

А.М. Пожарицкий, А.П. Головацкий*
**ВЛИЯНИЕ COVID-19 ИНФЕКЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ
СОПУТСТВУЮЩЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ**
*Научные руководители: д-р мед. наук, проф., чл.-кор. нац. акад. наук
С.В. Губкин, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. нац. акад. наук Ф.И. Висмонт*
*Кафедра кардиологии и внутренних болезней
2-я кафедра внутренних болезней**
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

A.M. Pozharytski, A.P. Golovatsky*
**THE IMPACT OF COVID-19 INFECTION ON THE COURSE OF
CONCOMITANT CARDIOVASCULAR DISEASE**
Tutor: professor S.V. Gubkin, professor F.I. Vismont
*Department of Cardiology and Internal Medicine
2nd Department of Internal Medicine**
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В условиях сопутствующей сердечно-сосудистой патологии усугубляется тяжесть последствий COVID-19 инфекции, значимо усугубляются процессы воспаления, а респираторная и тканевая гипоксии усугубляются циркуляторной. Важнейшим фактором, приводящим к развитию тканевой гипоксии, является нарушение процессов энергообеспечения в результате нарушения метаболизма глюкозы.

Ключевые слова: COVID-19, ССП, гипоксия, гликолиз, воспаление.

Resume. Under conditions of concomitant cardiovascular pathology, the severity of the consequences of COVID-19 infection is aggravated, inflammation processes are significantly aggravated, and respiratory and tissue hypoxia are aggravated by circulatory one. The most important factor leading to the development of tissue hypoxia is a violation of energy supply processes as a result of impaired glucose metabolism.

Keywords: COVID-19, concomitant cardiovascular pathology, hypoxia, glycolysis, inflammation.

Актуальность. В декабре 2019 года в городе Ухань (КНР) у десятков человек впервые были отмечены случаи пневмонии неустановленной этиологии. Позже, из дыхательных путей таких больных был выделен новый тип возбудителя из семейства коронавирусов, получивший название SARS-CoV-2. Заболевание, вызванное SARS-CoV-2, COVID-19 приводит к смертности 0,5-1% от числа зараженных и сильно зависит от возраста. В возрастной группе больных 50-70 лет смертность составляет около 10%, а у лиц старше 80 лет достигает 25-50%. В связи с распространением этого заболевания во многих странах, 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии коронавирусной инфекции, вызванной новым вирусом SARS-CoV-2 [2].

В настоящее время известно, что сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) сопровождаются более тяжкими последствиями COVID-19. Но до сих пор, несмотря на наличие множества научных публикаций, посвященных коронавирусной инфекции, не существует единой точки зрения, какие именно клинико-лабораторные показатели человеческого организма более всего

изменяются при COVID-19, отягощенной патологией ССС. Остается актуальным и во многом открытым вопрос значимости таких показателей для оценки патологических и развития компенсаторно-приспособительных реакций при COVID-19.

Цель: оценить особенности изменения клинико-лабораторных показателей пациентов с COVID-19 и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (ССП) и выяснить их значимость для практической медицины.

Задачи:

1. Провести рандомизированный ретроспективный анализ данных клинико-лабораторных показателей пациентов с COVID-инфекцией без сопутствующей патологии.

2. Провести рандомизированный ретроспективный анализ данных клинико-лабораторных показателей пациентов с COVID-инфекцией и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

3. Сравнить значение клинико-лабораторные показатели пациентов с коронавирусной инфекцией и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией с таковыми у пациентов с коронавирусной инфекцией без сопутствующей патологии.

4. Определить значимость исследуемых клинико-лабораторных показателей для оценки выраженности патологических процессов и реакции компенсации у пациентов с коронавирусной инфекцией, осложненной сердечно-сосудистой патологией.

Материал и методы. Проведен рандомизированный ретроспективный анализ медицинских карт 184 пациентов из УЗ "4 ГКБ имени Н. Е. Савченко". Исследованы клинико-лабораторные показатели 82 мужчин (возраст $54 \pm 5,6$ лет) и 102 женщин (возраст $51 \pm 4,8$ лет) за период август 2020 - январь 2021 гг. Во внимание принимались результаты: развернутого биохимического анализа крови (показатели: активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), концентрация С-реактивного белка, ферритина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), глюкозы в крови, коэффициент атерогенности), общего анализа крови (показатели: количество эритроцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, содержание гемоглобина, СОЭ), анализа кислотно-щелочного состояния (КЩС, показатели: концентрация лактата в крови, pCO_2 , PaO_2 , sO_2 , значения pH, ABE, SBE), гемостазиограммы (показатели: содержание фибриногена, Д-димеров в крови, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО)), анализа на кардиомаркеры (показатели: уровень миоглобина и тропонина в крови).

Анализировались данные, полученные в день поступления пациента в стационар (в приемном отделении), и данные, полученные в динамике (через 4 дня, до назначения глюкокортикостероидов (ГКС)). Все пациенты были разделены на 6 групп: первая группа – пациенты-мужчины с наличием COVID-19 без сопутствующей патологии, вторая группа – пациенты мужского пола с наличием патологии сердечно-сосудистой системы (ИБС/АГ) без ковидной инфекции, третья группа – пациенты-мужчины с COVID-19 и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (ИБС/АГ), четвертая группа – пациенты-женщины с ковидной

инфекцией без сопутствующей патологии, пятая группа – пациенты-женщины с патологией сердечно-сосудистой системы без ковидной инфекции, шестая группа – пациенты-женщины с COVID-19 и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

У всех пациентов сердечно-сосудистая патология (ССП) выражалась в сочетании ИБС (стенокардия или постинфарктный кардиосклероз в анамнезе) и АГ.

Статистическая значимость различий устанавливалась с использованием U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение.

1. У женщин воспалительные процессы, вызванные SARS-CoV-2 более выражены, чем у мужчин. Также отмечено, что COVID-19 без ССП не сопровождается статистически значимыми изменениями в углеводном и липидном обмене.

2. Ковидная инфекция при ССП сопровождается значительно более выраженными нарушениями показателей энергетического и пластического обмена. Также, у пациентов с COVID-19 и сопутствующей ССП, ранее не имевших нарушений углеводного обмена в анамнезе, проявилась патологическая гипергликемия (не связанная с терапией ГКС). По-видимому, это связано с нарушением использования глюкозы в качестве энергетического метаболита в условиях гипоксии (одно из основных проявлений заболеваний ССС), т.к. «ключевые» ферменты окислительного декарбоксилирования пирувата и цикла трикарбоновых кислот являются кислородзависимыми и в условиях недостатка кислорода теряют свою активность [1]. Повышение уровня лактата в данном случае сопровождалось возрастанием активности ЛДГ, что подтверждается результатами анализа.

3. Предположение о снижении активности «ключевых» ферментов удалось проверить на практике – на базе отделения анестезиологии и реаниматологии ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» у 16 пациентов со средней степенью тяжести заболевания.

У всех обследуемых забиралась кровь в количестве 5 мл из лучевой артерии со стороны нерабочей руки. Далее проводилось ее центрифугирование в лабораторной центрифуге ELM1 CM-6MT с целью сепарации макрофагов крови. Затем полученные клетки помещались в биохимический анализатор COBAS 6000 (модуль cobas e 601), работающий методом фотохемилюминесцентного анализа для установления ферментного профиля (оценивалась активность ключевых ферментов гликолиза – гексокиназы, фосфофруктокиназы 1, пируваткиназы, а также ЛДГ).

По результатам проведенного эксперимента снижалась активность ферментов гликолиза: наименьшая активность у гексокиназы – 59 (56-64)% от первоначальной, наибольшая у фосфофруктокиназы 1 – 72 (68-77)%, фермента, активность которого во многом зависит от уровня инсулина.

Активность ЛДГ, наоборот, значительно повысилась, что может быть обусловлено наложением тканевой гипоксии, вызванной COVID-19, на циркуляторную гипоксию, обусловленную ССП [3]. Гипоксия приводит к

увеличению концентрации лактата, а он, в свою очередь, повышает активность ЛДГ. При большом расщеплении лактата ЛДГ происходит накопление НАДН₂, что приводит к ингибированию цикла трикарбоновых кислот – вероятная причина снижения активности ферментов в эксперименте.

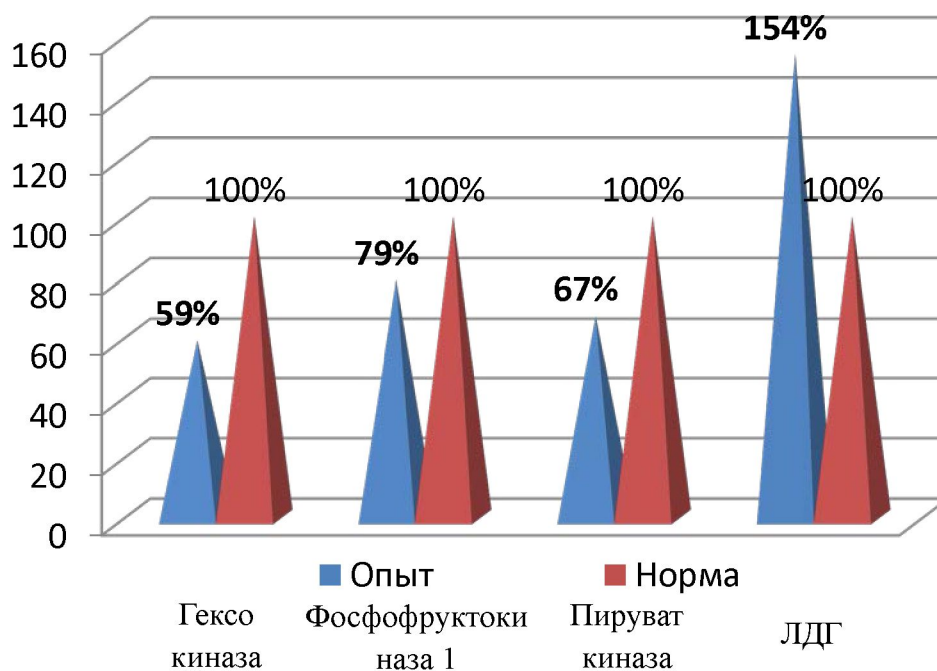


Рис. 1 – Профиль активности ключевых ферментов гликолиза и ЛДГ

4. У пациентов с COVID-19 и сопутствующей патологией ССС была выявлена абсолютная нейтропения и лимфопения, хотя при классическом течении вирусной инфекции, как правило, нейтропения не выражена. Также у женщин отмечено более выраженное снижение количества нейтрофилов и лимфоцитов. Нейтропения и лимфопения связаны с выраженностью воспалительного процесса.

5. При ковидной инфекции, неосложненной патологией ССС, отмечено снижение парциального напряжения O₂ и сатурации в равной степени как у мужчин, так и у женщин. При этом парциальное напряжение CO₂ не выходило за границы нормы ни в одном из случаев – особенность пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Как известно, вирус поражает, в основном, альвеолы очагово (симптом “матового стекла”), не вызывая при этом бронхообструкции. При бактериальных и вирусных (ортомиксовирус – ГРИПП) пневмониях в равной степени поражаются и альвеолы, и воздухопроводящие пути, что приводит к увеличению парциального напряжения CO₂. Исходя из этого, симптом “матового стекла” обладает высокой специфичностью в постановке диагноза, а использование анализа КЦС с вышеперечисленными параметрами также возможно для уточнения диагноза COVID-19.

COVID-19 с сопутствующей ССП сопровождается значительным метаболическим ацидозом у мужчин и женщин, причиной которого является усугубление респираторной и тканевой гипоксии циркуляторной гипоксией.

Отмечен сильный рост лактата, и это также может быть связано с дефектом его расщепления – превращение в пируват не происходит из-за снижения активности кислородзависимых ферментов.

6. Важным звеном в развитии последствий COVID-инфекции является нарушение свертывающей системы крови. Имеет место повышение склонности к тромбообразованию. У пациентов с ковидной инфекцией и сопутствующей ССП нарушения усугубляются, что приводит к ухудшению уже имеющейся гипоксии и усилению анаэробного этапа гликолиза.

7. При анализе на кардиомаркёры в группах с COVID-19 без сопутствующей ССС и в группах с ИБС без COVID-19 статистически значимых отклонений от нормы не обнаружено.

В группах с COVID-19, осложненным сердечно-сосудистой патологией имела следующая закономерность: COVID-19 при условии наличия сопутствующей ССП не приводит к развитию инфаркта миокарда, о чем свидетельствуют низкие показатели уровня тропонина и МВ КФК в крови, но с другой стороны имеет место значительное повышение уровня миоглобина, что является неспецифическим маркером повреждения поперечно-полосатой мускулатуры.

Выводы:

1. В условиях сопутствующей сердечно-сосудистой патологии усугубляется тяжесть последствий COVID-инфекции за счет того, что респираторная и тканевая гипоксии усугубляются циркуляторной.

2. Важнейшим фактором, приводящим к развитию тканевой гипоксии, является нарушение процессов энергообеспечения в результате нарушения метаболизма глюкозы.

3. В условиях сопутствующей сердечно-сосудистой патологии усугубляются процессы воспаления, которые имеют место в легких, о чем свидетельствует значительное повышение уровня С-реактивного белка и сывороточного ферритина, а также возрастает склонность к тромбоэмболическим осложнениям, на что указывает рост уровня Д-димеров, фибриногена и ЛДГ в крови по сравнению с пациентами с COVID-19 инфекцией без сопутствующей ССП.

Литература

1. Клинические аспекты динамики лактата крови во время операций на сердце и аорте в условиях искусственного кровообращения / Н. А. Трекова, Б. А. Аксельрод, И. И. Юдичев и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – № 5. – С. 324-329

2. Патогенез COVID-19 / А. Е. Абатуров, Е. А. Агафонова, Д. М. Евстафьев и др. // Здоровье ребенка. – 2020. – № 2. – С. 133-144.

3. Oxygen consumption, oxygen debt and lactic acid in circulatory failure / J. M. Meakins, J. C. Long, G. F. Dowson et al. // Clin. Invest. – 2007. – № 4. – P. 267-273.