

COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания

И.Е. Чазова¹, О.Ю. Миронова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В декабре 2019 г. зафиксированы первые случаи новой коронавирусной инфекции, впоследствии объявленной пандемией. Установлено, что COVID-19 гораздо тяжелее переносят больные в возрасте старше 65 лет. Известно, что сердечно-сосудистыми заболеваниями гораздо чаще страдают пациенты пожилого и старческого возраста. Именно поэтому потенциально опасное сочетание нового инфекционного заболевания и различной сердечно-сосудистой патологии стало важной проблемой кардиологии в 2020 г.

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, пандемия, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, острый коронарный синдром, миокардит, тромбоэмболия легочной артерии, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Для цитирования: Чазова И.Е., Миронова О.Ю. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (9): 4–7. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000742

COVID-19 and cardiovascular diseases

I.E. Chazova¹, O.Iu. Mironova²

¹National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

First cases of new coronavirus infection were registered in December 2019. The COVID-19 outbreak was declared a global pandemic. COVID-19 is much more dangerous for people older than 65. It is well known that cardiovascular diseases are more affecting older patients as well. The potentially dangerous combination of the new infection and different cardiovascular diseases has become a crucial problem of cardiology in 2020.

Keywords: COVID-19, new coronavirus infection, pandemic, cardiovascular diseases, arterial hypertension, acute coronary syndrome, myocarditis, pulmonary embolism, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers.

For citation: Chazova I.E., Mironova O.Iu. COVID-19 and cardiovascular diseases. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (9): 4–7. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000742

АГ – артериальная гипертензия

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

31 декабря 2019 г. появилось первое сообщение о случаях пневмонии неизвестной этиологии в г. Ухань (КНР). 9 января 2020 г. Китайский центр по контролю и профилактике болезней сообщил об обнаружении агента, вызывающего эти пневмонии. Им оказался новый коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2). Заболевание, которое вызывает этот вирус, названо COVID-19. 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии COVID-19.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – лидирующая причина смерти как в России, так и в большинстве других стран. Поэтому проблема COVID-19 и ССЗ является в настоящее время очень актуальной.

По данным китайских исследователей [1], среди пациентов с COVID-19, имевших острые сердечно-сосудистые осложнения, очень часто встречалась артериальная гипертензия – АГ (59,8–63,5%), ишемическая болезнь сердца (29,3–32,7%), кардиомиопатия (15,4%) и хроническая сердечная недостаточность (14,6%).

Данные аутопсий больных COVID-19 также свидетельствуют о том, что ССЗ являются очень частыми сопутствующими болезнями при тяжелом течении этой вирусной инфекции. Среди 20 пациентов, скончавшихся в Университетском госпитале Базеля, на вскрытии у всех фиксировались признаки АГ, большинство имели выраженное ожирение,

2/3 – атеросклеротическое поражение коронарных артерий. Среди 65 умерших пациентов с COVID-19, которым проведено вскрытие в Университетской клинике Гамбурга с 22 марта по 11 апреля 2020 г., у большинства также зафиксированы признаки ССЗ.

Это позволило к факторам, определяющим плохой прогноз при COVID-19, отнести не только возраст старше 65 лет, наличие заболеваний легких (в том числе и в анамнезе), хронические заболевания почек, ожирение (индекс массы тела выше 30 кг/м²), но также и наличие АГ и ССЗ, частоту сердечных сокращений более 125 уд/мин, повышенные уровни D-димера, тропонина и ферритина.

Очевидно, развитие любой инфекции, как вызванной новым коронавирусом, так и другими патогенами, может способствовать ухудшению течения ССЗ и в ряде случаев приводить к преждевременной гибели пациентов с уже имеющимися заболеваниями сердца и сосудов. Роль воспаления (в том числе на фоне хламидийной инфекции, гриппа и пр.) в патогенезе развития атеросклероза, острого коронарного синдрома и других ССЗ изучается очень давно. Однако достаточных оснований полагать, что COVID-19 чаще возникает у пациентов с ССЗ, в настоящее время нет.

Например, по данным наших китайских коллег, при проведении обследования 20 982 больных COVID-19 наличие АГ выявлено в 12,6% случаев, при том, что в среднем рас-

пространение АГ в этой стране составляет 10,9% [2, 3]. В Италии 73% больных COVID-19 страдали АГ, но средний возраст обследованных составил 79 лет, в то время как средняя частота АГ у людей в возрасте старше 18 лет в этой стране – 55–59% [4].

Первоначально опубликованные данные о связи АГ и COVID-19, скорее всего, обусловлены возрастом обследованных больных и наличием у них сопутствующих заболеваний. АГ *per se* не приводит к более тяжелому течению болезни нижних дыхательных путей. Наоборот, низкое артериальное давление или снижение его в первые 24 ч при поступлении, как показали исследования, является фактором, определяющим плохие исходы при COVID-19. Это указывает на необходимость тщательного контроля гемодинамических параметров у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и влечет за собой потребность в коррекции проводимой антигипертензивной терапии. Пациенты с COVID-19 и гипотонией при тяжелом течении болезни с большой долей вероятности имеют острое повреждение почек и/или миокарда, а также нервной системы.

Один из первых скандалов, который разразился в научной и «околонаучной» литературе вокруг лечения пациентов с COVID-19, связан с открытием механизма проникновения вируса в клетку. Оказалось, оно осуществляется посредством ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) 2-го типа, который является мишенью для действия наиболее распространенных для лечения АГ, хронической сердечной недостаточности и некоторых других ССЗ препаратов – ингибиторов АПФ (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА).

Сделан вывод о том, что назначение этих лекарств повышает концентрацию АПФ-2 и таким образом облегчает проникновение вируса в клетку, способствует развитию болезни.

В то же время еще в 2012 г. опубликован метаанализ 37 исследований, в котором продемонстрировано, что риск возникновения пневмоний при назначении ИАПФ по сравнению с другими антигипертензивными препаратами снижался (отношение шансов 0,66, 95% доверительный интервал 0,55–0,80), а назначение БРА не провоцировало их развития [5].

G. Yang и соавт. [6] опубликовали данные о том, что пациенты с COVID-19, имеющие АГ и принимающие ИАПФ/БРА, значительно реже имели тяжелые осложнения по сравнению с пациентами, которым назначались другие антигипертензивные средства (9,3 к 22,9%), у них также ниже частота смертельных исходов (4,7 к 13,3%). Кроме того, в этом исследовании установлено, что в группе назначения ИАПФ/БРА определялся более низкий уровень С-реактивного белка и прокальцитонина, что подтверждает наличие противовоспалительных эффектов у данных классов препаратов.

В настоящее время все больше данных о том, что использование ИАПФ и БРА может быть ассоциировано с более низкой частотой возникновения пневмоний и улучшением прогноза у пациентов с уже возникшей пневмонией или инфекцией нижних дыхательных путей. Это также касается вирусных пневмоний, при которых назначение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ассоциируется с улучшением «пневмония-обусловленных» исходов.

Основные медицинские организации, такие как Европейское и Международное общества по гипертонии, Европейское общество кардиологов и некоторые другие, единодушны в том, что отменять ИАПФ/БРА при развитии COVID-19 нельзя, если для этого нет иных показаний. Высказывается мнение, что БРА имеют несколько более благоприятный профиль действия у пациентов с COVID-19. ИАПФ, в отличие от БРА, ведут к повышению уровня брадикинина, который может быть одним из факторов риска развития острого респираторного дистресс-синдрома [7]. Однако эти предположения требуют проведения дальнейших исследований.

В настоящее время начато исследование CORONACTION, целью которого является сравнение эффективности и безопасности назначения ИАПФ и БРА в сравнении с другими антигипертензивными препаратами у пациентов с COVID-19 и АГ.

Еще один интересный и любопытный механизм связи COVID-19 и ССЗ заключается в возможном влиянии нового коронавируса на липидный обмен. В исследованиях пациентов, зараженных SARS-CoV, обнаружены более выраженные нарушения липидного обмена, в частности более высокие концентрации свободных жирных кислот по сравнению с группой здоровых лиц. Велика вероятность того, что и новый коронавирус SARS-CoV-2 обладает теми же свойствами. Исследований на эту тему практически нет, но уже в рекомендациях по лечению COVID-19 дан «зеленый свет» назначению статинов. Рекомендуется применять аторвастатин в дозировке 40 мг/сут, питавастатин (4 мг/сут) или 80 мг/сут правастатина при наличии COVID-19. При этом указывается, что назначение статинов в этих случаях оказывает и противовоспалительное действие.

Новая коронавирусная инфекция может вызывать острое повреждение миокарда. Это осложнение диагностировано у 5 из первых 41 пациента в г. Ухань. Кроме того, среди пациентов, умерших от COVID-19, у 11,8% лиц без ССЗ в анамнезе выявлено острое повреждение миокарда, сопровождавшееся повышением высокочувствительного тропонина, или внезапная остановка сердца во время госпитализации.

Острое повреждение миокарда может быть обусловлено влиянием данного вируса на систему АПФ; еще один возможный механизм – «цитотиновый шторм», который запускается при нарушении воспалительного ответа на активацию T1- и T2-хелперных клеток. Также нельзя забывать о прямом влиянии выраженной гипоксемии, возникающей при тяжелом течении COVID-19, на миокардиоциты.

Еще один механизм возникновения и прогрессирования ССЗ при респираторных заболеваниях – индукция прокоагулянтных нарушений, обусловленная высвобождением противовоспалительных цитокинов. Последние являются также ключевыми медиаторами атеросклероза и могут непосредственно влиять на разрыв атеросклеротических бляшек через местное воспаление.

Важно помнить и о негативном влиянии на сердечно-сосудистую систему как противовирусных препаратов, так и кортикостероидов, которые некоторые врачи назначают пациентам с COVID-19. Электролитные нарушения могут развиваться при любых критических состояниях, способствуя

Контактная информация:

Миронова Ольга Юрьевна – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)173-56-99; e-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Сведения об авторах:

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д.м.н., проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9822-4357

развитию жизнеугрожающих нарушений ритма, особенно у пациентов с имеющейся патологией сердечно-сосудистой системы. Особенно настораживает более частое развитие гипокалиемии, которая нередко приводит к тахикардиям, на фоне COVID-19, возникающее вследствие влияния вируса на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [8].

Острое повреждение миокарда и соответствующее повышение маркеров некроза миокарда (тропонина I и креатинкиназы) зафиксировано у 8–12% пациентов, по данным метаанализа В. Li и соавт. [9]. Как известно, развитие повреждения миокарда с подъемом биомаркеров ассоциировано с плохим прогнозом, что не стало исключением для пациентов с COVID-19 [1]. В основе указанной динамики маркеров некроза миокарда лежит в первую очередь прямое воздействие вируса на миокардиоциты по типу вирусного миокардита. Так, во время вспышки вируса SARS в Торонто вирусная РНК обнаружена в 35% сердец умерших больных. Точных сведений о частоте инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и случаях очагового повреждения миокарда в литературе в настоящий момент нет. Данные ограничены описанием отдельных клинических случаев. Также нет точных данных о распространенности острой левожелудочковой недостаточности и кардиогенного шока у больных COVID-19. По данным ретроспективного анализа F. Zhou и соавт. [10], частота сердечной недостаточности у умерших пациентов достоверно выше, чем у выживших (52 и 12% соответственно).

Режим изоляции, повышенная тревожность закономерно привели к увеличению количества случаев расстройств тревожного и депрессивного спектра. Как известно, депрессивный фон и снижение настроения являются серьезными факторами риска развития инфаркта миокарда. Однако в силу перепрофилирования многих стационаров для борьбы с COVID-19 и страха немалого числа пациентов обращаться в лечебные учреждения, получить точные сведения о частоте инфаркта миокарда в этот период времени затруднительно. Многие европейские коллеги отметили снижение количества первичных ангиопластик более чем на 50% в период пандемии. Сложившаяся ситуация в сочетании с отменной или переносом на эпидемически более спокойный период плановых вмешательств предвещает новый период повышенной нагрузки на учреждения здравоохранения.

Нарушения в свертывающей и противосвертывающей системе крови, характерные для пациентов с COVID-19 тяжелого течения (повышение уровня D-димера, активированного частичного тромбопластинового времени, удлинение протромбинового времени), могут приводить к диссеминированным внутрисосудистым тромбозам. Описаны случаи острой тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с COVID-19, подтвержденные при проведении компьютерной ангиопульмонографии. Также описан случай аутопсии пациента с COVID-19, когда в сосудах легких обнаружены микротромбы. Имеются сообщения о развитии венозной тромбоэмболии (поражении вен нижних конечностей) у больных новой коронавирусной пневмонией тяжелого течения.

К сожалению, реальная частота тромботических поражений при COVID-19 в настоящее время не установлена, но

назначение антикоагулянтной терапии, в частности низкомолекулярных гепаринов, может быть рекомендовано подавляющему большинству пациентов с COVID-19. При этом данных о повышении частоты инсультов у этой группы больных нет. Однако, как и в отношении прямого действия на кардиомиоциты, появляются данные о непосредственном влиянии вируса на клетки нервной системы, вызывающем неврологическую симптоматику вплоть до появления менингеальных симптомов [11].

Одна из наиболее сложных для наблюдения в период эпидемии COVID-19 группа пациентов с ССЗ – это больные с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), которая относится к тяжелым орфанным болезням. Пациенты с ЛАГ требуют тщательного наблюдения с визитами к врачу не реже одного раза в 3–6 мес, а также назначения так называемых ЛАГ-специфических препаратов, эффективность и безопасность которых нужно тщательно контролировать. Присоединение респираторной инфекции, особенно такой тяжелой, как COVID-19, может привести к заметному ухудшению состояния данной категории пациентов и даже гибели при возникновении пневмонии. Поэтому необходимо очень точно оценивать соотношение той пользы, которая может быть получена при визитах к врачу и проведении определенных обследований, и вреда от прекращения карантина этих ослабленных пациентов. Очевидно, проведение инвазивных исследований на время пандемии нужно исключить. Также без веских оснований нецелесообразно изменять проводимую терапию, особенно ЛАГ-специфическими препаратами, так как это влечет необходимость более частых визитов для проведения контрольных исследований.

Большинство препаратов, применяемых для лечения COVID-19, оказывают неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему. Наиболее яркий пример – совместное назначение гидроксихлорохина и азитромицина, которое рекомендовалось на заре лечения COVID-19. Эти препараты приводили к удлинению интервала QT на ЭКГ, провоцировали тяжелые нарушения ритма.

Лопинавир/ритонавир могут изменять фармакокинетику и фармакодинамику многих сердечно-сосудистых препаратов (блокаторов кальциевых каналов, дигоксина, антикоагулянтов). Поэтому необходимо очень внимательно контролировать параметры ЭКГ, другие показатели, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы, и, при необходимости, корректировать дозировки принимаемых препаратов или вовсе отменять их.

Сейчас наши знания о COVID-19 весьма ограничены. Не создана вакцина от нового коронавируса, нет лекарственных средств, доказавших свою эффективность и безопасность в серьезных клинических исследованиях. Наш опыт диагностики и лечения ССЗ на фоне COVID-19 только накапливается, и то, что сейчас представляется правильным и целесообразным, в скором времени может оказаться ложным и пагубным для больного.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;1-8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
- Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: Results from the China hypertension survey, 2012–2015. *Circulation.* 2018;137(22):2344–56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032380
- Zhonghua Liu, Xing Bing, Xue Za Zhi. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases

- (COVID-19) in China. 2020 Feb;41(2):145-51. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
4. Torlasco C, Faini A, Makil E, et al. Nation-wide hypertension screening in Italy: data from May Measurements Month 2017 – Europe. *Eur Hear J Suppl.* 2019;21(Suppl._D):D66-70. doi: 10.1093/eurheartj/suz058
 5. Caldeira D, Alarcão J, Vaz-Carneiro A, Costa J. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;345(7868):1-20. doi: 10.1136/bmj.e4260
 6. Yang G, Tan Z, Zhou L, et al. Angiotensin II Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Usage is Associated with Improved Inflammatory Status and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients With Hypertension. *medRxiv.* 2020 Jan. doi: 10.1101/2020.03.31.20038935
 7. Roche JA. A hypothesized role for dysregulated bradykinin signaling in COVID-19 respiratory complications. *Faseb J.* 2020;34:7265-9. doi: 10.1096/fj.202000967
 8. Chen Dong, Li X, Song Q, et al. Hypokalemia and Clinical Implications in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *medRxiv.* 2020 Jan. doi: 10.1101/2020.02.27.20028530
 9. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;531-8. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9
 10. Zhou F, Yu T, Du R, 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):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 11. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2020;413:116832. doi: 10.1016/j.jns.2020.116832

Поступила 09.05.2020