

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

ПАНДЕМИЯ COVID-19 И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.
УРОКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

© 2022 г. Е. В. Шляхто^{a,*}, А. О. Конради^{a,**}, Т. Л. Каронова^{a,***}, П. А. Федотов^{a,****}

^aНациональный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: e.shlyakhto@almazovcentre.ru

**E-mail: konradi@almazovcentre.ru

***E-mail: karonova_tl@almazovcentre.ru

****E-mail: fedotov_pa@almazovcentre.ru

Поступила в редакцию 11.02.2022 г.

После доработки 18.02.2022 г.

Принята к публикации 28.03.2022 г.

В статье внимание акцентируется на актуальности оценки осложнений и смертности от болезней системы кровообращения в период пандемии COVID-19. Приводятся основные варианты поражения сердечно-сосудистой системы, механизмы их развития и факторы риска. Рассматриваются отдалённые последствия перенесённой новой коронавирусной инфекции для сердца и сосудов. Кроме того, обсуждаются необходимые меры для снижения бремени заболеваний после пандемии.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, болезни системы кровообращения, миокардит, хроническая сердечная недостаточность, трансплантация сердца.

DOI: 10.31857/S0869587322070192

Связь между коронавирусной инфекцией и болезнями системы кровообращения. Роль различных факторов. Пандемия COVID-19 помимо осложнений и смертей, непосредственно связанных с инфекцией, существенно повлияла на систему оказания помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях во всём мире, привела к росту летальности от болезней системы кровообращения [1]. Столь тесная связь между инфекцией и сердечно-сосудистой патологией объясняется группой причин.

ШЛЯХТО Евгений Владимирович – академик РАН, генеральный директор НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ. КОНРАДИ Александра Олеговна – академик РАН, заместитель генерального директора по науке НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ. КАРОНОВА Татьяна Леонидовна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ. ФЕДОТОВ Пётр Алексеевич – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией высокотехнологических методов лечения сердечной недостаточности Института сердца и сосудов НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ.

На первом месте стоит непосредственное поражение сердечно-сосудистой системы вирусом, что может проявляться миокардитом, первыми проявлениями сердечной недостаточности, нарушениями ритма и другими симптомами. Нередко коронавирусная инфекция в остром периоде осложняется артериальными и венозными тромбозами, приводя к фатальным исходам, а также может дебютировать с инфаркта миокарда и инсульта, что создаёт дополнительные сложности в маршрутизации пациентов и своевременной диагностике. Кроме того, перенесённая инфекция приводит к ряду осложнений (они объединены в так называемый постковидный синдром), проявляясь в повышенной склонности к тромбозам на протяжении длительного времени, утяжелении течения предшествовавших заболеваний, в том числе артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности, развитии лёгочной гипертензии у пациентов с фиброзом лёгких. Определённую роль в поражении сердца могут играть токсичность противовирусных препаратов, в частности, влияющих на продолжительность интервала QT, что отмечалось в первую волну коронавирусной инфекции, когда эти

группы препаратов широко использовались в лечении. По данным НМИЦ им В.А. Алмазова, среди 1412 пациентов, получавших терапию гидроксихлорохином согласно версии 2 Временных методических рекомендаций Минздрава РФ по диагностике и лечению коронавирусной инфекции [2], у 14% наблюдались удлинение интервала QT до более 500 мс, или более чем на 60 мс от исходного.

Весьма существенное влияние на показатели смертности от болезней системы кровообращения эпидемия оказывает за счёт вносимых коррективов в процесс организации медицинской помощи. Это связано не только и не столько с дефицитом коек и медицинского персонала, сколько с изменением поведения самих пациентов, страхом перед инфекцией и стационарами, поздним обращением за медицинской помощью [3]. В условиях перепрофилирования многих стационаров для нужд лечения пациентов с коронавирусной инфекцией число инфарктов и инсультов в период эпидемии не увеличилось, а во многих регионах страны даже снизилось. Скорее всего, это свидетельствует о том, что пациенты с нетяжёлыми симптомами не обращались своевременно к врачу (данные Росстата и мониторинга снижения смертности от ишемической болезни сердца, проводимого Минздравом России). Подобная проблема может в отдалённом периоде привести к росту числа пациентов с хронической сердечной недостаточностью, обусловленной несвоевременной экстренной помощью или её отсутствием при острой коронарной патологии. Безусловно, высокая нагрузка на здравоохранение всех стран не могла не отразиться на доступности медицинской помощи. Сегодня эти недостатки частично преодолены благодаря телемедицинским технологиям и удалённому мониторингу. Но для внедрения подобных сервисов потребовалось время, существенные вложения, обучение персонала и пациентов.

В Российской Федерации, помимо официального регистра пациентов с новой коронавирусной инфекцией, общественными объединениями и научными центрами организованы специализированные регистры, в рамках ведения которых получены данные о распространённости сердечно-сосудистых заболеваний как сопутствующей патологии, о прогнозе лечения пациентов с коронавирусной инфекцией в зависимости от наличия того или иного заболевания сосудистой системы и осложнения. Так, уже опубликованы данные регистра АКТИВ, отчётливо продемонстрировавшие связь сердечно-сосудистой патологии и летальности от коронавирусной инфекции [4]. Они в целом совпадают с данными первого исследования в Китае, в котором болезни системы кровообращения были обозначены как ведущие факторы риска тяжёлого течения и

летального исхода COVID-19 [5]. В регистре АКТИВ было выявлено, что при наличии артериальной гипертензии соотношение шансов летального исхода составило более 3.0, а при наличии хронической сердечной недостаточности III–IV функциональных классов более 6.0 [4]. Аналогичные данные получены в регистре Российского кардиологического общества, по данным которого именно хроническая сердечная недостаточность явилась самым существенным предиктором плохого не только ближайшего, но и отдалённого прогноза [6], составив 55% среди более 100 сердечно-сосудистых осложнений коронавирусной инфекции и существенно превзойдя нарушения ритма (15.9%), острый коронарный синдром (9.9%) и миокардит (7.9%) по частоте регистрации. Более того, наблюдение за пациентами в течение 6 месяцев выявило, что наличие хронической сердечной недостаточности существенно увеличивало летальность (она превысила 10% при общей 2.4%) [7].

Патогенетические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19. В настоящее время рассматривается несколько основных механизмов повреждения миокарда при коронавирусной инфекции [1, 8]. Миокардиальной дисфункции способствует гипоксемия, особенно при развитии острого респираторного дистресс-синдрома. Помимо этого, большая роль отводится активации провоспалительных цитокинов, системному воспалению и развитию иммунного воспаления в сердечной мышце. Неизбежно развивающаяся на фоне инфекции дисфункция эндотелия вносит дополнительный вклад за счёт гиперкоагуляции и системной гипотензии. Активация симпатической нервной системы может способствовать повышению потребности миокарда в кислороде и ещё более усилить чувствительность к повреждающему воздействию гипоксии.

Однако классический вирусный миокардит развивается не так часто, как это предполагалась изначально. Анализ 353 опубликованных статей показал, что морфологически доказан только 51 случай коронавирусного миокардита [9]. При этом специфическими признаками в диагностике миокардита считаются: значительное повышение D-димера, ферритина и С-реактивного белка, высокий уровень тропонина при отсутствии других маркеров некроза миокарда и повышенный уровень NT-proBNP. Кроме того, характерно наличие глобальных и/или региональных нарушений сократительной способности миокарда, утолщение стенки левого желудочка, критерии воспаления, выявляемые с помощью магнитно-резонансной томографии и данных эндомикардиальной биопсии [10]. Сегодня многими российскими исследователями активно изучаются морфологические изменения сердца пациентов, умерших от коронавирусной инфекции. В част-

ности, в НМИЦ им. В.А. Алмазова было показано, что в большинстве случаев причиной смерти становились микротромбозы и поражение эндотелия, тогда как признаков наличия самого вируса в клетках миокарда не было выявлено даже у тех больных, у которых при жизни на основании клинико-лабораторных данных диагностировался миокардит. До сих пор патогенез поражения сердца полностью не ясен и служит предметом активного изучения.

Одним из факторов, способствующих тяжёлому течению инфекции и поражению сердца, может быть дефицит витамина D, широко распространённый во всём мире, что послужило причиной поиска взаимосвязей между уровнем обеспеченности витамином D и патологией сердечно-сосудистой системы в целом. В работе [11] впервые указано на факт снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний при нормальном уровне обеспеченности витамином D, а результаты 24 популяционных исследований, проведённых в 15 странах, продемонстрировали повышение такого риска зимой по сравнению с летним временем года [12].

Исследования в НМИЦ им. В.А. Алмазова позволили выявить увеличение в 3.79 раза риска тяжёлого течения и в 4.07 раза летального исхода при COVID-19 в условиях крайнего дефицита витамина D независимо от наличия ожирения, сахарного диабета 2 типа и заболеваний сердечно-сосудистой системы [13]. Принимая во внимание частое развитие гипокалиемического синдрома у больных COVID-19 и значимый вклад электролитных нарушений в неблагоприятный исход заболевания, нами был выполнен ряд исследований по оценке состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – сигнального пути, отвечающего в организме за регуляцию артериального давления [14]. Несмотря на наличие гипокалиемии у четверти обследованных больных, и у них, и у пациентов с нормокалиемией не выявлено активации РААС в виде повышения уровня альдостерона и/или ренина плазмы в условиях дефицита витамина D. Также не установлены значимые различия в степени поражения лёгочной ткани, показателях, характеризующих выраженность системного воспаления, тяжести COVID-19, длительности госпитализации и смертности среди пациентов с электролитными нарушениями и без них [15].

Наличие повреждения миокарда при COVID-19 вследствие гипоксии, микротромбозов, кардиотоксического действия препаратов, выраженного системного воспаления и других патогенетических факторов приводит к двум основным последствиям как в остром, так и в отдалённом периоде. Как уже было отмечено, коронавирусная инфекция может инициировать возникновение

сердечной недостаточности, а также существенно ухудшать состояние пациентов с её хронической формой. Вторым по частоте осложнением на фоне COVID-19 и после перенесённой инфекции оказывается развитие различного рода предсердных и желудочковых аритмий, в том числе повышение риска внезапной смерти [16]. В НМИЦ им. В.А. Алмазова проводится динамическое наблюдение за пациентами с острой коронавирусной инфекцией с применением многосуточного неинвазивного регистратора ЭКГ. Наблюдения на протяжении 21 дня госпитализации и 2 месяцев после выписки из стационара выявили нарушения сердечного ритма у 50% пациентов, в том числе фибрилляцию предсердий, желудочковые аритмии. В ряде случаев отмечены показания к имплантации кардиовертера и ресинхронизирующих устройств, особенно у пациентов с уже существующей хронической сердечной недостаточностью.

Помимо возникновения опасных состояний, угрожающих жизни, во время и после COVID-19 усугубляются многие хронические традиционные факторы высокого сердечно-сосудистого риска. Так, сама коронавирусная инфекция, а также многие лекарственные средства, применяемые для её лечения (стероидные гормоны, антициткиновые препараты, ингибиторы янус-киназы), способствуют росту артериального давления, а в ряде случаев – гиперлипидемии и риску сахарного диабета. Нередко после перенесённой инфекции наблюдается дестабилизация течения артериальной гипертензии, нарушения циркадного ритма регуляции артериального давления (АД), повышение потребности в антигипертензивных препаратах, рост вариабельности АД [8]. Это требует тщательного мониторинга данного показателя во время и после перенесённого заболевания. Определённую негативную роль в стабильности контроля артериального давления в масштабе популяции могло сыграть то, что в начале пандемии участие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе инфекции послужило поводом для опасений в отношении приёма препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему. Достаточно быстро, уже в мае 2020 г., как европейские, так и российские структуры здравоохранения и научные сообщества в своих рекомендациях [17, 18] отреагировали на эти опасения, опубликовав научные данные и экспертную позицию, заключающуюся в том, что отмена приёма ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента не только не необходима, но и приводит к негативным последствиям. Тем не менее отмена этих препаратов в определённый период всё-таки наблюдалась, что могло привести к временному нарушению приверженности к лечению при хронической патологии.

Коронавирусная инфекция и трансплантация сердца. После трансплантации сердца инфекционные осложнения оказываются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности. Вследствие иммуносупрессии реципиентам свойственны пролонгированный инкубационный период, атипичная симптоматика инфекций и исходно изменённые результаты лабораторно-инструментальной диагностики, затрудняющие постановку диагноза. У больных после трансплантации сердца особенности инфекции могут определяться наличием исходной лейкопении и лимфопении на фоне иммуносупрессивной терапии, что предотвращает избыточный ответ на инфекцию лимфоцитов и экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-3, IL-4, IFN- γ , TNF- α). Кроме этого, глюкокортикостероиды подавляют иммунный ответ, снижая количество иммунных клеток и ослабляя сигнал рецепторов Т-клеток. В настоящее время сформулированы общие рекомендации по ведению пациентов с COVID-19 после трансплантации органов [19], но остаётся много вопросов, касающихся ведения пациентов с трансплантацией именно сердца. Среди наблюдающихся в НМИЦ им. В.А. Алмазова отмечено 82 случая заражения у 69 пациентов после трансплантации сердца. С первого дня появления клинической симптоматики часть иммуносупрессивной терапии (микофеноловая кислота/эверолимус) была временно отменена. Лечение на амбулаторном этапе было начато с первых суток и включало в себя противовирусную терапию, муколитики, витамин С и антикоагулянты. Если заболевание начиналось с фебрильной лихорадки, то в этом случае в связи с высоким риском микстинфекции назначалась эмпирическая антибактериальная терапия левофлоксацином. Смертельных исходов не было. В 59 случаях пациенты лечились амбулаторно, в 23 им была показана госпитализация, но при этом не отмечалось тяжёлого течения болезни. Нами также показано, что дистанционное консультирование пациентов с трансплантированным сердцем, соблюдение преемственности лечения по месту жительства с учётом рекомендаций курирующих врачей-трансплантологов способствовали своевременной диагностике инфекции, быстрому началу терапии и течению COVID-19 без осложнений. Редукция применения иммуносупрессивных препаратов (антипролиферантов) на период до 14 дней способствовала борьбе с инфекцией и не сопровождалась острым кризом отторжения и/или снижением функции трансплантата [20].

* * *

Если говорить о прогнозе ситуации и о том, чего нам следует ожидать в ближайшей перспективе, то два взаимно отягощающих фактора — появ-

ление новых сердечно-сосудистых заболеваний вследствие перенесённой инфекции и организационные проблемы оказания помощи больным с болезнями системы кровообращения во время пандемии — обязательно приведут к росту абсолютного числа пациентов, нуждающихся в специализированной кардиологической помощи и реабилитации. Это делает необходимым создание и совершенствование имеющейся инфраструктуры для обследования и лечения таких пациентов и дополнительного образования, повышения квалификации медицинских работников с учётом особенностей ведения больных, перенёвших коронавирусную инфекцию.

К основным направлениям, которые обеспечивают достижение результата как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе, можно отнести следующие.

- Трансляционные технологии — скорейшее внедрение новейших научных достижений, инновационных методов в широкую повседневную клиническую практику.
- Ценностный подход в здравоохранении и ориентированность на потребности пациента.
- Координация помощи на региональном уровне на основе концепции системы управления сердечно-сосудистыми рисками. Обеспечение преемственности помощи, взаимодействия стационаров и поликлиник, непрерывный контроль эффективности работы с использованием информационных систем регионального уровня, регистров.

Таким образом, эпидемия коронавирусной инфекции оказывает существенное и разностороннее влияние, потенциально способствующее росту смертности от болезней системы кровообращения. Для понимания их причин, выраженности и длительности колебаний показателей смертности в регионах с различной устойчивостью системы здравоохранения к вызовам пандемии необходимо тщательный мониторинг всех уровней организации здравоохранения, направленная работа с кадрами и дальнейшие научные исследования, обеспечивающие достоверные данные и новые подходы. Также необходимо уделять внимание лекарственному обеспечению, особенно в группах высокого риска, формированию новых критериев качества медицинской помощи и, наконец, целенаправленной работе с населением, которая должна формировать корректные общественные представления о рисках и необходимых действиях со стороны больных при начале заболевания и после выписки из стационара.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sato K., Sinclair J.E., Sadeghirad H. et al. Cardiovascular disease in SARS-CoV-2 infection // Clin. Transl. Immunology. 2021. V. 10 (9). e1343.

2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV). Версия 2 (03.02.2020). https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/329/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_2019-nCov_03.02.2020_%28%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%8F_2%29_fi-nal.pdf?1580748451
3. *Levett J.Y., Raparelli V., Mardigyan V., Eisenberg M.J.* Cardiovascular Pathophysiology, Epidemiology, and Treatment Considerations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review // *C.J.C. Open*. 2020. V. 3 (1). P. 28–40.
4. *Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др.* Международный регистр “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенёсших инфицирование SARS-CoV-2” (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26. № 4. С. 116–131.
5. *Li B., Yang J., Zhao F. et al.* Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China // *Clinical Research in Cardiology*. 2020. Т. 109. № 5. С. 531–538.
6. *Конради А.О., Виллевальде С.В., Дупляков Д.В. и др.* Открытое наблюдательное многоцентровое исследование (регистр) больных, перенёсших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с поражением сердечно-сосудистой системы или на фоне тяжёлой патологии сердечно-сосудистой системы: обоснование, дизайн, значение для клинической практики // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26. № 1. С. 99–104.
7. *Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др.* Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенёсших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)”. Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26. № 10. С. 86–98.
8. *Vudathaneni V.K.P., Nadella S.B., Lanke R.B., Boyapati R.* Coronavirus Disease and Cardiovascular Disease: A Literature Review // *J. Clin. Transl. Res*. 2021. V. 7 (2). P. 156–162.
9. *Hausner W., DeRosa A.P., Hausner D. et al.* COVID-19 associated myocarditis: A systematic review // *Am. J. Emerg. Med*. 2022. Jan. 51. P. 150–155.
10. *Berg D.D., Alviar C.L., Bhatt A.S. et al.* Epidemiology of Acute Heart Failure in Critically Ill Patients with COVID-19: An Analysis from the Critical Care Cardiology Trials Network // *J. Card. Fail*. 2022. Jan 17. S1071–9164(22)00007-0. Online ahead of print.
11. *Scragg R.* Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation // *Int. J. Epidemiol*. 1981. V. 10 (4). P. 337–341.
12. *Marti-Soler H., Gubelmann C., Aeschbacher S. et al.* Seasonality of cardiovascular risk factors: an analysis including over 230 000 participants in 15 countries // *Heart*. 2014. V. 100 (19). P. 1517–1523.
13. *Karonova T.L., Andreeva A.T., Golovatuk K.A. et al.* Low 25(OH)D Level Is Associated with Severe Course and Poor Prognosis in COVID-19 // *Nutrients*. 2021. V. 13 (9). Article number 3021. <https://doi.org/10.3390/nu13093021>
14. *Циберкин А.И., Кляус Н.А., Сазонова Ю.В., Семёнов А.П.* Гипокалиемия у госпитализированных пациентов с пневмонией на фоне COVID-19 // *Артериальная гипертензия*. 2020. Т. 26. № 4. С. 460–465.
15. *Циберкин А.И., Головатюк К.А., Быкова Е.С.* Гипокалиемия и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных COVID-19 // *Артериальная гипертензия*. 2021. Т. 27. № 4. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-4-457-463>
16. *Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B. et al.* Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 // *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2020. V. 31 (5). P. 1003–1008.
17. Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. Corrigendum to: European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1 – epidemiology, pathophysiology, and diagnosis; and ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2 – care pathways, treatment, and follow-up // *Eur. Heart J*. 2021. Dec. 20. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab866>
18. *Шляхто Е.В., Конради А.О., Виллевальде С.В. и др.* Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 // *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т. 25. № 3. С. 129–148.
19. 1NHSBT/BTS guidance for clinicians on consent for solid organ transplantation in adults, children and young people and living organ donation in the context of COVID-19 // *British Transplantation Society*. 2020. June 5. Version 2.
20. *Симоненко М.А., Федотов П.А., Сазонова Ю.В. и др.* Ведение реципиентов после трансплантации сердца с COVID-19: регистр ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” // *Кардиология*. 2020. Т. 60. № 12. С. 4–12.