

Научная статья

Original article

УДК 612.17

DOI 10.55186/02357801_2022_7_1_29



**COVID-19-АССОЦИИРОВАННЫЙ МИОКАРДИТ: СОБСТВЕННЫЙ
ОПЫТ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

**COVID-19-ASSOCIATED MYOCARDITIS: OWN EXPERIENCE OF
PATHOGENETIC TREATMENT**

Арсханова Гайна Абдуловна, Зав. кафедры кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии и патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет имени А.Х. Кадырова» (364020 Россия, г. Грозный, ул. Асланбека Шерипова, д. 32), тел. +7(495)651-05-86Groz_gest@mail/ru

Gaina A Arsahanova., Head of the Department, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Histology and Pathological Anatomy, FSBEI HE "Chechen State University named after A.Kh. Kadyrov" (32 Aslanbek Sheripov st., Grozny, 364020 Russia), tel. +7(495)651-05-86, Groz_gest@mail/ru

Аннотация. Коронавирусная болезнь 2019 года кроме обычных клинических проявлений респиратор (COVID-19), вызываемое тяжелым поражением, варьируют от легких респираторных симптомов до дыхательной недостаточности, случаются случаи поражения сердечно-сосудистой системы, вызванных этим вирусным заболеванием. В ряде исследований сообщалось, что инфекция COVID-19 сопровождается широким спектром сердечно-сосудистых осложнений, включая острый коронарный синдром (ОКС), нарушения ритма сердца, острую и

Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

хроническую сердечную недостаточность (СН), острый миокардит и внезапную сердечную смерть.

Поражение миокарда относительно часто возникает у пациентов с COVID-19 (7-23% случаев) и связано с более высоким уровнем смертности. Так, у 7% пациентов, умирающих от коронавирусной болезни, причинами смерти являются острая СН и кардиогенный шок. Однако ограниченное количество отчетов о случаях и факторы, влияющие на заболевание, а также отсутствие надлежащих методов диагностики миокардита, связанного с COVID19, не позволяют установить точную частоту миокардита, который развивается вследствие COVID-19.

Abstract. Coronavirus disease 2019, in addition to the usual clinical manifestations of the respiratory tract (COVID-19) caused by a severe lesion, range from mild respiratory symptoms to respiratory failure, there are cases of damage to the cardiovascular system caused by this viral disease. A number of studies have reported that COVID-19 infection is accompanied by a wide range of cardiovascular complications, including acute coronary syndrome (ACS), cardiac arrhythmias, acute and chronic heart failure (HF), acute myocarditis and sudden cardiac death.

Myocardial damage is relatively common in patients with COVID-19 (7-23% of cases) and is associated with a higher mortality rate. Thus, in 7% of patients dying from coronavirus disease, the causes of death are acute HF and cardiogenic shock. However, the limited number of case reports and factors affecting the disease, as well as the lack of appropriate methods for diagnosing myocarditis associated with COVID19, do not allow us to establish the exact frequency of myocarditis that develops due to COVID-19.

Ключевые слова: *коронавирус, миокард, COVID-19, диагностика*

Keywords: *coronavirus, myocardium, COVID-19, diagnosis*

На сегодняшний день, несмотря на то, что во всем мире диагностированы миллионы инфекций SARS-CoV-2, нет окончательных доказательств того, что SARS-CoV-2 является новым кардиотропным вирусом, который вызывает прямое повреждение кардиомиоцитов.

Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

Поэтому наши знания о COVID-19 требуют более глубокого изучения проблемы для понимания патофизиологии, определение клинических проявлений, проведения дифференциальной диагностики постковидных осложнений, в частности постковидного синдрома и миокардита, связанного с COVID-19.

Частота заболеваемости миокардитом, связанным с COVID-19

Из-за ограниченного количества историй болезни и ретроспективных исследований точная частота миокардита, вызванного инфекцией COVID-19, пока не установлена. Более того, миокардит может быть связан с несколькими факторами, включая отсутствие надлежащих диагностических критериев и методов диагностики [2]. Повреждение миокарда возможно заподозрить при постоянно повышенном уровне тропонина в сыворотке крови, при котором ишемия миокарда клинически не подтверждена. Поскольку тропонин, как биомаркер сердечного повреждения, часто повышается у госпитализированных пациентов, его интерпретация и эффективность требуют тщательного рассмотрения.

Несколько исследований показали, что поражение миокарда (преимущественно острый миокардит) наблюдалось менее чем у 10 % подтвержденных случаев COVID-19. Совсем недавно S. Shi и соавторы сообщили, что до 20 % пациентов с COVID-19 в их исследовании имели повреждения миокарда. T. Guo и соавторы сообщили, что 7,6 % смертей во время COVID-19 были связаны с поражением миокарда и усложненной им СН без окончательного диагноза миокардита. Исследования тяжелобольных пациентов с COVID-19 показало, что у 33 % (n=7) пациентов развилась кардиомиопатия [4]. В других сообщениях описаны результаты вскрытия пациента после смерти в результате молниеносной формы миокардита с высокой вирусной нагрузкой при отсутствии респираторных симптомов, у которого на фоне воспалительного мононуклеарного инфильтрата в ткани миокарда не было выявлено SARS-CoV-2.

Исследование, в которое вошли 44 672 пациенты с подтвержденным COVID-19 (включая легкие случаи), показало, что 4,2 % имели сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, но на их долю приходилось 22,7 % всех смертей, при этом показатель летальности составил 10,5 % по сравнению с 2,3 % в общей группе в

Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

целом. Так же имеются сообщения о повышении риска госпитализации, тяжести болезни и увеличение смертности от 5 до 10 раз у пациентов при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, что вызывает беспокойство, учитывая высокую распространенность этой группы сопутствующих заболеваний в общей популяции. Сам механизм повреждения миокарда, а также большинство патологий, вызванных вирусом SARS-CoV-2, являются предметом исследования многих экспертов. Безусловно, можно предположить несколько механизмов повреждения миокарда при заражении COVID-19: косвенное повреждение за счет активации врожденного иммунного ответа путем высвобождения провоспалительных цитокинов, а также активация адаптивных механизмов аутоиммунного типа с помощью молекулярной мимикрии; прямое повреждение миоцитов с помощью сочетания вируса SARS-CoV-2 с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), которые экспрессируются в миокарде; возникновение индуцированного васкулита в результате иммунологического ответа на инфекцию [1].

Инфекция SARS-CoV-2 обычно имеет три фазы: первая – бессимптомный инкубационный период с наличием вируса обнаруживается, или без него; вторая – нетрудный симптоматический период с наличием вируса, оказывается; и третья – тяжелая респираторная симптоматическая фаза с высокой вирусной нагрузкой. В первых двух фазах подавляющий иммунный ответ является естественным, опосредуется интерферонами, макрофагами и гранулоцитами и считается «защитной» фазой. Как только происходит переход к последней фазе, адаптивный иммунный ответ, опосредованный лейкоцитами, которые отличаются от Т-клеток (с учетом лимфоцитопении, что часто наблюдается при тяжелой форме COVID-19), и интерлейкинами, может привести к цитокиновому шторму и стадии «повреждения».

Цитотоксичность, опосредованная Т-лимфоцитами, рядом с прямым повреждением клеток, способствует развитию вирусного миокардита, а синдром цитокинового шторма усложняет его течение. Несколько моделей на животных предоставили доказательства патологических фаз, которые начинаются с вирусно-опосредованного лизиса кардиомиоцитов. Это вирус-опосредованное повреждение

Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

приводит к активации врожденного иммунного ответа с высвобождением провоспалительных цитокинов. Белки, высвобождаемые в результате лизиса клеток, могут создавать эпитопы, подобные вирусным антигенам, и представляться через главный комплекс гистосовместимости как чужеродные. Тяжелый цепь миозина, главный структурный белок сердечной мышцы, является примером этой молекулярной мимикрии. Адаптивный иммунный ответ опосредуется активацией антител и Т-клеток. Т-хелперные клетки и цитотоксические Т-клетки управляют своими ответами, запуская воспалительный каскад и цитолиз: Т-хелперы (Th) 1-го типа – интерферон γ (ИФН- γ), Th2 – например, интерлейкин (ИЛ)-4, Th17 – ИЛ-17 и Th22 – ИЛ-22. Позднее макрофаги мигрируют к месту повреждения миокарда.

В нескольких исследованиях сообщалось, что пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, имели высокие уровни ИЛ-2 β , ИЛ-6, ИЛ-7, ИФН- γ , ИФН-индуцированного белка-10 (IP-10) и хемоаттрактантного белка моноцитов, белка-1 (MCP-1) и фактора некроза опухоли α (ФНО- α), которые приводят к цитокиновому шторму через активацию Т-хелперных клеток 1-го типа. В своих работах С. Chen и соавторы показали, что синдром высвобождения цитокинов является основой патофизиологии фульминантного миокардита SARS-CoV-2. Именно ИЛ-6 играет ключевую роль в развитии цитокинового шторма, что вызывает генерализованную эндотелиальную дисфункцию, то есть увеличение проницаемости сосудистой стенки, что приводит к развитию полиорганной недостаточности, в том числе повреждения миокарда. К - исследования показали, что ИЛ-6 является клиническим предиктором смертности от заражения COVID-19, поэтому целенаправленное определение уровня ИЛ-6 у пациентов оправдано для контроля цитокинового шторма и определения дальнейшей терапевтической тактики [3].

В качестве другого механизма была предложена прямая репликация вируса в миоцитах. Y.Y. Zheng и соавторы предложили механизм, при котором SARSCoV-2 взаимодействует с АПФ2, который широко экспрессируется не только в тканях легких, но и в миокарде и эндотелии сосудов. SARS-CoV-2 – это бета-РНК коронавирус, который имеет несколько гликопротеинов с шипами (S), которые выступают далеко от поверхности вируса. SARS-CoV-2 связывается с АПФ2 через

Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

свой s-spike белок, используя его как точку входа в клетку. В ренин-ангиотензин-альдостероновой системе АПФ2 катализирует превращение ангиотензина II в ангиотензин 1-7, который действует как сосудорасширяющее средство, а также оказывает защитное воздействие на сердечно-сосудистую систему.

Связывание вируса с рецептором АПФ2 приводит к преобладанию эффекта ангиотензина II, который, в сочетании с потерей кардиопротективных эффектов ангиотензина 1-7, способствует развитию воспаления, спазма сосудов (гипертензии) и тромбоза, а в дальнейшем увеличивает риск развития СН.

Хотя имеются ограниченные доказательства того, что COVID - 19 непосредственно проникает в миоциты, патологические образцы показывают спектр поражения миокарда, начиная от нескольких интерстициальных мононуклеарных воспалительных инфильтратов без значительного мионекроза до вирусного присутствия в миоцитах. В исследовании у 41% пациентов, умерших от COVID-19, у 61,5% сердец обнаружили SARS-CoV-2 с высокой вирусной нагрузкой (> 1000 копий/мкг РНК). В другом исследовании A. N. Duarte-Neto и соавторы обнаружили РНК SARS-CoV-2 в посмертном мазке из носоглотки, а также в сердечной и легочной тканях ребенка при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Фактически, посмертный ПЦР-анализ сердечной ткани в режиме реального времени обнаружил вирусный геном у 35 % пациентов (n=7/20), умерших от атипичной пневмонии (<https://www.escardio.org/Education/COVID19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>).

В условиях COVID-19 значимое повышение биомаркеров информирует врачей о поражении сердечно-сосудистой системы и общем прогнозе. Хотя повышение уровня тропонина в плазме не обязательно указывает на наличие СН или острого инфаркта миокарда, но связь с высоким уровнем С-реактивного белка, прокальцитонина, натрийуретического пептида и меньшим количеством лимфоцитов позволяет предположить, что тяжесть воспаления и поражения сердца связаны с повреждением миокарда [5].

Электрокардиография (ЭКГ) часто используется для диагностики миокардита. У пациентов с миокардитом обычно наблюдаются отклонения на

Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

электрокардиограмме, такие как подъем сегмента ST, депрессия PR. К другим признакам, которые встречаются у пациентов с миокардитом, относятся впервые возникшая блокада ножек пучка Гиса, удлинение интервала QT, паттерн псевдоинфаркта, желудочковая экстрасистолия и/или брадиаритмия с атриовентрикулярной узловой блокадой. Однако ЭКГ не является ни специфической, ни чувствительной для диагностики миокардита. Однако выполнение ЭКГ является обязательным методом исследования для всех госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19, поскольку это может помочь определить наличие и тяжесть поражения миокарда.

Эхокардиография – важный неинвазивный метод первой линии диагностики миокардита, который может помочь в проведении дифференциальной диагностики разных причин СН, в частности таких как острый инфаркт миокарда и пороки сердца. Глобальный гипокинез ЛЖ, нарушение его регионарной сократимости, а также дилатация левых отделов сердца – основные признаки поражения миокарда. По данным трансторакальной эхокардиографии у госпитализированных пациентов с COVID-19 наиболее частой патологией была обнаружена дилатация и дисфункция правого желудочка (39 % пациентов), за которой следовали диастолическая дисфункция (16 %) и систолическая дисфункция (10 %) ЛЖ, только у 32 % пациентов наблюдали нормальные показатели эхокардиографии.

Одним из точнейших методов ультразвуковой диагностики сердца при нормальной фракции выброса (ФВ) ЛЖ является спекл-трекинг эхокардиография (СТЭ). Оценка параметров глобальной и сегментарной продольной систолической деформации ЛЖ является чувствительным методом выявления нарушений сократимости миокарда у лиц с сохраненной ФВ ЛЖ. Результаты 3D СТЭ хорошо коррелируют с анализом деформации с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Снижение показателей движения плоскости трикуспидального кольца и изменение фракционной площади правого желудочка, снижение продольной деформации правого желудочка, определенной с помощью 2D СТЭ, являются значимыми предикторами смертности пациентов с осложнениями COVID-19.

Литература

1. Кропачева Е.С. Резистентность к варфарину у больной с абсолютными показаниями к приему антагонистов витамина К. / Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Саидова М.А. // Атеротромбоз №1. (2). 2009. с. 99-104;
2. Макацария А.Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. / Макацария А.Д., Бицадзе В.О. // Триада-Х, 2003. -904 с.
3. Панченко Е.П. Тромбозы в кардиологии. / Панченко Е. П., Добровольский А. Б. // Москва, 1999. - 462 с.
4. Седов А.Н. Длительная профилактика тромбоэмболических осложнений варфарином в комплексной терапии фибрилляций предсердий. / Седов А. Н. // Дис. к-та мед. наук. - Москва, 2009.
5. Шевела А.И. Фармакогенетические основы применения варфарина. / Шевела А.И., Лифшиц Г.И., Новикова Я.В., Севостьянова К.С. // Флебология. 2008. - Т. 2. -№3. - С. 35-37.
6. Aithal G.P. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. / Aithal G.P., Day, C.P., Kesteven, P.J. & Daly, A.K. // Lancet 353, 717-719 (1999).
7. Allabi A.C. Functional impact of CYP2C9*5 CYP2C9*4 CYP2C9*8 and CYP2C9*11 in vivo among black Africans. / Allabi A.C., Gala J.L., Horsmans Y., Babaoglu M.O., Bozkurt A., Heusterspreute M., Yasar U. // Clin. Pharmacol. Ther. - 2004. - Aug. - Vol. 76, №2. P. 113-8.

References

1. Кропачева Е.С. Резистентность к варфарину у больной с абсолютными показаниями к приему антагонистов витамина К. / Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Саидова М.А. // Атеротромбоз №1. (2). 2009. с. 99-104;

Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

2. Макацария А.Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. / Макацария А.Д., Бицадзе В.О. // Триада-Х, 2003. -904 с.
3. Панченко Е.П. Тромбозы в кардиологии. / Панченко Е. П., Добровольский А. Б. // Москва, 1999. - 462 с.
4. Седов А.Н. Длительная профилактика тромбоэмболических осложнений варфарином в комплексной терапии фибрилляций предсердий. / Седов А. Н. // Дис. к-та мед. наук. - Москва, 2009.
5. Шевела А.И. Фармакогенетические основы применения варфарина. / Шевела А.И., Лифшиц Г.И., Новикова Я.В., Севостьянова К.С. // Флебология. 2008. - Т. 2. -№3. - С. 35-37.
6. Айтал Г.П. Ассоциация полиморфизмов цитохрома Р450 СYP2C9 с потребностью в дозе варфарина и риском осложнений кровотечения. / Aithal G.P., Day, C.P., Kesteven, P.J. & Daly, A.K. // Lancet 353, 717-719 (1999).
7. Аллаби А.С. Функциональное влияние СYP2C9*5, СYP2C94, СYP2C9*8 и СYP2C9*11 in vivo у чернокожих африканцев. / Аллаби А.С., Гала Дж. Л., Хорсманс Ю., Бабаоглу М.О., Бозкурт А., Хойстерспройте М., Ясар У. // Клин. Фармакол. Там. - 2004. - Август. - Т. 76, №2. С. 113-8.

© Арсаханова Г.А., 2022 Международный журнал прикладных наук и технологий Интеграл № 3/2022..

Для цитирования: Арсаханова Г.А.COVID-19-ассоциированный миокардит: собственный опыт патогенетического лечения// Международный журнал прикладных наук и технологий Интеграл № 3/2022.