

УДК 616.9:616.1-092

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ COVID-19
НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ ЧЕЛОВЕКА****Турсунова Н.Д., Шафигулина И.С., Гребенникова И.В., Черников С.Н.**
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, e-mail: nazira.tursunova2002@gmail.com

Известно, что SARS-CoV-2 вирус связан с заметным увеличением заболеваемости и смертности во всем мире, а сердечно-сосудистые заболевания коррелируют с более высокой степенью тяжести и значительным увеличением уровня летального исхода от COVID-19. В связи с этим возникла необходимость в выявлении клинических и лабораторных предикторов у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС) при COVID-19. В исследование вошли 2 группы пациентов с установленным диагнозом COVID-19. 1 группа с новой коронавирусной инфекцией и патологией СССР – 71 пациент, медиана возраста 69 лет. 2 группа включала 31 человека без каких-либо изменений со стороны СССР, но с новой коронавирусной инфекцией, медиана возраста 40 лет. О наиболее тяжелом течении заболевания в группе пациентов с ССЗ свидетельствовали развитие дыхательной недостаточности, изменения на КТ, значительное увеличение в крови концентрации СРБ (в 3,5 раза, $p < 0,001$), мочевины (в 1,4 раза, $p < 0,05$); повышение уровня СОЭ (2,3 раза), ферритина (в 1,7 раз), D-димера (в 1,9 раз) и ЛДГ (в 1,3 раза), чем в группе сравнения. Полученные данные демонстрируют, что новая коронавирусная инфекция у больных с сопутствующими заболеваниями СССР повышает степень тяжести COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, патогенез, патология сердечно-сосудистой системы, гематологические и биохимические биомаркеры

**PATHOGENETIC ASPECTS OF COVID-19 EFFECTS
ON THE HUMAN CARDIOVASCULAR SYSTEM****Tursunova N.D., Shafigulina I.S., Grebennikova I.V., Chernikov S.N.**
Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, Voronezh, e-mail: nazira.tursunova2002@gmail.com

It is known, that SARS-CoV-2 virus is associated with a marked increase in morbidity and mortality worldwide, and cardiovascular disease is correlated with higher severity and a significant increase in the death rate from COVID-19. In this regard, it became necessary to identify clinical and laboratory predictors in patients with CVD pathology in COVID-19. The study included 2 groups of patients diagnosed with COVID-19. Group 1 with a new coronavirus infection and cardiovascular pathology – 71 patients with a median age of 69 years. Group 2 included 31 people without any changes in the cardiovascular system, but with a new coronavirus infection, median age 40 years. The most severe course of the disease was evidenced in the group with cardiovascular pathology by the development of respiratory failure, changes in CT, a significant increase in blood concentrations of CRP (3.5 times, $p < 0.001$), urea (1.4 times, $p < 0.05$); an increase in the level of ESR (2.3 times), ferritin (1.7 times), D-dimer (1.9 times) and LDH (1.3 times) than in the comparison group. The data obtained demonstrate that a new coronavirus infection in patients with CVD comorbidities increases the severity of COVID-19.

Keywords: coronavirus infection, pathogenesis, pathology of the cardiovascular system, hematologic and biochemical biomarker

Вспышка коронавирусного заболевания, также известного как COVID-19, вызванного новым вирусом SARS-CoV-2, была впервые обнаружена в Китае, 31 декабря 2019 г. За короткий промежуток времени SARS-CoV-2 распространился по всему миру. 30 января 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально объявила эпидемию COVID-19 чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение [1, с. 1]. SARS-CoV-2 – это оболочечный одноцепочечный РНК-вирус, относится к семейству Coronaviridae, род Beta Coronaviruses [2, с. 36]. Текущие эпидемиологические данные показывают, что до 80% пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, могут быть бессимптомными или иметь лишь легкие симптомы (т. е. проявлять только легкие респираторные симптомы, как при других типичных коронавирусных инфекциях), в то время как 15 и 5%

пациентов с риском развития тяжелой или даже критической формы заболевания, соответственно, с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), системного воспаления и распространенного тромбоза, особенно в легких [3, с. 846, 4, с.20]. Сложность тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), связана с непредсказуемым клиническим течением заболевания, которое может быстро развиваться, вызывая тяжелые и смертельные осложнения [4, с.20].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной преждевременной смерти и инвалидности среди людей. Показатель заболеваемости населения растет с каждым днём. Основной патогенез и прогрессирование, связанное почти со всеми ССЗ, имеют преимущественно атеросклеротическое происхождение, что приводит к развитию ишемической

болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний, венозной тромбоземболии и заболеваний периферических сосудов, впоследствии вызывая инфаркт миокарда, сердечные аритмии или инсульт [5, с. 4063]. Доказано, что у пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы (ССС) новая COVID-19 инфекция протекает тяжелее и чаще приводит к развитию ОРДС и летальному исходу [6, с.2508; 7, с.249; 8, с.1026]. Поэтому возникла необходимость установить клинические и лабораторные маркеры у пациентов с патологией ССС при COVID-19.

Цель исследования – изучить механизмы влияния и особенности течения новой коронавирусной инфекции при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Материалы и методы исследования

В исследование включен 71 пациент с установленным диагнозом COVID-19 и патологией ССС в возрасте от 50 до 86 лет (Me (IQR) 69 (63-78) лет), большинство женщины 44 (62%). Период наблюдения с марта 2020 года по октябрь 2020 года.

Группу сравнения составил 31 человек без каких-либо изменений со стороны ССС, но с новой коронавирусной инфекцией, в возрасте от 30 до 64 лет (Me (IQR) 40 (36-51) лет), в группе преобладали женщины 19 (62%).

Степень тяжести новой коронавирусной инфекции оценивали согласно «Временным методическим рекомендациям. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) МЗ РФ. Версия 8 от 03.09.2020» [9, с.20].

Всем пациентам с впервые COVID-19 выполнялись: общий анализ крови и мочи, биохимические показатели крови, коагулограмма, ПЦР РНК SARS – CoV-2, маркеры воспаления (С – реактивный белок (СРБ), ферритин), D-димер, компьютерная томография грудной клетки.

Статистическая обработка данных проводилась в программах Excel и Statistica 10.0. Непрерывные и категориальные переменные представлены как Me (LQ-UQ), где Me – медиана, (LQ-UQ) – интерквартильный разброс (IQR) (LQ – 25%, UQ – 75% квартили) и n (%) соответственно. Межгрупповые различия анализировались в зависимости от свойств распределения на основе параметрического критерия Стьюдента или непараметрического критерия Мани – Уитни при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждения

Основная группа имела следующую сопутствующую патологию ССС (табл. 1):

ИБС и кардиосклероз диагностированы у всех пациентов 71 (100%), фибрилляция предсердий – у 14 (20%), стенокардия – у 5 (7%) человек. Более чем у половины пациентов 51 (67%) отмечен высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. У 43 (61%) наблюдаемых имелся ФК 2 степени. Гипертоническая болезнь (ГБ) зарегистрирована практически у всех пациентов – 70 (99%), причем у трети больных 26 (37%) – 3 степень. Хроническая сердечная недостаточность выявлена у всех наблюдаемых.

Характеристика клинических, инструментальных и лабораторных параметров у пациентов в исследуемых группах представлена в таблице 2.

Согласно полученным данным тяжелее протекала новая COVID-19 инфекция у больных с коморбидной патологией: чаще развивалась ДН и изменения на КТ, что характеризовало течение двусторонней полисегментарной внебольничной пневмонии (табл. 2).

В общем анализе крови выявлено снижение уровня тромбоцитов и ускорение СОЭ, но без значимых различий, что, вероятно, связано с небольшой выборкой. Абсолютное число лейкоцитов было выше в группе с ССЗ, но без значимых различий. СОЭ используется в качестве маркера, указывающего на воспаление [10, с. 2]. Установлено, что СОЭ как отдельный параметр может прогнозировать тяжесть заболевания и смертность у пациентов с COVID-19 [11, с. 1305]. Как отмечают многие авторы, у пациентов с тяжелым и смертельным заболеванием значительно выше количество лейкоцитов и снижено количество тромбоцитов по сравнению с нетяжелым заболеванием и выжившими [3, с.1021; 4, с.21]. Тяжелое течение COVID-19 связано с более высокими уровнями маркеров воспаления, чем легкое, поэтому отслеживание этих маркеров может помочь в раннем выявлении или даже прогнозировании прогрессирования заболевания, особенно при сопутствующей патологии ССС.

При анализе параметров коагулограммы значимых изменений не установлено, кроме D-димера. D-димер, продукт деградации фибрина, представляет собой относительно небольшой фрагмент белка, который присутствует в крови после деградации тромбов путем фибринолиза. Повышение уровня D-димера у пациентов с COVID-19 может быть полезным для быстрого выявления пациентов с высокой степенью тяжести заболевания, легочными осложнениями и риском венозной тромбоземболии на фоне протромботического состояния [10, с. 2].

Таблица 1

Характеристика основной группы

Сопутствующая патология ССС	n (%)	Риск развития ССО	n (%)	ФК	n (%)	ГБ	n (%)	ХСН	n (%)
ИБС	71 (100)	2 степень	20 (28)	1	5 (7)	2 степень	44 (62)	1	7 (10)
Кардиосклероз	71 (100)	3 степень	18 (25)	2	43 (61)	3 степень	26 (37)	2а	61 (86)
Фибрилляция	14 (20)	4 степень	33 (42)	3	22 (31)			2б	2 (3)
Стенокардия	5 (7)			4	1 (1)			2в	1 (1)

Таблица 2

Анализ клинических, инструментальных и лабораторных параметров у пациентов с ССЗ и без

Признак	Диапазон нормальных значений	Группа с СС патологией N=71 Me (IQR)	Группа без СС патологии n=31 Me (IQR)
Дыхательная недостаточность (ДН)		0 – 6 (8%) 1 – 61 (86%) 2 – 4 (6%)	0 – 14 (45%) 1 – 17 (55%)
Объем поражения легких при КТ		минимальный или средний, КТ 1-2 – 68 (95,8%) значительный или субтотальный, КТ 3-4 – 3 (4,2%)	Минимальный КТ 1 – у 31(100%)
Общий анализ крови			
Гемоглобин, г/л	120-140	139 (133, 150)	141 (137, 152)
Лейкоциты, x10 ⁹ /л	4-9	5,4 (4,3; 8)	4,4 (3,7; 8,9)
СОЭ, мм/час	м. 0-10 ж. 2-15	18 (9;30)	8 (6; 24)
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	180-320	175 (131; 225)	198 (163; 245)
Коагулограмма			
АЧТВ, сек	20-40	26,8 (23,8; 30,7)	25,7 (24,6; 28,6)
ПВР, сек	9,0-15,0	11,9 (11,4; 12,7)	11,8 (11,4; 12,4)
МНО	1-1,25	1,02 (0,96; 1,06)	1,0 (0,96; 1,04)
Фибриноген, г/л	200-400	363,2 (296; 436)	394 (297; 492)
Тромбиновое время, сек	14-21	17,3 (16; 18,7)	17,4 (16,6; 18,8)
ПТИ, %	95-105	85,7 (77,8; 95,2)	92,9 (85,4; 96,2)
Д-димер, мкг/мл	<0,5	0,59 (0,37; 0,97)	0,3 (0,19;0,5)
Биохимические показатели крови			
Общий белок, г/л	55-80	70,2 (65,8; 75,4)	73,5 (67,6; 77,6)
Ферритин, нг/мл	30-400	399,7 (223,6; 557,9)	235,3 (24,5; 309,1)
ЛДГ, У/л	90-280	271 (206,2; 338,9)	207 (174; 255)
Мочевина, ммоль/л	2,5-8,32	6,5 (4,8; 8,1)	4,6 (4; 5,5)*
Креатинин, мкмоль/л	80-130	1,01 (0,9; 1,16)	0,89 (0,77; 1,04)
СРБ, мг/л	0-5	33,9 (11,8; 80,4)	9,6 (2,6; 39,5)*
АЛАТ, нмоль/с.л	<35	31,3 (19,6; 43,2)	21,9 (18,1; 36,1)
АСАТ, нмоль/с.л	<35	32,8 (24,8; 46,2)	28,7 (24,7; 34,9) *
Лактат, ммоль/л	<2	2,5 (2; 3,1)	2,4 (1,7; 3,1)

*p<0,05

В биохимическом анализе крови выявлено снижение общего белка и повышение ферритина, ЛДГ, креатинина, АЛАТ и лактата. Значимое повышение по сравнению с группой контроля таких показателей, как мочевины, СРБ и АЛАТ. СРБ представляет собой неспецифический белок острой фазы, индуцируемый IL-6 в печени, и является чувствительным биомаркером воспаления, инфекции и повреждения тканей. Уровень экспрессии СРБ обычно низкий, но быстро и значительно возрастает во время острых воспалительных реакций. Повышение данного белка отдельно или в сочетании с другими маркерами может свидетельствовать о бактериальных или вирусных инфекциях. При исследовании уровня СРБ у больных COVID-19 было обнаружено, что у пациентов с высоким уровнем СРБ вероятность развития тяжелого заболевания выше [12, с. 2]. Часто ряд авторов отмечает наличие выраженной гиперферритинемии [2, с.74; 3, с.847; 8, с.1025]. Одной из причин гиперферритинемии, наиболее выраженной в группе умерших больных COVID-19, может быть перегрузка железом, как гемовым, так и свободным. Поскольку известно, что при системном воспалении возникает эффект секвестрации железа в макрофагах с последующей гиперактивацией и развитием цитокинового шторма [2, с.74].

Чтобы понять последствия инфекции SARS-CoV-2 для сердечно-сосудистой системы, крайне важно изучить фундаментальные биологические механизмы, лежащие в основе проникновения вируса в клетки-хозяева, последующего иммунного ответа и повреждения органов. ACE2 – это мембранный белок, который высоко экспрессируется в сердце, легких, кишечнике и почках и выполняет множество физиологических функций. Это может способствовать повреждению органа прямым проникновением вируса в течение инфекции или вторичным ответом [6, с. 2]. Основываясь на исследованиях, проведенных на животных, SARS-CoV-2 может подавлять экспрессию ACE2, способствовать инфильтрации нейтрофилов и впоследствии ускорять повреждение легких и миокарда. Предполагается, что такое повреждение является более глубоким у пациентов с ССЗ, поскольку у них может быть более высокая экспрессия ACE2 из-за фармакологических ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и сопутствующих заболеваний. Инфекции SARS-CoV-2 также могут непосредственно приводить к вирусному миокардиту и повышению уровня маркеров

повреждения миокарда, тропонина и креатинкиназы [7, с. 2].

Иногда при новой коронавирусной инфекции может развиваться острая системная воспалительная реакция и цитокиновый шторм, что может привести к повреждению нескольких органов (в том числе и ССС), ведущему к полиорганной недостаточности. Повышение кардиометаболической потребности, связанное с системной инфекцией в сочетании с гипоксией, вызванной острым респираторным заболеванием, может ухудшить соотношение потребности миокарда в кислороде и привести к острому повреждению миокарда. Системное воспаление, а также повышенное напряжение сдвига из-за увеличения коронарного кровотока могут ускорить разрыв бляшки, что иногда приводит к острому инфаркту миокарда. Различные противовирусные препараты, кортикостероиды и другие методы лечения, направленные на лечение COVID-19, также могут оказывать пагубное воздействие на ССС [13, с. 248].

В дополнение к сердечным повреждениям у пациентов с COVID-19 была замечена гипертония, что увеличивает их смертность. Диффузный эндотелиит и повреждение сосудов, наблюдаемые у пациентов с COVID-19, могут оказывать длительное воздействие на вегетативные регуляторные механизмы, а именно на барорецепторный механизм. Вполне возможно, что повреждение сосудов и почек у пациентов с COVID-19 может привести к гипертонии у этих пациентов и к более тяжелой гипертонии, когда гипертония является предшествующим состоянием для COVID-19 [14, с. 4]. В нашем исследовании гипертоническая болезнь установлена практически у всех пациентов (99%).

Пациенты с инфекцией COVID-19 и ранее существовавшей сердечной недостаточностью чаще находятся в критическом состоянии, с повышенным уровнем использования отделений интенсивной терапии, искусственной вентиляции легких и заместительной почечной терапии. Неблагоприятные исходы более выражены у пациентов с сердечной недостаточностью в пожилом возрасте, с морбидным ожирением и сопутствующим диабетом. Важно отметить, что ранее существовавшая сердечная недостаточность представляет собой независимый фактор риска смертности во время госпитализации по поводу COVID-19 со скорректированным отношением шансов [15, с. 1219]. В нашем исследовании ХСН выявлена у всех наблюдаемых, что, несомненно, сказалось на течении новой коронавирусной инфекции. Существовавшие

ранее сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания), сердечно-сосудистые факторы риска (например, мужской пол, пожилой возраст, артериальная гипертензия, диабет) и другие сопутствующие заболевания (например, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая почечная недостаточность и рак) предрасполагают пациентов с COVID-19 к более тяжелому заболеванию и смертности [15, с. 1219].

Заключение

Таким образом, важно помнить, что сердечно-сосудистые осложнения остаются основной причиной смерти в эпоху пандемии. Пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями более восприимчивы к инфекции COVID-19 и тяжелее ее переносят, что связано с воздействием вируса на ССС систему человека.

Список литературы

1. Wang M.Y., Zhao R., Gao L.J., Gao X.F., Wang D.P., Cao J.M. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020 No. 25. Vol. 10. P. 587269. DOI:10.3389/fcimb.2020.587269.
2. Устьянцева И. М., Зинченко М. А., Гусельникова Ю. А.. SARS-Cov-2. Маркеры воспаления // *Политравма*. 2020. № 4. С. 35-43. DOI: 10.24411/1819-1495-2020-10045.
3. Christensen B., Favalaro E.J., Lippi G., Van Cott E.M. Hematology Laboratory Abnormalities in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2020 Sep 2. Vol. 46. no. 7. P. 845-849. DOI:10.1055/s-0040-1715458
4. Гребенникова И.В., Макеева А.В., Лидохова О.В., Болотских В.И., Бердников А.А., Савченко А.П., Блинова Ю.В. Показатель энтропии лейкоцитарной формулы крови при COVID-19 // *Научно-медицинский вестник Центрально-Черноземья*. 2021. № 86. С. 18-23.
5. Flora G.D., Nayak M.K. A Brief Review of Cardiovascular Diseases, Associated Risk Factors and Current Treatment Regimes. *Current pharmaceutical design*. 2019. Vol. 25. no. 38. P. 4063-4084. DOI:10.2174/1381612825666190925163827.
6. Magadam A., Kishore R. Cardiovascular Manifestations of COVID-19 Infection. *Cells*. 2020 Nov 19. Vol. 9. no. 11. P. 2508. DOI:10.3390/cells9112508
7. Talasaz A.H., Kakavand H., Van Tassel B., Aghakouchakzadeh M., Sadeghipour P., Dunn S., Geraiely B. Cardiovascular Complications of COVID-19: Pharmacotherapy Perspective. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2020 Jul 15. Vol. 35. no. 2. P. 249-259. DOI: 10.1007/s10557-020-07037-2.
8. Henry B.M., de Oliveira MHS, Benoit S., Plebani M., Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25. Vol. 58. no. 7. P. 1021-1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369. PMID: 32286245.
9. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Временные методические рекомендации. Версия № 8 (03.09.2020). 235 с. [Электронный ресурс]. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf (дата обращения: 13.01.2022).
10. Paliogiannis P., Mangoni A.A., Dettori P., Nasrallah G.K., Pintus G., Zinellu A. D-Dimer Concentrations and COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health*. 2020 Aug 4. Vol. 8. P. 432. DOI:10.3389/fpubh.2020.00432.
11. Kaya T., Nalbant A., Kılıçcioğlu G.K., Çayır K.T., Yaylacı S., Varım C. The prognostic significance of erythrocyte sedimentation rate in COVID-19. *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)*. 2021. Vol. 67. no. 9. P. 1305-1310. DOI:10.1590/1806-9282.20210618.
12. Liu F., Li L., Xu M., Wu J., Luo D., Zhu Y., Li B., Song X., Zhou X. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2020. Apr 14. Vol. 127. P. 104370. DOI:10.1016/j.jcv.2020.104370.
13. Bansal Manish. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020 Mar 25. Vol. 14. no. 3. P. 247-250. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013.
14. Abdi A., AlOtaiby S., Badarin F.A., Khraïbi A., Hamdan H., Nader M. Interaction of SARS-CoV-2 with cardiomyocytes: Insight into the underlying molecular mechanisms of cardiac injury and pharmacotherapy. *Biomed Pharmacother*. 2022 Feb. Vol. 146. P. 112518. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112518.
15. Chung M.K., Zidar D.A., Bristow M.R., Cameron S.J., Chan T, Harding C.V. 3rd, Kwon D.H., Singh T., Tilton J.C., Tsai E.J., Tucker N.R., Barnard J., Loscalzo J. COVID-19 and Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. *Circ Res*. 2021. Apr 16. Vol. 128. no. 8. P. 1214-1236. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.317997.