієнтами, які приймають інші антигіпертензивні препарати. Лікування АГ має відповідати поточним рекомендаціям ESC / Європейського товариства з гіпертензії (ESH) 2018 р. незалежно від пандемії COVID-19.

Хворі на АГ можуть мати підвищений ризик серцевих аритмій на тлі основного ССЗ або високої частоти гіпокаліємії у разі наявності тяжкої форми COVID-19. Ймовірно, знадобиться тимчасово скасувати антигіпертензивну терапію в госпіталізованих пацієнтів, у яких розвинулася гіпотонія або гостре ураження нирок внаслідок тяжкої інфекції COVID-19.

Особам, які раніше лікували АГ та потребують інвазивної вентиляції легень, парентеральні антигіпертензивні препарати показані лише тим, у кого виникла стійка тяжка АГ.

Згідно з настановою ESC/ESH (2018), блокада PАС за допомогою іАПФ або БРА є основою антигіпертензивної терапії (Williams et al., 2018). Рекомендованим методом лікування АГ для більшості пацієнтів є комбінація іАПФ чи БРА із блокатором кальцієвих каналів (БКК) або тіазидним/тіазидоподібним діуретиком.

### **Гостра легенева емболія**

У всіх пацієнтів, госпіталізованих з інфекцією COVID-19, слід розглянути доцільність проведення антикоагулянтної терапії у стандартних профілактичних дозах. Варто враховувати можливість розвитку гострої тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) у хворих на COVID-19 на тлі несподіваного порушення дихання, нового епізоду / незрозумілої тахікардії, падіння АТ, не пов'язаного з тахіаритмією, гіповолемією або сепсисом, змін на ЕКГ (що виникли вперше), які свідчать про наявність ТЕЛА, та ознак тромбозу глибоких вен кінцівок. У разі підтвердження гострої ТЕЛА лікування має базуватися на стратифікації ризику відповідно до чинних рекомендацій ESC.

Пероральні антикоагулянти, що не є антагоністами вітаміну К (НОАК), можуть взаємодіяти з деякими досліджуваними препаратами для лікування COVID-19, зокрема лопінавіром/ритонавіром. У таких випадках слід уникати призначення НОАК. Не повідомлялося про серйозні взаємодії між досліджуваними препаратами для лікування COVID-19 та антикоагулянтами на основі гепарину.

### **Аритмії**

При спостереженні за пацієнтами з імплантованими кардіальними пристроями слід якомога частіше застосовувати дистанційний моніторинг. Процедури планової абляції та імплантації кардіальних пристроїв слід відкласти, а термінові проводити лише у виняткових випадках після ретельного розгляду всіх варіантів фармакологічного лікування.

У госпіталізованих пацієнтів із ФП / тріпотінням передсердь (ТП) без гемодинамічної нестабільності припинення антиаритмічної терапії та початок застосування препаратів для контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС) із метою безпечної ініціації використання гідроксихлорохіну та/або азитроміцину є розумним терапевтичним варіантом. Але спершу слід розглянути фармакологічні взаємодії, зокрема противірусних, антиаритмічних та антикоагулянтних препаратів. У тяжкохворих із гемодинамічною нестабільністю через повторювану гемодинамічно нестабільну шлуночкову тахікардію / фібриляцію шлуночків або ФП/ТП аміодарон внутрішньовенно є препаратом вибору серед антиаритміків. Однак бажано уникати його поєднання з гідроксихлорохіном та азитроміцином.

Особливу увагу слід приділяти профілактиці піруетної тахікардії в умовах COVID-19 та використанню противірусних препаратів, що подовжують інтервал QT (як-то гідроксихлорохін, азитроміцин), у поєднанні з антиаритміками, електролітним порушенням, дисфункцією нирок та/або брадикардії. Так, при піруетній тахікардії варто відмінити всі препарати, що подовжують QT, прагнути до цільового показника  $K^+ >4,5$  мекв/л, застосовувати рутинне додавання магнію внутрішньовенно, уникати брадикардії  $<50$ /хв.

Можливість проведення ЕхоКГ слід розглянути у пацієнтів із новими злоякісними шлуночковими аритміями, не пов'язаними з подовженням інтервалу QT, для оцінки функції шлуночків та ураження міокарда.

Після вилікування COVID-19 в осіб із ФП/ТП доцільно переглянути препарати для контролю ЧСС та серцевого ритму, а також продовжувати тривалу антикоагулянтну терапію на основі оцінки CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Медикаментозні взаємодії між антикоагулянтами та препаратами для лікування COVID-19 наведені у таблиці 2. Потрібно розглянути необхідність постійної стимуляції при брадикардії та катетерної абляції, вторинної профілактичної імплантації дефібрилятора серця або портативного дефібрилятора при шлуночковій тахіаритмії.

Табл. 2. Взаємодії між антикоагулянтами та препаратами для лікування COVID-19

Антикоагулянти	НОАК				Коментарі	АВК			НМГ, НФГ			
	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан		Варфарин	Аценокумарол	Фентрокумон	Еноксапарин	Фондапаринукс	Дабігатепарин	Гепарин
Препарати для лікування COVID-19	Хлорохін	↑	↑	↑	↑							
	Гідроксихлорохін	↑	↑	↑	↑	Можна використовувати будь-який НОАК з обережністю						
	Азитроміцин	↑		↑	↑	При КлКр <30 мл/хв треба уникати застосування дабігатрану При КлКр <50 мл/хв ривароксабан треба використовувати з обережністю						↑
	Атозанавір	↑	↑	↑	↑	Знижену дозу едоксабану (30 мг/добу) може бути використано з обережністю	↑	↑				
	Лопінавір/ритонавір	↔ чи ↓	↑	↑	↑	Дабігатран може бути використано (з обережністю) крім при КлКр <30 мл/хв	↑	↑				
	Рибавірин						↑					
	Ремдесивір											
	Фавіпіравір											
	Бевацизумаб											
	Екулізумаб											
	Тоцилізумаб		↓		↓	Можливо використаний будь-який НОАК (з обережністю)	↑	↑				
	Фінголімод											
	Інтерферон											
Пірфенідон												
Метилпреднізолон												
Нітазоксид												↑

Примітки: КлКр – кліренс креатиніну; НМГ – низькомолекулярний гепарин; НФГ – нефракціонований гепарин; АВК – антагоністи вітаміну К.  
Білий колір: дані не знайдено; темно-сірий колір: клінічно значущі взаємодії відсутні або ж потенційна взаємодія є слабкою, не впливає на моніторинг чи корекцію дози; світло-сірий колір: потенційна взаємодія може потребувати додаткового моніторингу; сірий колір: потенційна взаємодія може потребувати корекції дози; темний колір: препарати не слід застосовувати разом.  
↑ – потенційний підвищений вплив на антикоагулянт; ↓ – потенційний знижений вплив на антикоагулянт; ↔ – відсутній потенційний вплив на препарат.

Алгоритм ведення пацієнтів із порушенням серцевого ритму на тлі COVID-19 представлений на рисунку 2.

### Міокардит

Обмежений клінічний досвід вказує на те, що SARS-CoV-2 може призвести до розвитку фульмінантного міокардиту. Міокардит слід запідозрити в осіб із COVID-19 та гострим болем за грудиною, змінами сегмента ST, серцевою аритмією та гемодинамічною нестабільністю. Можуть бути наявними дилатація ЛШ, значне підвищення рівня серцевого тропоніну та рівня BNP/NT-proBNP без тяжкої ІХС тощо. Також міокардит варто запідозрити у хворих на COVID-19 та гостру СН / КШ без раніше наявних ССЗ.

КТ-коронарографія є оптимальним підходом для виключення супутньої ІХС. Кардіальна МРТ, за наявності, може слугувати для подальшої діагностичної оцінки. Ендоміокардіальна біопсія не рекомендована хворим на COVID-19 із підозрою на міокардит.

Чітких рекомендацій щодо лікування міокардиту, пов'язаного із SARS-CoV-2, немає.

### Шлуночковий допоміжний пристрій та трансплантація серця

Пацієнти із шлуночковим допоміжним пристроєм мають більшу сприйнятливості до інфекції. Щоб цього уникнути, слід дотримуватися строгих профілактичних заходів. У реципієнтів трансплантата серця може бути підвищений ризик розвитку тяжкої форми COVID-19, тому рекомендовано чітко дотримуватися профілактичних заходів, щоб уникнути інфікування. Існує обмежена кількість даних щодо проявів та прогнозу COVID-19 у реципієнтів трансплантата серця. Однак різні клінічні результати при попередніх спалахах коронавірусу (SARS та MERS), свідчать про те, що госпіталізація, ретельний моніторинг та відповідне лікування хворих на COVID-19, що перенесли трансплантацію серця, є необхідними (AlGhamdi et al., 2015; Kumar et al., 2003).

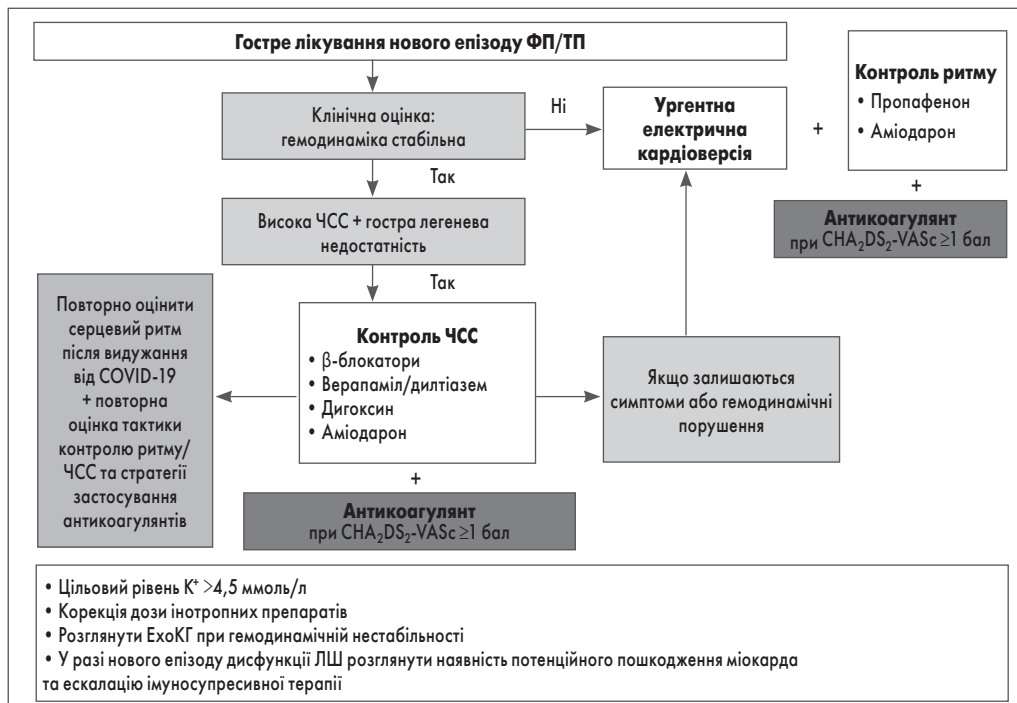


Рис. 2. Порушення серцевого ритму

Табл. 3. Потенційні фармакологічні взаємодії між кардіологічними засобами та препаратами для лікування COVID-19

Препарати для лікування COVID-19	Кардіологічні засоби	Дія
Хлорохін та гідроксихлорохін	β-блокатори Препарати, що подовжують інтервал QT	Моніторинг ЕКГ
Метилпреднізолон	Варфарин	Моніторинг МНВ
Антиретровірусні препарати	Варфарин	Моніторинг МНВ
	Статини	Розпочати з низької дози розувастатину чи аторвастатину
	НОАК	Уникати призначення апіксабану чи ривароксабану
	Антиаритміки	Препарати, що подовжують інтервал QT, або дигоксин у низькій дозі призначати з обережністю

Примітка: МНВ – міжнародне нормалізоване відношення.

### Вада серцевого клапана, аортальний стеноз та мітральна регургітація

Пацієнти із вадою серцевого клапана (особливо з асоційованою недостатністю лівого/правого шлуночка чи легеневою гіпертензією) можуть мати високий ризик під час пандемії COVID-19. Скоординований розподіл ресурсів на лікарняному та регіональному рівнях важливий для підтримки потенціалу інтенсивної терапії.

Що стосується аортального стенозу, пріоритет слід надавати пацієнтам із непритомністю та СН, а також особам із високим (чи дуже високим) градієнтом тиску та/або порушенням функції ЛШ. Нетермінові процедури варто відкласти на основі об'єктивних критеріїв, оцінених кардіологічною бригадою. Ширше запровадження транскатетерної імплантації аортального клапана на розсуд кардіологічної бригади може забезпечити оптимальне використання медичних ресурсів.

Більшість пацієнтів із мітральною регургітацією є стабільними, тож хірургічне або транскатетерне втручання можна відкласти. Пріоритет слід надавати лікуванню осіб із гострою мітральною регургітацією, що ускладнює гострий ІМ або інфекційний ендокардит, та хворим на тяжку симптоматичну первинну/вторинну мітральну регургітацію, які не відповідають на фармакотерапію та лікування медичними приладами, а отже, потребують госпіталізації. Тип втручання залежить від вибору кардіологічної бригади.

### КОРЕГУВАННЯ ЛІКУВАННЯ ССЗ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19

Інфекція COVID-19 здатна спричинити дестабілізацію хронічних ССЗ. Також до цього може призвести переривання пероральної терапії ССЗ, тому пацієнтів слід інформувати про важливість звернення до клініциста, перш ніж самостійно змінювати лікування. Існує кілька методів фармакотерапії, які, ймовірно, доведеться відкорегувати, коли буде розпочато супутню специфічну терапію із приводу COVID-19. Ці методи лікування зазвичай ініціюють під час госпіталізації, потенційні медикаментозні взаємодії наведено в таблиці 3.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті  
[www.escardio.org](http://www.escardio.org)