

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

© Степченко А.А., Гнездилова Е.С., Степченко М.А., Тригуб А.В.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Цель: оценить результаты клинических исследований, посвященных изучению патогенетических механизмов повреждения миокарда и коронарных артерий у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19).

Материалы и методы. Поиск научной информации проводили в отечественной (E-Library) и зарубежных базах данных (PubMed, Scopus, Oxford University Press, Springer, Web of Science Core Collection).

Результаты. Патология сердечно-сосудистой системы широко распространена у пациентов, переболевших коронавирусной инфекцией: начиная с артериальной и легочной гипертензии, снижения толерантности к физической нагрузке с нестабильной ЧСС и АД, развития и прогрессирования атеросклероза, тромбоангиопатии, коронарной эндотелиальной дисфункции с развитием ишемической болезни сердца, аневризматическим расширением коронарных артерий и аорты, развитием миокардита и различных аритмий и заканчивая внезапной сердечной смертью.

Патология сердечно-сосудистой системы развивается как у пациентов, перенесших тяжелое течение COVID-19, так и пациентов, проходивших лечение амбулаторно и даже у людей с отсутствием явных симптомов коронавирусной инфекции.

Заключение. Пациенты в остром периоде коронавирусной инфекции при возникновении патологии со стороны сердца и сосудов, имеют некоторое преимущество – они, как правило, находятся под наблюдением. У пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме, в дальнейшем необходимо применять классические подходы для выявления лиц с субклиническими проявлениями сердечно-сосудистой патологии (факторы сердечно-сосудистого риска, соответствующая симптоматика, повышение тропонина в острый период инфекции) и своевременного назначения терапии в соответствии с клиническими рекомендациями. Следует подчеркнуть, что любые вмешательства должны быть основаны на патофизиологических механизмах long-COVID.

Ключевые слова: Covid-19; коронавирусная инфекция; ишемическая болезнь сердца; миокардит; коронарные артерии.

Степченко Александр Александрович – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней ИНО, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-5672-9341. E-mail: therapy-fpo@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Гнездилова Евгения Сергеевна – заочный аспирант кафедры внутренних болезней Института непрерывного образования, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-7450-7048. E-mail: evgeniya_g.777@mail.ru

Степченко Марина Александровна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней №1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-7105-7501. E-mail: clemenso@yandex.ru

Тригуб Анастасия Владимировна – ассистент кафедры внутренних болезней ИНО, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-7770-428X. E-mail: anastasiavtrigub@yandex.ru

Пандемия, вызванная совсем недавно появившимся вирусом SARS-CoV-2, охватила весь мир, начиная с конца 2019г., что представляет собой серьезную проблему для здравоохранения всего мира [1].

Согласно наблюдениям, среди выписанных пациентов из стационара после перенесенного COVID-19, в течение 12 месяцев обнаруживают 66 промилей новых случаев осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Новые случаи сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения среди пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции развиваются в 3 раза чаще, чем у пациентов в популяции, не перенесших COVID-19 [2].

Еще в одном анализе, на основании регистра Швеции сделан вывод, что COVID-19 является фактором риска развития инфаркта миокарда и

инсульта, и данные острые сердечно-сосудистые осложнения в будущем могут стать клинической и социальной проблемой [3].

В исследовании Huang C. et al. (2020) выявлено, что через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 5-29% пациентов предъявляли жалобы на боли в грудной клетке, одышку или сердцебиение [4].

Следует отметить, что у людей жалобы со стороны сердечно-сосудистой и дыхательных систем могут развиваться даже на фоне малосимптомного и бессимптомного COVID-19, а не только после тяжелого и среднетяжелого течения данной инфекции. Пациенты с коронавирусной инфекцией, находятся, как правило, под наблюдением и врачи быстро меняют подходы к лечению при изменении состояния и появления симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы. Пациенты, у которых впервые выявляют

ся изменения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем после перенесенной коронавирусной инфекции, должны быть под пристальным вниманием для своевременного предотвращения сердечно-сосудистых осложнений [5].

На сегодняшний день известно, что коронавирусы — это РНК-содержащие одноцепочечные вирусы. Имеется высокая степень родства SARS-CoV-2 и SARS-CoV, вызвавшим вспышку атипичной пневмонии в 2002-2004 гг. [6]. Патогенетическое действие коронавирусов связано с взаимодействием на рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа (ACE2), но также рассматриваются альтернативные пути проникновения в клетку [7]. Для проникновения в клетку хозяина и слияния мембран клеток, вирус SARS-CoV-2 использует S-белок, мишенью которого является рецептор ACE2, являющийся многофункциональным белком и играющий главную роль в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) [8].

Несмотря на то, что основные клинические проявления COVID-19 относятся к дыхательной системе, вирус также оказывает огромное влияние на сердечно-сосудистую систему. Основная роль принадлежит поражению эндотелия, возникновению эндотелиальной дисфункции [9]. Различные нарушения функции эндотелия предрасполагают к разрыву бляшек и тромбозу в коронарных артериях и влияют на микроциркуляторное русло, что приводит к ишемии и повреждению миокарда [10].

Цель настоящего обзора оценить результаты клинических исследований, посвященных изучению патогенетических механизмов повреждения миокарда и коронарных артерий у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выполнения цели исследования был проведен поиск доступных полнотекстовых публикаций в отечественной (E-library) и зарубежных базах данных (PubMed, Scopus, Web of Science Core Collection) в период с 2020-2022 гг. Для поиска были использованы следующие ключевые слова и их комбинации: COVID-19, коронавирусная инфекция, ишемическая болезнь сердца, миокардит, коронарные артерии.

Нами просмотрено и проанализировано 1232 публикации, из которых отобрано 104 публикации, содержащие результаты исследования патогенетических механизмов патологии сердечно-сосудистой системы в результате перенесенной коронавирусной инфекции. Из

104 публикаций только 88 соответствовали цели исследования. В конечном итоге были включены 56 публикаций, а 32 источника были исключены в связи с отсутствием доступа к полной версии. Для недопущения перекрестного цитирования возникла необходимость включения в перечень источников издания, опубликованные раньше 2020 года, посвященные механизмам повреждения эндотелия и развитию сердечно-сосудистой патологии, в том числе по другим причинам и при вирусных инфекциях, и на которые имелись ссылки в изданиях исследуемого периода.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время обсуждаются различные патофизиологические механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы при COVID-19: непосредственное повреждение сосудистой стенки и эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление, аутоиммунные реакции, нарушение регуляции РААС, гиперкоагуляция с тромбообразованием в микрососудах.

В результате изучения литературных источников нами выделены следующие основные механизмы повреждения миокарда и сосудов.

Повреждение эндотелия сосудов – эндотелиальная дисфункция

Эндотелий, выстилающий интиму всех сосудов, играет огромную роль в системе гомеостаза [11]. Когда клетки эндотелия подвергаются цитопатогенному действию, вызванной инвазией вируса, в частности SARS-CoV-2, или взаимодействуют с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMP) и провоспалительными цитокинами, такими как ИЛ-6 или ФНО, они активируются. На их клеточной мембране экспрессируются молекулы адгезии, которые вызывают миграцию лейкоцитов в субэндотелиальное пространство [12].

Повреждение эндотелиоцитов обнажает базальную мембрану, активирует тромбообразование. Воспалительная активация эндотелиальных клеток приводит к нарушению Е-кадгерина, который отвечает за межклеточную адгезию, и целостности эндотелиальной барьерной функции [13]. Кроме того активация клеток эндотелия может вызвать экспрессию на их поверхности матриксных металлопротеиназ, которые дополнительно повреждают базальную мембрану эндотелия и нарушают барьерную функцию [14].

Эндотелий также вырабатывает большое количество биологически активных веществ, с чем и связаны его свойства и функции, в том числе

участие в вазоконстрикции и вазодилатации. Например, при дисфункции или нарушении эндотелия нарушается выработка оксида азота, который является сильной сосудорасширяющей и противовоспалительной сигнальной молекулой, которая играет различные роли в поддержании сосудистого гомеостаза. Оксид азота, продуцируемый эндотелиальными клетками, является важным регулятором этого баланса, поэтому эндотелиальная дисфункция как раз и определяется как снижение способности к продукции оксида азота и снижение чувствительности к оксиду азота. В конечном итоге это приводит к дисбалансу сосудистого гомеостаза, что приводит к протромботической, провоспалительной и менее податливой стенке кровеносных сосудов. Эндотелиальная дисфункция занимает центральное место во многих патофизиологических процессах, приводит к нарушению микроциркуляции, что способствует снижению перфузии органов и гипоксии тканей [15].

Прямое повреждающее действие вируса SARS-CoV-2 на клетки миокарда

Кардиомиоциты экспрессируют на своей поверхности рецепторы ACE2. В экспериментах *in vitro* было доказано, что SARS-CoV-2 может непосредственно поражать кардиомиоциты и активировать выработку аутоантител [16].

У пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболевания, уровень ACE2 исходно снижен, и после заражения SARS-CoV-2 отмечается дальнейшее снижение экспрессии ACE2. Это усугубляет дисбаланс в РААС [17].

После того как вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку, связываясь с рецептором ACE2, он теряет свою функциональность путем эндоцитоза и запуска протеолитического расщепления и процессинга [18, 19].

Повреждение миокарда в условиях системного воспаления («цитокиновый шторм»)

При гистологических исследованиях миокарда были выявлены признаки лимфоцитарной инфильтрации, особенностью поражения миокарда при COVID-19 является наличие коронарита в сочетании с лимфоцитарным поражением эндокарда и перикарда [20].

Гипоксия сердечной мышцы

В условиях недостаточной оксигенации крови, нарушаются метаболические процессы в миокарде, что способствует электрической нестабильности миокарда. Кроме того у больных с ИБС, гипоксемия усугубляет ранее имеющуюся коронарную недостаточность [21].

Дисбаланс электролитов, вызванный патологической активацией РААС

Происходит нарушение в обмене калия, что приводит к гипокалиемии, что в свою очередь приводит к нарушениям ритма сердца. В исследованиях описаны следующие механизмы возникновения аритмий в острую фазу COVID-19: некроз, апоптоз, воспалительный процесс, а также ишемия кардиомиоцитов, нарушение баланса ионов, симпатикотония, гипоксемия [22, 23].

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

Миокардит, перикардит

Развитие миокардита после перенесенной COVID-19 отмечается у 8-12% пациентов [5]. Миокардит, вызванный вирусом SARS-CoV-2, развивается преимущественно через 10-15 дней от момента появления первых проявлений COVID-19. Случаи молниеносного миокардита описаны у небольшого количества пациентов (около 7%) в условиях высокой вирусной нагрузки [24].

Но также выявлены случаи подострого постковидного миокардита. Это может быть связано с длительной персистенцией вируса в организме и длительным системным воспалением. Отсутствие в литературе описания хронических форм постковидного миокардита может говорить только о малом количестве информации по этому вопросу.

В экспериментах *in vitro* выявлена способность вируса SARS-Cov-2 оказывать непосредственно повреждающее действие на кардиомиоциты [16].

Часть исследований говорит о способности SARS-Cov-2 длительно персистировать в макрофагах [25].

Манифестация миокардита у пациентов может начинаться с жалоб на сердцебиение и дискомфорт в области сердца. В дальнейшем клинически проявляться нарушениями ритма сердца, тахикардиями, нарушениями проводимости в виде возникшей вновь блокады ножек пучка Гиса или удлинения интервала QT, прогрессирующей атриовентрикулярной блокады, а также систолической дисфункцией сердца [26, 27].

Для диагностики вирусного миокардита, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией, применяются традиционные лабораторные методы. Определение тропонинов, миокардиальной фракции креатининфосфокиназы (КФК-МВ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), С-реактивного белка (СРБ), а также анализ на

определение антител к миокарду (антикардиальные антитела). При ПЦР-диагностике миокарда может быть выделена РНК SARS-Cov-2. При ИГХ-исследовании определяется положительная экспрессия к S-белку коронавируса как в самих клетках миокарда, так и в клетках инфильтрата [28].

Традиционными инструментальными методами диагностики миокардита являются электрокардиография, эхокардиография, МРТ миокарда. При ЭКГ-исследовании и СМ ЭКГ выявляются различные нарушения ритма, включающие в себя фибрилляцию предсердий, частую наджелудочковую и желудочковую экстрасистолию. Помимо этого миокардит может проявляться нарушениями проводимости и процессов реполяризации. Кроме того на миокардит могут указывать следующие изменения на ЭКГ: низкий вольтаж, инверсия зубца Т, элевация сегмента ST без реципрокных изменений, особо значимо у пациентов не имеющих изменений со стороны коронарных артерий по данным коронароангиографии. Поражение миокарда вирусом SARS-Cov-2 может быть обнаружено и у пациентов, не имеющих характерных клинических проявлений, что особенно актуально в условиях пандемии [29].

При эхокардиографии может быть обнаружена дилатация полостей сердца, снижение глобальной систолической функции сердца, нарушение локальной сократимости, признаки нарушения диастолической функции ЛЖ. При МРТ миокарда обнаруживается диффузное или очаговое накопление гадолиния в миокарде предсердий и желудочков, увеличенное время релаксации миокарда. Биопсия миокарда остается «золотым» стандартом в диагностике миокардитов. При исследовании выявляются некроз и лизис кардиомиоцитов, а также отек интерстиция. Характерной особенностью является наличие у таких больных эндотелиита. Повреждение кардиомиоцитов, если оно не было диагностировано в период инфекционного заболевания, в дальнейшем может приводить к формированию сердечной недостаточности и началу аритмий [27].

Следует отметить, описание случаев перикардального выпота после перенесенной коронавирусной инфекции встречается в источниках за исследуемый период достаточно редко. В исследовании Puntmann et al. (2020) было показано, что перикардальный выпот >1 см на МРТ встречался у 20% пациентов, а в контрольной группе (без COVID-19) - только у 7% [30]. В работах Kotecha et al. (2021) и Moulson et al. (2021) сообщалось о 5% случаев встречаемости перикардального выпота среди пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, и,

в основном, небольшого размера [31, 32]. Из этого можно сделать вывод, что перикардит с соответствующими симптомами встречается редко.

Аритмии

В основе возникновения аритмий при инфекции COVID-19 лежат те же процессы, что и при других кардиотропных вирусных инфекциях. Это воспаление миокарда, клеточная гипоксия, преходящие метаболические и электролитные нарушения, в частности гипокалиемия, нарушение нейрогуморальной регуляции, активация симпатно-адреналовой системы. Вторым по частоте клинически значимым осложнением у госпитализированных пациентов с COVID-19 регистрируются различные аритмии [33]. Чаще всего встречающиеся нарушения ритма и проводимости при COVID-19 – фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, блокады проводящей системы [34].

Все эти проаритмогенные эффекты вирусной инфекции COVID-19 имеют колоссальное значение для пациентов с наследственными каналопатиями (синдром Бругада, синдром укороченного и удлиненного интервала QT, катехоламинергическая полиморфная ЖТ) и способны вызвать злокачественные аритмии [27].

Появление злокачественных аритмий в виде устойчивой желудочковой тахикардии или рецидивирующей фибрилляции желудочков являются маркером острого воспаления миокарда и могут потребовать более активного супрессивного лечения, особенно у пациентов, имеющих в анамнезе желудочковые аритмии [35].

Также по многочисленным данным отмечается возникновение неуточненного учащенного сердцебиения. При устойчивой тахикардии, которая сопровождается снижением систолической функции ЛЖ, помимо миокардита необходимо рассмотреть вариант развития тахиндуцированной кардиомиопатии [36].

Следует отметить, исходя из применяемых общеклинических алгоритмов, если аритмия была диагностирована в остром периоде коронавирусной инфекции, в реальной клинической практике при жалобах пациента на дискомфорт в груди, сердцебиение, одышку, следует провести диагностический поиск дебюта аритмий или рецидива аритмии.

Сердечная недостаточность

Вирус SARS-Cov-2 может вызывать декомпенсацию уже имеющейся хронической сердечной недостаточности при сердечно-сосудистых заболеваниях [37].

Остро возникшая сердечно-сосудистая недостаточность у пациентов с COVID-19 развивает-

ся, видимо, на фоне уже имеющейся систолической дисфункции сердца, либо является следствием развившейся острой ишемии миокарда, миокардита, аритмий или кардиомиопатий [38].

По некоторым данным, дисфункция левого желудочка в острой фазе болезни COVID-19 может быть обусловлена воздействием провоспалительных цитокинов при возникновении «цитокинового шторма» [39].

Легочная гипертензия, развившаяся на фоне новой коронавирусной инфекции при повреждении легких, гипоксии, либо в результате тромбоэмболии ветвей легочной артерии усиливает нагрузку на правые отделы сердца, повреждая кардиомиоциты, и как следствие вызывая дилатацию правого желудочка и развитие сердечной недостаточности [40]. Следует отметить, что декомпенсация сердечной недостаточности не всегда связана с тяжелым течением COVID-19 [27].

Острый и хронический коронарный синдром

Эндотелиальная дисфункция, нарушения гемодинамики, микроваскулярное воспаление, нарушения в системе гемостаза и повышение риска тромбообразования может привести к развитию ОКС [41].

Резко возросший при COVID-19 уровень провоспалительного цитокина интерлейкина-6 является одним из основных факторов атеротромбоза, пусковым механизмом нестабильности атеросклеротической бляшки [5], что может приводить к развитию инфаркта миокарда, что значительно повышает риск смерти. По данным некоторых авторов смертность от острого инфаркта миокарда при COVID-19 составляет 40% [39].

Кроме того, следует отметить, что в сложившихся условиях пандемии, современная медицина столкнулась с проблемой имитации клиники ОКС. Зарегистрированы случаи, когда у пациентов при COVID-19 с клиникой ОКС, подтвержденного повышением уровня биомаркеров повреждения миокарда в сочетании с изменениями на ЭКГ и данными ЭхоКГ, при эндovasкулярных вмешательствах не было обнаружено гемодинамически значимых нарушений коронарного кровотока [42].

При раннее диагностируемой хронической ишемической болезни сердца, COVID-19 может вызвать дестабилизацию уже имеющейся атеросклеротической бляшки и повысить риск ее разрыва [35]. Также на фоне новой коронавирусной инфекции у пациентов, ранее имеющих оперативные вмешательства на коронарных артериях, повышен риск тромбоза стентов и шунтов [26].

Таким образом, в отдаленном периоде необходимо применять классические подходы для

диагностики ишемической болезни сердца, в том числе безболевого ишемии миокарда (факторы сердечно-сосудистого риска, соответствующая симптоматика, повышение тропонина в острый период инфекции), с последующим изменением тактики ведения пациента.

Метаболическая кардиопатия

Известны результаты 12-летнего исследования 25 пациентов, излечившихся от инфекции SARS-Cov общего вида. Они говорят о том, что у 68% имелись нарушения липидного обмена в виде гиперлипидемии, у 60% – нарушения в метаболизме глюкозы и у 44% выявлены различные нарушения в сердечно-сосудистой системе. Механизмы, в результате которых вирусная инфекция приводит к отсроченным нарушениям метаболизма глюкозы и липидов до сих пор не известны. Учитывая схожесть SARS-Cov и SARS-Cov-2, новый коронавирус также может нарушать обмен веществ и провоцировать возникновение ССЗ в отдаленном периоде [21, 34].

Тромбоэмболические последствия

Инфекция SARS-CoV-2 в остром периоде, в том числе, в ее тяжелой форме, проявляется повышенным риском венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭ) [43].

В исследовании Patell R. et al. (2020) провели ретроспективное обсервационное когортное исследование выписанных пациентов с подтвержденным COVID-19, не получавших антикоагулянты, в которое вошли шли 163 пациента со средним временем от выписки до последнего зарегистрированного наблюдения 30 дней (межквартильный диапазон [IQR], 17-46 дней). Средняя продолжительность индексной госпитализации составила 6 дней (IQR, 3-12 дней), и 26% нуждались в интенсивной терапии. Совокупная частота тромбозов (включая артериальные и венозные осложнения) на 30-й день после выписки составила 2,5% (95% доверительный интервал [ДИ], 0,8–7,6); кумулятивная частота только венозной тромбоэмболии на 30-й день после выписки составила 0,6% (95% ДИ, 0. 1-4.6). Совокупная частота больших кровотечений за 30 дней составила 0,7% (95% ДИ, 0,1–5,1), а клинически значимых небольших кровотечений — 2,9% (95% ДИ, 1,0–9,1). Авторы пришли к выводу, что частота тромбозов и кровотечений, по-видимому, одинакова после выписки из больницы по поводу COVID-19, подчеркивая необходимость рандомизированных данных для обоснования рекомендаций по универсальной тромбопрофилактике после выписки [44]. Эти показатели сопоставимы с частотой кровотечений, которые наблюдались у пациентов с сопоставимыми

формами острых заболеваний [45, 46]. Еще в одном исследовании говорится о низкой частоте ВТЭ (<1%) в среднем через 1,5 месяца после госпитализации из-за COVID-19 [47].

Исходя из имеющихся, на сегодняшний день, данных, эндотелиальная дисфункция, тромбангиопатия с нарушением перфузии и гипоксией тканей после перенесенного COVID-19, может приводить к реальным последствиям, даже, при отсутствии больших тромбэмболических событий, а подходы к индивидуализации применения антикоагулянтов у различных групп пациентов после COVID-19, являются очень актуальными.

Ортостатические расстройства

Функционирование автономной нервной системы нарушается в результате системного сосудистого повреждения при COVID-19. Эти паттерны могут быть объяснены вегетативной нестабильностью и могут быть результатом декондиционирования, гиповолемии или иммуно- или вирус-опосредованной нейропатии. Ожидается, что в ближайшие месяцы на эти синдромы будет приходиться большая часть обращений за первичной и вторичной медицинской помощью. Клиницисты должны знать, что своевременная и правильная диагностика с тщательным лечением имеет важное значение для выздоровления [25].

Важно отметить, что некоторые из симптомов и признаков так называемого long-COVID включают симптомы синдрома постуральной тахикардии. Понимание и управление длительным течением COVID синдромом постуральной тахикардии может потребовать значительного вливания ресурсов здравоохранения и значительных дополнительных инвестиций в исследования [48].

Патология сердечно-сосудистой системы широко распространена у пациентов, переболевших коронавирусную инфекцию: начиная с артериальной и легочной гипертензии, снижения толерантности к физической нагрузке с нестабильной ЧСС и АД, развития и прогрессирования атеросклероза, тромбангиопатии, коронарной эндотелиальной дисфункцией с развитием ишемической болезни сердца, аневризматическим расширением коронарных артерий и аорты, развития миокардита и различных аритмий и заканчивая внезапной сердечной смертью.

Патология сердечно-сосудистой системы развивается как у пациентов, перенесших тяжелое течение COVID-19, так и пациентов, проходивших лечение амбулаторно и даже у людей с отсутствием явных симптомов коронавирусной инфекции. Пациенты в остром периоде ко-

ронавирусной инфекции при возникновении патологии со стороны сердца и сосудов, имеют некоторое преимущество – они, как правило, находятся под наблюдением. У пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме, в дальнейшем необходимо применять классические подходы для выявления лиц с субклиническими проявлениями сердечно-сосудистой патологии (факторы сердечно-сосудистого риска, соответствующая симптоматика, повышение тропонина в острый период инфекции) и своевременно назначения терапии в соответствии с клиническими рекомендациями. Следует подчеркнуть, что любые вмешательства должны быть основаны на патофизиологических механизмах long- COVID.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Степченко А.А. – участие в разработке дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи к публикации, создание критически важного интеллектуального содержания, готовность принять ответственность за все аспекты работы; Гнездилова Е.С. – разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных; Степченко М.А. – участие в разработке дизайна, анализ и интерпретация данных; Тригуб А.В. – участие в разработке дизайна, анализ и интерпретация данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wu Z., Mc Googan J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
2. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Humberstone B., Diamond I., Banerjee A. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;372:n693. DOI: 10.1136/bmj.n693.
3. Katsoularis I., Fonseca-Rodríguez O., Farrington P., Lindmark K., Fors Connolly A. M. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet*. 2021;398(10300):599–607. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00896-5.
4. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital:

- a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
5. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F.M., Madhur M.S., Tomaszewski M., et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1666–1687. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106.
6. Zhou P., Yang X. L., Wang X. G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H. R., Zhu Y., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
7. Kuczyńska K., Zawilska Jolanta B., Badura J., Strehl B. Wirus SARS-CoV-2: pochodzenie, budowa i cykl replikacyjny, *Farmacja Polska*. 2021;77(3): 143–149. DOI: 10.32383/farmpol/135222. (in Pol.)
8. Song W., Gui M., Wang X., Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathog*. 2018;14(8):e1007236. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007236.
9. Engelen M. M., Vandenbriele C., Balthazar T., Claeys E., Gunst J., Guler I., Jacquemin M., Janssens S., et al. Venous Thromboembolism in Patients Discharged after COVID-19 Hospitalization. *Semin Thromb Hemost*. 2021 Jun;47(4):362–371. DOI: 10.1055/s-0041-1727284.
10. Peter L., Thomas L. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *European Heart Journal*. 2020;41(32):3038–3044. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa623.
11. Aird W.C. *Endothelium*. In: Kitchens C. S., Kessler C. M., Konkle B. A., editors. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. 3rd ed. Philadelphia. PA: W.B. Saunders; 2013:33–41.
12. Rey-Gallardo A., Tomlins H., Joachim J., Rahman I., Kitscha P., Frudd K., Parsons M., Ivetic A. Sequential binding of ezrin and moesin to L-selectin regulates monocyte protrusive behaviour during transendothelial migration. *J Cell Sci*. 2018;131(13):jcs.215541. DOI: 10.1242/jcs.215541.
13. Quillard T., Araújo H.A., Franck G., Shvartz E., Sukhova G., Libby P. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion. *Eur Heart J*. 2015;36(22):1394–404. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv044.
14. Шадрина А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., Морозов А.А., Филипенко М.Л., Чанг В.Л., Кушлинский Н.Е. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матричных металлопротеиназ в норме и при патологии. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(4): 266–279 [Shadrina A.S., Plieva Y.Z., Kushlinskiy D.N., Morozov A.A., Filipenko M.L., Chang V.L., Kushlinskiy N.E. Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(4):266–279 (in Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279
15. Cyr A. R., Huckaby L. V., Shiva S. S., Zuckerbraun B. S. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020;36(2):307–321. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.009.
16. Sharma A., Garcia G. Jr., Wang Y., Plummer J.T., Morizono K., Arumugaswami V., Svendsen C.N. Human iPSC-Derived cardiomyocytes are susceptible to SARS-CoV-2 infection. *Cell Rep Med*. 2020;1(4):100052. DOI: 10.1016/j.xcrm.2020.100052.
17. Голота А.С., Камилова Т.А., Шнейдер О.В., Вologzhanin Д.А., Щербак С.Г. Патогенез начальных стадий тяжелой формы COVID-19. *Клиническая практика*. 2021;12(2):83–102. [Golota A.S., Kamilova T.A., Shneider O.V., Vologzhanin D.A., Sherbak S.G. Pathogenesis of the initial stages of severe COVID-19. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(2): 83–102. (in Russ.)]. DOI: 10.17816/clinpract71351.
18. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020;126(10):1456–1474. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
19. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T. S., Herrler G., 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.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
20. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В., Куклева А.Д., Богачева Г.А., Курилина Э.В., Калинин Д.В., Багдасарян Т.Р., и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. *Кардиология*. 2020;60(7):4–10 [Kogan E.A., Berezovskiy Yu.S., Blagova O.V., Kukleva A.D., Bogacheva G.A., Kurilina E.V., Kalinin D.V., Bagdasaryan T.R., et al. Myocarditis in Patients with COVID-19 Confirmed by Immunohistochemical. *Kardiologiya*. 2020;60(7):4–10 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.7.n1209.
21. Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Патофизиологические механизмы и нозологические формы сердечно-сосудистой патологии при COVID-19. *Кардиология*. 2020;60(8):23–26 [Serezhina E.K., Obrezan A.G. Cardiovascular Pathology in Patients With COVID-19. *Kardiologiya*. 2020;60(8):23–26. (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1215.
22. Bhatla A., Mayer M. M., Adusumalli S., Hyman M. C., Oh E., Tierney A., Moss J., Chahal A. A., et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1439–1444. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.06.016.
23. Gawalko M., Kapłon-Cieślicka A., Hohl M., Dobrev D., Linz D. COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;30:100631. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100631.
24. Chen C., Zhou Y., Wang D. W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020;45(3):230–232. DOI: 10.1007/s00059-020-04909-z.
25. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., Torocastro M., Panagopoulos D., Sutton R., Lim P.B. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and

- management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):e63–e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896.
26. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. *Пульмонология*. 2020;30(5):688–699 [Bubnova M.G., Aronov D.M. COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation. *Pulmonologiya*. 2020;30(5):688–699 (in Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699.
 27. Blagova O., Ainetdinova D.H., Lutokhina Y.A., Novosadov V.M., Rud' R.S., Zaitsev A.Y.U., Kukleva A.D., Alexandrova S.A., et al. Post-COVID myocarditis diagnosed by endomyocardial biopsy and/or magnetic resonance imaging 2–9 months after acute COVID-19. *European Heart Journal*. 2021;42:eab724.1751. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab724.1751.
 28. Благова О.В., Коган Е.А., Лутохина Ю.А., Куклева А.Д., Айнетдинова Д.Х., Новосадов В.М., Рудь Р.С., Зайцев А.Ю., и др. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов. *Кардиология*. 2021;61(6):11–27 [Blagova O.V., Kogan E.A., Lutokhina Yu.A., Kukleva A.D., Ainetdinova D.H., Novosadov V.M., Rud' R.S., Zaitsev A.Yu., et al. Sub-acute and chronic post-covid myoendocarditis: clinical presentation, role of coronavirus persistence and autoimmune mechanisms. *Kardiologiya*. 2021;61(6):11–27. (in Rus)]. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1659.
 29. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y., Cooper L.T. Jr., Chahal C.A.A. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1463–1471. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
 30. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
 31. Kotecha T., Knight D. S., Razvi Y., Kumar K., Vimalasvaran K., Thornton G., Patel R., Chacko L., 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.
 32. Puntmann V. O., Carerj M. L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J., Shchendrygina A., Escher F., et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1265–1273. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
 33. Moulson N., Petek B.J., Drezner J.A., Harmon K.G., Kliethermes S.A., Patel M.R., Baggish A.L. Outcomes Registry for Cardiac Conditions in Athletes Investigators. SARS-CoV-2 Cardiac Involvement in Young Competitive Athletes. *Circulation*. 2021Jul27;144(4):256–266. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054824.
 34. Zheng Y. Y., Ma Y. T., Zhang J. Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259–260. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5.
 35. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811–818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
 36. Шляхто Е.В., Пармон Е.В., Бернгардт Э.Р., Жабина Е.С. Особенности электрокардиографических изменений при некоронарогенных синдромах у пациентов с COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):4019 [Shlyakhto E.V., Parmon E.V., Berngardt E.R., Zhabina E.S. Features of electrocardiographic changes in non-coronarogenic syndromes in patients with COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):4019 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4019.
 37. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 38. Arentz M., Yim E., Klaff L., Lokhandwala S., Riedo F.X., Chong M., Lee M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323(16):1612–1614. DOI: 10.1001/jama.2020.4326.
 39. Li S. S., Cheng C. W., Fu C. L., Chan Y. H., Lee M. P., Chan J. W., Yiu S. F. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study. *Circulation*. 2003;108(15):1798–1803. DOI: 10.1161/01.CIR.0000094737.21775.32.
 40. Argulian E., Sud K., Vogel B., Bohra C., Garg V. P., Talebi S., Lerakis S., Narula J. Right Ventricular Dilation in Hospitalized Patients With COVID-19 Infection. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(11):2459–2461. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.05.010.
 41. Hendren N.S., Drazner M.H., Bozkurt B., Cooper L.T. Jr. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020;141(23):1903–1914. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349.
 42. Chilazi M., Duffy E.Y., Thakkar A., Michos E.D. COVID and Cardiovascular Disease: What We Know in 2021. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(7):37. DOI: 10.1007/s11883-021-00935-2.
 43. Klok F.A., Kruip M.J.H. A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M., Kaptein F.H.J., van Paassen J., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
 44. Patell R., Bogue T., Koshy A., Bindal P., Merrill M., Aird W.C., Bauer K.A., Zwicker J.I. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1342–1346. DOI: 10.1182/blood.2020007938.

44. Gibson C. M., Halaby R., Korjian S., Daaboul Y., Arbetter D. F., Yee M. K., Goldhaber S. Z., Hull R., et al. The safety and efficacy of full- versus reduced-dose betrixaban in the Acute Medically Ill VTE (Venous Thromboembolism) Prevention With Extended-Duration Betrixaban (APEX) trial. *Am Heart J*. 2017;185:93-100. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.12.004.
45. Goldhaber S.Z., Leizorovicz A., Kakkar A.K., Haas S.K., Merli G., Knabb R. M., Weitz J. I. ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2167–2177. DOI: 10.1056/NEJMoa1110899.
46. Dorward D. A., Russell C. D., Um I. H., Elshani M., Armstrong S. D., Penrice-Randal R., Millar T., Lerpiniere C.E.B., et al. Tissue-Specific Immunopathology in Fatal COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(2):192–201. DOI: 10.1164/rccm.202008-3265OC.
47. Raj S. R., Arnold A. C., Barboi A., Claydon V. E., Limberg J. K., Lucci V. M., Numan M., Peltier A., et al. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. *Clin Auton Res*. 2021;31(3):365–368. DOI: 10.1007/s10286-021-00798-2.

Поступила в редакцию 08.09.2022

Подписана в печать 23.12.2022

Для цитирования: Степченко А.А., Гнездилова Е.С., Степченко М.А., Тригуб А.В. Патогенетические механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Человек и его здоровье*. 2022;25(4):11–20. DOI: 10.21626/vestnik/2022-4/02. EDN: FCMOCE.

PATHOGENETIC MECHANISMS OF DAMAGE TO THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

© Stepchenko A.A., Gnezdilova E.S., Stepchenko M.A., Trigub A.V.

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Objective: to analyze and systematize the results of fundamental and clinical studies of recent years devoted to the study of the pathogenetic mechanisms of myocardial and coronary artery damage in patients who have undergone a new coronavirus infection (COVID-19).

Materials and methods. The search for scientific information was carried out in domestic (E-Library) and foreign databases (PubMed, Scopus, Oxford University Press, Springer, Web of Science Core Collection).

Results. It has been shown that the variety of cardiovascular system pathologies after a coronavirus infection is quite wide: heart failure, arrhythmias, sudden cardiac death, coronary heart disease, coronary microvascular dysfunction with coronary insufficiency, formation of coronary artery and aortic aneurysms, hypertension, labile heart rate and BP response to physical activity, acceleration of atherogenesis processes, venous and arterial thromboembolism.

Cardiovascular pathology can develop both in patients after severe and moderate COVID-19, and in oligosymptomatic and asymptomatic individuals. Patients with emerging cardiovascular pathology in the acute period of coronavirus infection, as a rule, are under observation and in this situation changes in therapeutic strategies occur faster. Patients with newly diagnosed cardiovascular pathology after suffering COVID-19 need special attention and timely assessment to exclude or confirm cardiovascular complications.

Conclusion. The presented data suggest that the tactics and strategy for the management of cardiovascular diseases in the post-covid period should be based on the timely and modern diagnosis of the onset or decompensation of cardiovascular pathology, competent, in accordance with current recommendations management of cardiovascular pathology with emphasis on the use of therapeutic interventions affecting the pathophysiological mechanisms of long covid.

Keywords: Covid-19; coronavirus infection; coronary heart disease; myocarditis; coronary arteries.

Stepchenko Alexander A. – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor at the Department of Internal Diseases of ICE, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5672-9341. E-mail: therapy-fpo@mail.ru (corresponding author)

Gnezdilova Evgeniya S. – Part-time Post-Graduate Student at the Department of Internal Diseases of ICE, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7450-7048. E-mail: evgeniya_g.777@mail.ru

Stepchenko Marina A. – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor at the Department of Internal Medicine No 1, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7105-7501. E-mail: clemenso@yandex.ru

Trigub Anastasia V. – Dr. Sci. (Med.), Assistant lecturer at the Department of Internal Diseases of ICE, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7770-428X. E-mail: anastasiavtrigub@yandex.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Stepchenko A.A. – participation in design development, data collection, analysis and interpretation, final approval of the manuscript for publication, creation of critical intellectual content, willingness to take responsibility for all aspects of the work; Gnezdilova E.S. - development of research design, analysis and interpretation of data; Stepchenko M.A. – participation in the development design, data analysis and interpretation; Trigub A.V. – participation in design development, data analysis and interpretation.

Received 08.09.2022

Accepted 23.12.2022

For citation: Stepchenko A.A., Gnezdilova E.S., Stepchenko M.A., Trigub A.V. Pathogenetic mechanisms of damage to the cardiovascular system in new coronavirus infection (COVID-19). *Humans and their health*. 2022;25(4):11–20. DOI: 10.21626/vestnik/2022-4/02. EDN: FCMOCE.