

ОБЗОРЫ

DOI 10.52727/2078-256X-2021-3-97-105

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В СОЧЕТАНИИ
С ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ SARS-CoV-2: ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

О.И. Гущина, Н.Г. Ложкина

*ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
630091, Россия, Новосибирск, Красный просп., 52*

В условиях пандемии особую группу составляют пациенты с сердечно-сосудистой патологией. Сердечно-сосудистые заболевания в значительной степени связаны с ростом смертности и повышенным риском осложнений у лиц, пораженных вирусом SARS-CoV-2. Это определяет важность стратификации риска, выбора оптимальной персонализированной терапии и изучения отдаленного прогноза инфаркта миокарда на фоне инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Несмотря на стремительно растущее внимание к данному вопросу, механизмы взаимосвязи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и COVID-19 не полностью ясны. Нами выполнен систематический обзор с целью обобщить важные аспекты COVID-19 для кардиологов. Авторами обсуждаются как хорошо изученные факторы инфекционного процесса, приводящие к острому повреждению миокарда и декомпенсации имеющихся хронических кардиологических заболеваний, так и новые, фундаментальные, определяющие прогноз и лечение. Использованы сведения по теме из публикаций на основе баз данных PubMed, Google Scholar и eLibrary.ru. Работа проведена при поддержке компании Пфайзер.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сердечно-сосудистые заболевания, новая коронавирусная инфекция, инфекция SARS-CoV-2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Ложкина Н.Г., e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Для цитирования: Гущина О.И., Ложкина Н.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в сочетании с вирусной инфекцией SARS-CoV-2: течение и прогноз. *Атеросклероз*. 2021; 17 (3): 97–105. doi: 10.52727/2078-256X-2021-3-97-105

CARDIOVASCULAR DISEASES IN COMBINATION
WITH SARS-CoV-2 VIRAL INFECTION: COURSE AND FORECAST

O.I. Gushchina, N.G. Lozhkina

*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Russia, Novosibirsk, Krasny av., 52*

In a pandemic, a special group is made up of patients with cardiovascular pathology. Cardiovascular diseases are largely associated with an increase in mortality and an increased risk of complications in patients infected with the SARS-CoV-2 virus. This determines the importance of risk stratification, the choice of optimal personalized therapy and the study of the long-term prognosis of myocardial infarction against the background of infection caused by SARS-CoV-2. Despite the rapidly growing attention to this issue, the mechanisms of the relationship between cardiovascular disease and COVID-19 are not completely clear. We conducted a systematic review to summarize important aspects of COVID-19 for cardiologists. The authors discuss both well-studied factors of the infectious process leading to acute myocardial damage and decompensation of existing chronic cardiac diseases, and new, fundamental, determining prognosis and treatment. Information on the topic was used from publications based on the PubMed, Google Scholar and eLibrary.ru databases. This work was carried out within the framework of a research grant № 67573613 of Pfizer.

Keywords: cardiovascular diseases, myocardial infarction, coronavirus infection, SARS-CoV-2 infection.

Conflict of interest: The authors declares no conflict of interest.

Correspondence: Lozhkina N.G., e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Citation: Gushchina O.I., Lozhkina N.G. Cardiovascular diseases in combination with SARS-CoV-2 viral infection: course and forecast. *Atherosclerosis*. 2021; 17 (3): 97–105. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-3-97-105

Во всем мире по состоянию на 5 марта 2021 г., в ВОЗ зарегистрировано 153 954 491 подтвержденный случай COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) [1]. Несмотря на всеобщее внимание, уделяемое вызывающему данное заболевание вирусу SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), механизмы связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и COVID-19 не до конца изучены. В крупном отчете из Китая за 2019 г. обобщены характеристики 72 314 клинических случаев COVID-19 и их исходы. Из 44 415 подтвержденных случаев 6168 (13,8 %) имели тяжелое течение заболевания; общая летальность составила 2,3 %, в то время как у пациентов, страдающих также ССЗ, — 10,5 % [2].

W. Guan et al. показали, что у пятой части пациентов (23,7 %) ранее диагностированы сопутствующие расстройства (например, гипертоническая болезнь и сахарный диабет), и это было связано с плохим исходом [3]. По данным D. Wang et al. [4], среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 гипертонию имели 58 %, аритмию — 44 %, прочие заболевания сердца — 25 %. При исследовании умерших пациентов из Уханя у 60 % отмечались аритмии, почти у 45 % — острая сердечная недостаточность [5]. По данным T. Chen et al. [6], у умерших пациентов артериальная гипертензия встречалась в 48 % случаев, тогда как у выздоровевших — в 24 %, ССЗ — соответственно в 14 и 4 % случаев. При анализе историй болезни 3200 пациентов, умерших в Италии от COVID-19, наиболее частой сопутствующей патологией являлась гипертония (73,8 %), ишемическая болезнь сердца (ИБС) встречалась в 30,1 % случаев, фибрилляция и трепетание предсердий — в 22 %. Острая сердечная недостаточность наблюдалась у 10,4 % пациентов [7].

В серии случаев из 138 последовательно госпитализированных пациентов с COVID-19 26,1 % человек потребовалось лечение в отделении интенсивной терапии из-за осложнений, включая острый респираторный дистресс-синдром (61,1 %), аритмию (44,4 %), шок (30,6 %) и острую сердечную недостаточность (22,0 %), что определялось ростом уровня сердечных биомаркеров в сыворотке крови или новыми аномальными данными ЭКГ и эхокардиографии. Пациенты, которым требовалась помощь в отделении интенсивной терапии, были старше и имели сопутствующие заболевания, включая гипертонию (58,3 %), диабет (22,2 %), цереброваскулярные (16,7 %) и сердечно-сосудистые заболевания (25,0 %). Кроме того, общая смертность в этом исследовании составила 4,3 %, что согласуется с предыдущими данными.

В клинике при Ульмском университете проведен метаанализ исследований с использованием баз PubMed, Embase и Web of Science, в которых сообщалось о смертности пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ), поступивших до пандемии COVID-19 и во время нее. Дополнительно оценивали время задержки на догоспитальном и внутрибольничном лечении. Всего были оценены исходы 50 123 пациентов из 10 исследований. Несмотря на значительное снижение общей частоты госпитализаций пациентов с ИМпСТ во время пандемии COVID-19 (коэффициент заболеваемости 0,789, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,730–0,852, I² (критерий неоднородности исследований) 77 %, $p < 0,01$), не было значительной разницы в госпитальной смертности (отношение шансов 1,178, 95 % ДИ 0,926–1,498, I² 57 %, $p = 0,01$) по сравнению с пациентами с ИМпСТ, госпитализированными до пандемии. Время от появления симптомов до первого медицинского контакта было одинаковым (средняя разница (MD) 33,4 мин, 95 % ДИ 10,2–77,1, I² 88 %, $p < 0,01$), в то время как время от двери до баллона возросло (MD 7,3 мин, 95 % ДИ 3,0–11,7, I² 95 %, $p < 0,01$). Значительное сокращение госпитализации пациентов с ИМпСТ не было связано со выраженным увеличением госпитальной летальности. Причины снижения уровня заболеваемости остаются спекулятивными. Однако проанализированные данные показывают, что неотложная и своевременная медицинская помощь этим пациентам сохранялась во время пандемии в большинстве стран. Долгосрочные данные о смертности еще предстоит определить. Выявляемая значительная частота скрытой инфекции SARS-CoV-2 в исследуемой когорте позволяет предположить, что вирус может спровоцировать ИМ, это требует дальнейшего изучения [8].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ COVID-19 И ЕЕ СВЯЗЬ С ССЗ

SARS-CoV-2 представляет собой РНК-содержащий вирус и является седьмым коронавирусом в семействе, поражающим человека. Мы только начинаем понимать динамику инфекционности и трансмиссивности SARS-CoV-2. COVID-19 — заболевание, патофизиология которого отличается от патофизиологии гриппа, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), не связанных с COVID-19, и других коронавирусных инфекций. Хотя острые респираторные проявления являются наиболее частым признаком тяжелой формы COVID-19, многие нереспираторные эффекты были за-

регистрированы в острой фазе заболевания, а все больше данных указывает на долгосрочные осложнения (пост-COVID-синдром или длительный COVID) [9, 10]. Такая сложная клиническая картина свидетельствует о том, что SARS-CoV-2 вызывает широкомасштабные иммуновоспалительные и метаболические нарушения. Понимание патофизиологии COVID-19, включая реакцию хозяина на SARS-CoV-2, будет ключом к разработке индивидуальных стратегий ведения пациентов.

Спектр поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 обширен и включает миокардит, острые нарушения коронарного кровообращения, нарушения ритма, сердечную недостаточность и кардиогенный шок. Гипертония, диабет 2 типа и ожирение являются сопутствующими заболеваниями, которые связаны с риском осложнений и смертности от COVID-19 [11]. SARS-CoV-2 использует клеточный рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), который играет решающую роль в поражении сердечно-сосудистой и иммунной систем [12]. Гликопротеин вирусного шипа (S) опосредует проникновение вируса путем связывания с АПФ2 на поверхности эпителиальных клеток, процесс поддерживается трансмембранной протеазой TMPRSS2 [13]. Следует отметить, что предполагается участие и других рецепторов (например, нейропилина 1), действующих как кофакторы для проникновения в клетки SARS-CoV-2 [14]. Хотя он в первую очередь нацелен на эпителиальные клетки легких, иные ткани также могут быть инфицированы с активной репликацией и производством *de novo* вирусных частиц, что может объяснять полиорганное поражение.

Другим механизмом поражения при COVID-19 является производство избыточного количества провоспалительных цитокинов, что также коррелирует с тяжестью состояния и может происходить двумя путями: при прямом узнавании вируса и через посредничество связанных с повреждением молекулярных паттернов, высвобождаемых из поврежденных SARS-CoV-2 эпителиальных клеток (например, предварительно сформированные цитокины, амфотерин или АТФ) [15, 16].

Существуют разногласия относительно роли так называемого «цитокинового шторма» в патофизиологии COVID-19. Хотя повышенный системный цитокиновый ответ при COVID-19 не вызывает сомнений, исследования показывают, что системное воспаление во время COVID-19 менее устойчиво, чем в других условиях [17]. Сообщения о тканеспецифической активации и секреции цитокинов у пациентов с COVID-19 являются единичными и в основ-

ном сосредоточены на легких. Цитокиновые ответы не исследовались в каких-либо других органах, что является серьезным ограничением, учитывая, что АПФ2 активно экспрессируется в почках и сердце [18]. На настоящий момент нет достоверных данных о связи повышенного цитокинового ответа и тяжелого прогноза или смертности от COVID-19. Необходимость осторожности суждений подчеркивается отсутствием сообщений об органоспецифических характеристиках цитокинов, вклад которых в инфекционный процесс может быть весьма весомым.

Еще одним весомым вкладом в формирование поражения сердечно-сосудистой системы и в дестабилизацию уже имеющейся кардиоваскулярной патологии вносит метаболический дисбаланс. В ряде исследований у пациентов с COVID-19 выраженность гликемии и диабет независимо предсказывали заболеваемость и смертность [19]. АПФ2 экспрессируется в ключевых метаболически активных тканях, включая щитовидную железу, β -клетки поджелудочной железы, семенники, яичники, надпочечники и гипофиз [20]. Проникновение SARS-CoV-2 в β -клетки поджелудочной железы способствует гликемической дерегуляции, предполагается, что коронавирус-зависимая дисфункция β -клеток также может возникать у пациентов без ранее существовавшего диабета. Гликемический контроль влияет на исходы у пациентов с COVID-19 и диабетом. Так, в ретроспективном исследовании 952 пациентов с сахарным диабетом 2 типа тяжесть и смертность от COVID-19 были связаны с контролем уровня глюкозы: смертность пациентов с хорошо контролируемой гликемией (вариабельность в пределах 3,9–10,0 ммоль/л) была меньше, чем больных с высокой вариабельностью гликемии ($>10,0$ ммоль/л) [21].

Гипергликемия и недостаточный гликемический контроль могут быть связаны с повышенным окислительным стрессом и гипервоспалением, потенциально способствуя повреждению эндотелия [22]. Кроме того, COVID-19 часто связан с гипокалиемией, которая, как известно, влияет на контроль глюкозы при диабете. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) высокоактивна у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [23]. Хотя эффект терапевтической блокады РААС (ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина) не ясен, имеющиеся данные не поддерживают отмену назначенных ранее блокаторов РААС. Ангиотензин II может способствовать гипервоспалению за счет индукции ИЛ-6 в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов через рецептор ангиотензина II типа [24]. Более того, повышая концентрацию альдостерона, анги-

отензин II вызывает сужение сосудов и реабсорбцию воды. Экзогенный ангиотензин II, одобренный в США и ЕС для использования у пациентов с COVID-19, конкурирует с SARS-CoV-2 за связывание с рецептором АПФ2; занимая последний, препарат способствует подавлению АПФ2 с последующей лизосомной деградацией фермента [25]. Еще одним предполагаемым следствием ингибирования АПФ2 после инфекции SARS-CoV-2 является дисбаланс между осью «рецептор АПФ2 – рецептор ангиотензина II» и «АПФ2 – ангиотензин (1–7)» (ось тас-рецептора), потенциально способствующий локальным провоспалительным и протромботическим процессам [26].

Новые данные демонстрируют тесную связь эндокринных и метаболических дисфункций с клиническими исходами COVID-19. Учитывая, что связывание SARS-CoV-2 с рецептором АПФ2 и активация РААС очевидны у пациентов с тяжелой формой COVID-19, следует изучить модуляцию костимулирующих молекул (например, ингибирование TMPRSS2).

Обзор текущих данных об иммуновоспалительных реакциях, вызванных SARS-CoV-2, и последующих органных последствиях позволяет сделать несколько выводов. Во-первых, очевидно, что SARS-CoV-2 после заражения верхних дыхательных путей способен впоследствии распространяться на нижние дыхательные пути. Такая двойственность, сопровождаемая возможностью передачи нового коронавируса в инкубационный период, является его эволюционным преимуществом и уникальной особенностью. Во-вторых, по-видимому, преобладает поражение эндотелия и эпителия, а не поражение альвеол: нарушение альвеолярного эпителиально-эндотелиального барьера играет центральную роль в развитии тяжелой пневмонии и ОРДС. По сравнению с гриппом и атипичной пневмонией, у COVID-19 чаще встречаются полиорганные поражения и тромбоэмболические явления [27, 28], означая, что SARS-CoV-2 является эндотелиофильным вирусом. В-третьих, воспалительная реакция нетипична: хотя у пациентов с COVID-19 наблюдается повышенный уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов в течение более длительного периода времени, чем у больных гриппом [29], их концентрации, по-видимому, значительно меньше, чем у лиц, не страдающих COVID-инфекцией и ОРДС [30]. Характеристики воспаления, наблюдаемые до сих пор у пациентов с COVID-19, предполагают, что либо системный цитокиновый компонент не является решающим фактором тяжести COVID-19, либо заболевание имеет свои собственные уникальные последствия – плохо

изученные, но пагубные. В-четвертых, дезадаптивный ответ хозяина не способен бороться с вирусом: существует заметная связь между высокими вирусными нагрузками (местными и системными), фенотипом и величиной дерегулируемого ответа хозяина, позволяя предположить, что плохой контроль вируса SARS-CoV-2 со стороны иммунитета приводит к тяжелой форме COVID-19.

Концепция вирусного легочного васкулита согласуется с часто наблюдаемой неэффективностью простой искусственной вентиляции легких у пациентов с COVID-19. Как правило, существенное несоответствие вентиляции и перфузии при COVID-19 является следствием шунтирования справа налево из-за воспаленных гиперперфузированных легких и недостаточности гипоксической вазоконстрикции. Данный сценарий может вызвать порочный круг, который начинается с гипоксии и увеличения дыхательного усилия и потребления кислорода. Если пациент с тяжелой формой COVID-19 не может удовлетворить свою потребность в кислороде путем физиологической адаптации сердечного выброса и содержания кислорода, результат будет фатальным. Эта концепция может помочь объяснить, почему пожилые пациенты и больные с ожирением со сниженной емкостью легких, а также лица с сопутствующими ССЗ имеют самый высокий риск неблагоприятных исходов.

Гипоксемия, вызванная поражением легких, стресс-индуцированный выброс в кровь катехоламинов, закономерно возникающий в ответ на вирусную нагрузку, сопровождаются гиперпродукцией свободных радикалов кислорода, накоплением в крови лактата и других метаболитов, негативно влияющих на функцию сердца, приводя к вазоспазму, нарушению перфузии миокарда, а также жизнеугрожающим аритмиям и внезапной сердечной смерти [31]. Причины развития аритмий при COVID-19 не до конца ясны и могут быть обусловлены нарушениями метаболизма, гипоксией, нейрогормональными или воспалительными изменениями в условиях вирусной инфекции у пациентов как с наличием, так и с отсутствием ССЗ. Возможный механизм – гипокалиемия, генез которой связывают с потенциальным воздействием вируса на РААС.

G. Tavazzi et al. опубликовали уникальный клинический случай, который демонстрирует, что COVID-19 может локализоваться в тканях сердца, приводя к не ишемическим повреждением миокарда [32]. Выявление причин острого повреждения миокарда может способствовать объяснению развития различных форм тяжелой

инфекции SARS-CoV-2 и планированию лечения в зависимости от типа повреждения миокарда. Отек стромы миокарда и стенок сосудов, а также атрофия волокон сердечной мышцы были продемонстрированы как патологические признаки инфекции SARS-CoV-2 в сердце. Эти структурно-морфологические изменения обуславливают тяжесть протекания новой коронавирусной инфекции у ряда лиц. Однако еще одним из ключевых аспектов патогенеза является гемостаз. Согласно результатам ряда исследований пациенты с тяжелой пневмонией имеют склонность к тромбоцитопении, а значит, к высокому риску кровотечений. По результатам метаанализа девяти исследований, включившего данные 1779 пациентов с COVID-19, обнаружено значимое снижение числа тромбоцитов у пациентов с тяжелым течением вирусной инфекции по сравнению с остальными формами. Тромбоцитопения, механизм развития которой в данном случае представляется мультифакторным, сопровождается развитием тяжелой органной дисфункции, выраженных нарушений гемопоэза, сосудистой коагулопатии, часто приводящей к синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания. От 21 до 69 % тяжелобольных пациентов с COVID-19 имели венозную тромбоэмболию [33, 34]. Кроме того, COVID-19 имеет более высокую распространенность тромбоза, чем грипп и иные респираторные инфекции [35].

Имеющиеся данные предполагают связь между нарушением свертывания крови, тяжестью легочной недостаточности и смертностью [36]. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 часто наблюдаются признаки гиперкоагуляции: увеличение (в 3–40 раз) концентрации циркулирующего D-димера, фибриногена, повышение протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени, тромбоцитопения [37]. Содержание D-димера значительно больше у пациентов с тяжелой формой COVID-19, чем у больных в общей группе [38] и лиц с тяжелой пневмонией, не связанной с COVID-19 [39]. Ретроспективный анализ 449 клинических случаев тяжелого течения COVID-19 показал, что в подгруппах пациентов с коагулопатией или со значимым повышением уровня D-димера (более чем в 6 раз по сравнению с референтными значениями) введение в профилактической дозе низкомолекулярного гепарина в течение более 7 дней уменьшало 28-дневную летальность.

Хотя точный патомеханизм гиперкоагуляции при COVID-19 остается неясным, вполне вероятно, что его ключевыми факторами являются прямое повреждение эндотелия и последую-

щее воспаление (опосредованное цитокинами, активными формами кислорода и реагентами острой фазы). Существуют данные, что SARS-CoV-2 может инфицировать эндотелиальные клетки сосудов [40], но другие исследования не обнаружили никаких доказательств наличия в них вируса [41]. Представление о тромбозах в русле легочного кровообращения, вызванных повреждением эндотелия, подтверждается тем фактом, что деструкция альвеол при COVID-19 часто сопровождается тромботической микроангиопатией [42]. Эндотелиопатия, связанная с COVID-19, с диффузным микроциркуляторным повреждением в легких, по-видимому, является центральным признаком тяжелого фенотипа заболевания. В дальнейшем исследователи все чаще стали называть это заболевание, связанное с эндотелиопатией, эндотелиитом, после того как этот термин впервые был использован Z. Varga et al. [43].

Описания той же или аналогичной патологии мелких сосудов при COVID-19 вышеупомянутыми авторами и другими исследователями включали следующие термины: ангиоцентрическое лимфоцитарное воспаление, моноклеарное и нейтрофильное воспаление микрососудов, лимфоцитарный эндотелиит, тромботическая микроангиопатия, цитоплазматическая вакуолизация и (легочный) капиллярит. Эти результаты эндотелиопатии также называются внутрисосудистой, эссенциальной и легочной патологией, описывая разные варианты одного и того же феномена: дисфункционального перекрестного обмена между лейкоцитами и эндотелиальными клетками, который проявляется как сосудистая иммунопатология, преимущественно ограниченная легкими и усугубляющая гипоксемию [44]. Важно отметить, что коагулопатия и эндотелиальное повреждение не являются уникальными для COVID-19, а обычны для ОРДС в целом.

Эндотелиит может быть частично ответственным за рефрактерный ОРДС, связанный с COVID-19, с нарушенным, гиперперфузированным внутрилегочным кровотоком и потерей гипоксической вазоконстрикции с повреждением альвеол, проявляющимся отеком, кровотечением и внутриальвеолярным выпадением фибрина в наиболее тяжелых случаях [45]. Соответственно, несколько исследований подтверждают предположение о том, что сочетание дисфункции легочных сосудов, о чем свидетельствует снижение комплаентности дыхательной системы, и тромбоза, на что указывает увеличение концентрации D-димера, представляет собой наихудший сценарий, связанный с существенным повышением риска смерти у пациентов с COVID-19 и ОРДС [46].

Инфекция SARS-CoV-2 не ограничивается легкими; сосудистые нарушения носят системный характер и характеризуются застоем, нарушением эндотелиального барьера и увеличением проницаемости, нарушениями клеточных мембран, воспалением, локализованным в эндотелии, и активным протромботическим состоянием эндотелиальных клеток с внутриклеточными вирусными частицами в качестве вероятного причинного фактора. Генерализованный эндотелиит является общим признаком тяжелого инфекционного заболевания, которое характерно для вирусного сепсиса и шока [47]. Эти нарушения в основном связаны с аномальным метаболизмом оксида азота и повышением выработки активных форм кислорода, при этом окислительный стресс дополнительно усугубляется снижением уровня антиоксидантов в клетках эндотелия. Более того, связанные с эндотелием нижестоящие эффекторные программы приводят к активации протеаз, воздействию молекул адгезии и индукции тканевого фактора свертывания.

Примечательно, что COVID-19 имеет множественные внелегочные клинические проявления, которые, вероятно, связаны с широко распространенной сосудистой патологией. Некоторые из этих проявлений являются общими для всех критических состояний (например, дисфункция почек) или напоминают осложнения других вирусных пневмоний (например, неврологические последствия), а также часто наблюдаются у пациентов в других критических состояниях. Так S.E. Gill et al. показали, что 71,4 % умерших пациентов отвечали критериям диссеминированного внутрисосудистого свертывания [48], развившегося на фоне COVID-19.

Миокардиальное повреждение, определяемое по повышению содержания кардиоспецифических ферментов, может развиваться вследствие как ишемии, так и неишемического процесса, включая миокардит. Положительный тест на тропонин описан у значительной части пациентов с COVID-19, причем степень увеличения содержания белка была различной у выживших и впоследствии умерших. Повышение уровня тропонина является неблагоприятным прогностическим признаком, в том числе — на отдаленном этапе. Этот феномен может быть следствием воспалительного (миокардитоподобного) или ишемического повреждения миокарда, в том числе развития истинного острого коронарного синдрома.

В метаанализе из четырех исследований, включавшем 341 пациента, среди которых тяжелое течение наблюдалось у 36 % (123 больных), уровень тропонина I был выше у лиц с тяже-

лым течением болезни (стандартизованная МД 25,6 нг/л, 95 % ДИ 6,8–44,5 нг/л). Интересно также, что содержание фермента у выживших не изменялось, в то время как у умерших наблюдался его рост в геометрической прогрессии, значительное повышение концентрации тропонина I наблюдалось за неделю до наступления летального исхода [49].

По данным D. Qing et al., у 112 больных COVID-19, средний возраст которых составил 65 лет, в 12,5% случаев присутствовала клиника миокардита. На момент поступления у большинства пациентов содержание сердечного тропонина I было в нормальном диапазоне, а его повышение во время стационарного лечения наблюдалось у 37,5 %. Лишь у 8,9 % (10 человек) выявлялись признаки поражения миокарда по данным инструментальных методов. Из них 6 были исключены из исследования, так как снижение сердечной функции могло быть связано с существовавшей ранее хронической сердечной недостаточностью, вызванной ИБС и гипертрофической кардиомиопатией; у одного пациента данные признаки объяснялись течением острого ИМ, развившегося на 4-й день госпитализации. Гидроперикард ($6,2 \pm 1,1$ мм) и легочная гипертензия наблюдались у 22 и 15 пациентов соответственно и объяснялись вовлечением сердца в системный патологический процесс и тяжелым поражением легких. Хотя в данном исследовании не использовались биопсия и магнитно-резонансная томография (МРТ) для подтверждения миокардита, по данным ЭКГ и эхокардиографии у большинства пациентов не было отмечено миокардиальной дисфункции, что в большей степени говорит в пользу вторичного вовлечения сердца в случае развития полиорганной недостаточности, нежели о прямом повреждении миокарда SARS-CoV-2 [50].

Данные об отсроченных последствиях повреждения миокарда в остром периоде COVID-19 изучены мало. Возможности современных МР-томографов позволяют оценивать мельчайшие нюансы повреждения миокарда, выявляя фиброз, отек, воспаление и ишемию. В работе [51] описана МРТ-картина миокарда у 148 пациентов, которые перенесли COVID-19 тяжелого течения, потребовавшего госпитализации (32 % из них находились на искусственной вентиляции легких). У всех включенных в исследование лиц в остром периоде заболевания отмечалось повышение уровня тропонина в крови. Медиана времени от подтверждения диагноза до проведения МРТ составила 69 дней. МРТ сердца проводилось по стандартному протоколу, а также по протоколам T1 и T2, оценивалось отсроченное контрастирование гадолинием. Для

верификации ишемии миокарда у 76 человек выполнен тест с АТФ. Для стандартизации результатов протоколов Т1 и Т2 во всех четырех клиниках использовался один и тот же протокол. Средний возраст включенных пациентов составил 64 года. Нормальная фракция выброса левого желудочка определялась у 89 % обследованных. Признаки повреждения миокарда выявлялись у 54 % пациентов: фиброз, аналогичный развивающемуся после миокардита, — в 26 % случаев, признаки перенесенного инфаркта миокарда и/или ишемия миокарда — в 22 %, оба типа поражений — в 6 %. Миокардитоподобные изменения были достаточно небольшими по объему, ограничивались в 88 % случаев тремя сегментами или менее, не ассоциировались со снижением фракции выброса левого желудочка. Около 30 % пациентов с фиброзом, аналогичным постмиокардитическому, имели признаки активного миокардита. Постинфарктный кардиосклероз обнаружен у 19 % больных, ишемия миокарда была индуцирована у 26 %; анамнез ИБС был лишь у трети пациентов данной подгруппы. Признаков диффузного фиброза или отека миокарда не было. Отсутствие исходных данных МРТ не позволяет достоверно судить о том, в какой степени перенесенный COVID-19 является истинной причиной выявленных изменений. Однако становится понятно, что ишемическое повреждение миокарда может быть преобладающим при COVID-19, что определяет доминирующее направление поиска адекватных профилактических мероприятий.

ПЕРСПЕКТИВЫ НА БУДУЩЕЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы еще только вступаем в эпоху борьбы с последствиями пандемии. Проявления COVID-19 и пост-ковидного синдрома (PASC, post-acute sequelae of SARS-CoV-2) весьма вариabельны, что затрудняет разработку универсального подхода к реабилитации таких пациентов. Продолжается этап накопления данных, которые позволили бы оптимизировать их ведение. Велика значимость долгосрочного наблюдения, и нам еще предстоит оценить последствия пандемии для здоровья человеческой популяции. Информация о COVID-19 обновляется каждый час. Количество подтвержденных случаев заболевания продолжает увеличиваться. Текущая коронавирусная инфекция напоминает нам о необходимости быть готовыми к новым условиям, в которых возросла значимость международного сотрудничества. В частности, учитывая высокую частоту сердечно-сосудистых проявлений COVID-19, мы должны активно собирать

информацию и оперативно делиться ею. В настоящее время нет специфического лечения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, однако новые методы лечения и профилактики COVID-19 изучаются во многих продолжающихся исследованиях. Эти методы лечения и текущие научные исследования улучшат и обновят наше понимание COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report — 47. <https://web.archive.org/web/20200308150245/https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200307-sitrep-47-covid-19.pdf> (accessed April 21, 2020).
2. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020; 323 (13): 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
3. Guan W., Ni Z., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* doi: 10.1056/NEJMoa2002032
4. Wang D., Hu B., Hu C. 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
5. Du Y., Tu L., Zhu P. et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020; 201 (11): 1372–1379. doi: 10.1164/rccm.202003-0543OC
6. Chen T. Wu D., Chen H. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *Br. Med. J.*, 2020; 1091 (March): m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091 Li B
7. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on March 20th, 2020 https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo_eng.pdf
8. Akhtar Z., Chowdhury F., Aleem M.A. et al. Undiagnosed SARS-CoV-2 infection and outcome in patients with acute MI and no COVID-19 symptoms. *Open Heart*, 2021; 8: e001617. doi: 10.1136/openhrt-2021-001617)
9. Carfm A., Bernabei R., Landi F.; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*, 2020; 324 (6): 603–605. doi: 10.1001/jama.2020.12603
10. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382 (23): 2268–2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597
11. Leisman D.E., Ronner L., Pinotti R. et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir. Med.*, 2020; 8 (12): 1233–1244. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5

12. Rochwerf B., Parke R., Murthy S. et al. Misinformation during the coronavirus disease 2019 outbreak: how knowledge emerges from noise. *Crit. Care. Explor.*, 2020; 2 (4): e0098. doi: 10.1097/CCE.0000000000000098
13. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The microbiome and the respiratory tract. *Annu. Rev. Physiol.*, 2016; 78: 481–504. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105238
14. Wang W., Xu Y., Gao R. et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*, 2020; 323 (18): 1843–1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786
15. Wang C., Xie J., Zhao L. et al. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine*, 2020; 57: 102833. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102833
16. Totura A.L., Whitmore A., Agnihothram S. et al. Toll-like receptor 3 signaling via TRIF contributes to a protective innate immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *mBio*, 2015; 6 (3): e00638–15. doi: 10.1128/mBio.00638-15
17. Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q. et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*, 2020; 370 (6515): eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585
18. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*, 2020; 369 (6504): 718–724. doi: 10.1126/science.abc6027
19. Cugno M., Meroni P.L., Gualtierotti R. et al. Complement activation in patients with COVID-19: A novel therapeutic target. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020; 146 (1): 215–217. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.006
20. Holter J.C., Pischke S.E., de Boer E. et al. Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2020; 117 (40): 25018–25025. doi: 10.1073/pnas.2010540117
21. Bao J., Li C., Zhang K. et al. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clin. Chim. Acta*, 2020; 509: 180–194. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.009
22. Taneera J., El-Huneidi W., Hamad M. et al. Expression profile of SARS-CoV-2 host receptors in human pancreatic islets revealed upregulation of ACE2 in diabetic donors. *Biology (Basel)*, 2020; 9 (8): 215. doi: 10.3390/biology9080215
23. Pal R., Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J. Endocrinol. Invest.*, 2020; 43 (7): 1027–1031. doi: 10.1007/s40618-020-01276-8
24. Yang L., Han Y., Nilsson-Payant B.E. et al. A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids. *Cell Stem. Cell*, 2020; 27 (1): 125–136.e7. doi: 10.1016/j.stem.2020.06.015
25. Fosbøl E.L., Butt J.H., Illstergaard L. et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. *JAMA*, 2020; 324 (2): 168–177. doi: 10.1001/jama.2020.11301
26. Nielsen T.B., Pantapalangkoor P., Yan J. et al. Diabetes exacerbates infection via hyperinflammation by signaling through TLR4 and RAGE. *mBio*, 2017; 8 (4): e00818–17. doi: 10.1128/mBio.00818-17. PMID: 28830942; PMCID: PMC5565964.
27. Quinti I., Lougaris V., Milito C. et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020; 146 (1): 211–213.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.013
28. Soresina A., Moratto D., Chiarini M. et al. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2020; 31 (5): 565–569. doi: 10.1111/pai.13263
29. Montero-Escribano P., Mathas-Guiu J., Gímez-Iglesias P. et al. Anti-CD20 and COVID-19 in multiple sclerosis and related disorders: A case series of 60 patients from Madrid, Spain. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2020; 42: 102185. doi: 10.1016/j.msard.2020.102185
30. Galani I.E., Rovina N., Lampropoulou V. et al. Untuned antiviral immunity in COVID-19 revealed by temporal type I/III interferon patterns and flu comparison. *Nat. Immunol.*, 2021; 22 (1): 32–40. doi: 10.1038/s41590-020-00840-x
31. Sinha P., Calfee C.S., Chierian S. et al. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: a prospective observational study. *Lancet Respir. Med.*, 2020; 8 (12): 1209–1218. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30366-0
32. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020; 579: 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
33. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020; 181 (2): 271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
34. Tikellis C., Thomas M.C. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int. J. Pept.*, 2012; 2012: 256294–256294. doi: 10.1155/2012/256294
35. Zhang H., Penninger J.M., 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): 586–590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9
36. Jirak P., Larbig R., Shomanova Z. et al. Myocardial injury in severe COVID-19 is similar to pneumonias of other origin: results from a multicentre study. *ESC Heart Fail.*, 2021; 8 (1): 37–46. doi: 10.1002/ehf2.13136
37. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 2020; 395 (10234): 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
38. Buja L.M., Wolf D.A., Zhao B. et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc. Pathol.*, 2020; 48: 107233. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107233
39. Sadegh Beigee F., Pourabdollah Toutkaboni M., Khalili N. et al. Diffuse alveolar damage and thrombotic microangiopathy are the main histopathological findings in lung tissue biopsy samples of COVID-19

- patients. *Pathol. Res. Pract.*, 2020; 216 (10): 153228. doi: 10.1016/j.prp.2020.153228
40. Gu J., Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am. J. Pathol.*, 2007; 170: 1136–1147
 41. Schaefer I.M., Padera R.F., Solomon I.H. et al. In situ detection of SARS-CoV-2 in lungs and airways of patients with COVID-19. *Mod. Pathol.*, 2020; 33 (11): 2104–2114. doi: 10.1038/s41379-020-0595-z
 42. Su H., Yang M., Wan C. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.*, 2020; 98 (1): 219–227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003
 43. Li G., Fan Y., Lai Y. et al. Coronavirus infections and immune responses. *Med. Virol.*, 2020; 92 (4): 424–32. doi: 10.1002/jmv.25685
 44. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 383 (2): 120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432
 45. Copin M.C., Parmentier E., Duburcq T. et al. Time to consider the histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med.*, 2020; 46 (6): 1124–1126. doi: 10.1007/s00134-020-06057-8
 46. Zhang Y., Xiao M., Zhang S. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382 (17): e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575
 47. Sinha P., Calfee C.S., Cherian S. et al. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: a prospective observational study. *Lancet Respir. Med.*, 2020; 8 (12): 1209–1218. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30366-0
 48. Gill S.E., Dos Santos C.C., O’Gorman D.B. et al. Transcriptional profiling of leukocytes in critically ill COVID19 patients: implications for interferon response and coagulation. *Intensive Care Med. Exp.*, 2020; 8 (1): 75. doi: 10.1186/s40635-020-00361-9
 49. 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; 63 (3): 390–391. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001
 50. Deng Q., Hu B., Zhang Y. et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int. J. Cardiol.*, 2020; 311: 116–121. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.03.087
 51. Kotecha T., Knight D.S., Razvi Y. et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur. Heart J.*, 2021; 42 (19): 1866–1878. doi: 10.1093/eurheartj/ehab075

Сведения об авторах:

Олеся Игоревна Гущина, аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, м.т. +7923 179 6066, SPIN ID: 7709-0829, ORCID ID: 0000-0002-2181-3962, e-mail: varalenna@yandex.ru

Наталья Геннадьевна Ложкина, д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского ФГБОУ ВО НГМУ, куратор отделения для лечения больных с острым коронарным синдромом РСЦ № 1 ГКБ № 1, SPIN ID: 5320-7554, ORCID ID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Information about the authors:

Olesya I. Gushchina, postgraduate student of the Department for Intermediate Course of Internal Medicine named after prof. G.D. Zalessky FSBEI HE NGMU Ministry of Health, M.T. +7 923 179 6066, e-mail: Varalenna@yandex.ru

Natalya G. Lozhkina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department for Intermediate Course of Internal Medicine named after prof. G.D. Zalessky FSBEI HE NGMU Ministry of Health, cardiologist, curator of the department for the treatment of patients with acute coronary syndrome of the RVC No. 1, City Clinical Hospital No. 1, M.T. +7 913 947 2827, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Статья поступила 16.06.2021
Принята к печати 26.09.2021

Received 16.06.2021
Accepted 26.09.2021

