



Камилова У.К.¹, Машарипова Д.Р.¹, Нуритдинов Н.А.¹, Утемурадов Б.Б.¹, Тагаева Д.Р.¹, Петрова Е.Б.^{2,3}, Плешко А.А.^{2,3}, Григоренко Е.А.^{2,3} ✉, Митьковская Н.П.^{2,3}

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан

² Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

³ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Анализ распространенности сердечно-сосудистых событий и факторов, повышающих кардиоваскулярный риск, у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Камилова У.К., Митьковская Н.П. – концепция и дизайн исследования, подготовка и структурирование статьи, формирование результатов и заключения, редактирование текста статьи; Петрова Е.Б. – сбор материала, обработка, написание текста статьи; Машарипова Д.Р., Тагаева Д.Р., Плешко А.А. – набор и обработка материала, литературный обзор; Григоренко Е.А., Нуритдинов Н.А., Утемурадов Б.Б. – анализ данных, проверка гипотез; Григоренко Е.А. – анализ данных, проверка гипотез, редактирование текста статьи.

Подана: 11.07.2023

Принята: 28.08.2023

Контакты: alegri@tut.by

Резюме

Введение. Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, поставила перед специалистами различных сфер здравоохранения задачи по разработке эффективных методов диагностики, лечения и профилактики постковидных осложнений. Патогенетические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы в условиях воздействия SARS-CoV-2 до конца не изучены. Отмечен более высокий уровень смертности по причине болезней системы кровообращения (БСК) у пациентов с COVID-19 и реконвалесцентов. SARS-CoV-2 может приводить к развитию сердечно-сосудистых событий либо декомпенсации сопутствующих БСК через прямые или опосредованные механизмы, включая прямую вирусную токсичность, системный воспалительный ответ, дисрегуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эндотелиальную дисфункцию и тромбоз, вентиляционно-перфузионную недостаточность, нарушения электролитного баланса; проводимая терапия COVID-19 потенциально может обладать кардиотоксическими эффектами.

Цель. Изучить распространенность сердечно-сосудистых событий, проанализировать факторы, повышающие кардиоваскулярный риск, у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19.

Материалы и методы. Исследование выполнено в рамках международного Белорусско-Узбекского научно-технического проекта «Разработать алгоритм и мобильное приложение оценки кардиоваскулярного риска у реконвалесцентов COVID-19». Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 10 908 пациентов в возрасте от 18 до 90 лет, госпитализированных по поводу коронавирусной инфекции (COVID-19).



В проспективное исследование включено 220 пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких, из них 46,4% (n=103) женщин и 53,6% (n=118) мужчин. Средний возраст – $54,6 \pm 11,4$ года. Контрольную группу составили 60 пациентов с ССЗ, ранее и на момент включения в исследование не инфицированных SARS-CoV-2. Группы были сопоставимы по возрасту и гендерному составу. Проанализированы распространенность сердечно-сосудистых событий, факторы, повышающие кардиоваскулярный риск (ФР), у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19. У 152 пациентов – реконвалесцентов по COVID-19-ассоциированной пневмонии изучены лабораторные характеристики: уровень С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, D-димера, гуморальные маркеры эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, фактор фон Виллебранда (фФВ), ангиотензин 2, тромбомодулин, оксид азота (NO)). Для статистической обработки данных использован программный пакет Microsoft Office Excel 2020, включая использование встроенных функций статистической обработки с помощью программы STATISTICA 13.3.

Результаты. Ретроспективный анализ историй болезни 10 908 стационарных пациентов в возрасте от 18 до 90 лет, инфицированных SARS-CoV-2, продемонстрировал, что наибольший удельный вес в исследуемой когорте имели лица с нарушениями ритма – 13,4% (n=1460), распространенность острого миокардиального повреждения составила 5,3% (n=576), тромбоэмболических осложнений – 6,0% (n=651). Анализ встречаемости сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов – реконвалесцентов по SARS-CoV-2-пневмонии показал, что у 22,3% (n=49) лиц наблюдалось хотя бы одно сопутствующее ССЗ, у 17,3% (n=38) пациентов было отмечено сочетание ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, у 12,8% (n=32) пациентов – сочетание трех и более сердечно-сосудистых заболеваний. Анализ встречаемости кардиоваскулярных факторов риска в группе пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию, показал, что не более одного ФР было выявлено у 18,5% пациентов, 2 ФР – у 36,6%, 3 и более ФР – у 35,9% пациентов. Тяжесть течения заболевания зависела от степени поражения легких и частоты встречаемости кардиоваскулярных факторов риска. Уровень эндотелина-1 в группе пациентов с ССЗ, не инфицированных SARS-CoV-2, составил $94,2 \pm 2,36$ пг/мл против $110,5 \pm 5,2$ пг/мл ($p < 0,05$) в группе реконвалесцентов по COVID-19-пневмонии с кардиореспираторной коморбидной патологией. Установлена прямая корреляционная связь между уровнем эндотелина-1 и уровнями D-димера, фибриногена ($r=0,67$ и $r=0,71$ соответственно).

Заключение. Установлено, что в исследуемой группе тяжесть течения COVID-19 зависела от степени поражения легких и частоты встречаемости кардиоваскулярных факторов риска. У пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, перенесших COVID-19, частота встречаемости факторов риска и клиническое течение заболевания были ассоциированы с повышением уровня маркеров эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, кардиоваскулярный риск, коморбидные заболевания, эндотелиальная дисфункция

Kamilova U.¹, Masharipova D.¹, Nuritdinov N.¹, Utemuradov B.¹, Tagaeva D.¹, Petrova E.^{2,3}, Pleshko A.^{2,3}, Grigorenko E.^{2,3}✉, Mitkovskaya N.^{2,3}

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

² Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Assessment of the Prevalence of Cardiovascular Events and Factors that Increase Cardiovascular Risk in Patients with COVID-19

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kamilova U., Mitkovskaya N. – concept and design of the study, preparation and structuring of the article, formation of the results and conclusion, editing the text of the article; Petrova E. – material collection, processing, article text writing; Masharipova D., Tagaeva D., Pleshko A. – material collection and processing, literature review; Grigorenko E., Nuritdinov N., Utemuradov B. – data analysis, hypothesis testing; Grigorenko E. – data analysis, hypothesis testing, article text editing.

Submitted: 11.07.2023

Accepted: 28.08.2023

Contacts: alegri@tut.by

Abstract

Introduction. The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, has posed significant challenges to healthcare professionals in developing effective diagnostic methods, treatment strategies, and prevention of post-exposure complications. The pathogenic aspects of cardiovascular system (CVS) damage caused by SARS-CoV-2 are not yet fully understood. A higher mortality rate due to circulatory system diseases (CSD) has been observed in patients with COVID-19. SARS-CoV-2 can lead to the development of cardiovascular events or decompensation of associated CSD through direct or mediated mechanisms, including direct viral toxicity, excessive systemic inflammatory response, dysregulation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), endothelial dysfunction and thrombosis, ventilation-perfusion failure, electrolyte imbalance, and potentially cardiotoxic effects of COVID-19 therapy.

Purpose. The purpose of this study is to investigate the prevalence of cardiovascular events and analyze factors that increase cardiovascular risk in patients with COVID-19 coronavirus infection.

Materials and methods. The study was conducted as part of the international Belarusian-Uzbek scientific and technical project "Development of an algorithm and mobile application for assessing cardiovascular risk in patients with recurrent COVID-19". A retrospective analysis of medical records was performed for 10 908 patients aged 18 to 90 years who were hospitalized for COVID-19. The prospective study included 220 patients with lung damage due to COVID-19, of whom 46.4% (n=103) were female and 53.6% (n=118) were male, with a mean age of 54.6±11.4 years. The control group consisted of 60 patients with cardiovascular diseases who had never been infected with SARS-CoV-2. The groups are comparable in age and gender composition. The study analyzed the prevalence of cardiovascular events and factors increasing cardiovascular risk in patients with COVID-19. Laboratory characteristics, including levels of C-reactive protein (CRP),



fibrinogen, D-dimer, and humoral markers of endothelial dysfunction (endothelin-1, von Willebrand factor (VWF), angiotensin 2, thrombomodulin, nitric oxide (NO)), were studied in 152 COVID-19-associated pneumonia survivors. Statistical data processing was performed using the Microsoft Office Excel-2020 software package, including the use of built-in statistical processing functions using STATISTICA 13.3.

Results. A retrospective analysis of the medical records of 10 908 hospitalized patients aged 18 to 90 years with SARS-CoV-2 infection showed that the highest proportion in the study cohort had rhythm disturbances (13.4%, $n=1460$), followed by acute myocardial damage (5.3%, $n=576$), and thromboembolic complications (6.0%, $n=651$). The analysis of the incidence of concomitant cardiovascular diseases (CVDs) in patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia showed that 22.3% ($n=49$) of subjects had at least one concomitant CVD. Among them, 17.3% ($n=38$) had a combination of coronary heart disease and arterial hypertension, and 12.8% ($n=32$) had a combination of three or more cardiovascular conditions. Analysis of cardiovascular risk factors in patients with COVID-19-associated pneumonia revealed that 18.5% had no more than one risk factor (RF), 36.6% had two RF, and 35.9% had three or more RF. The severity of the disease course correlated with the degree of lung damage and the frequency of cardiovascular risk factors. The level of endothelin-1 in CVDs patients without SARS-CoV-2 infection was 94.2 ± 2.36 pg/mL, compared to 110.5 ± 5.2 pg/mL ($p < 0.05$) in COVID-19-associated pneumonia patients with cardiorespiratory comorbidities. A direct correlation was established between the level of endothelin-1 and the levels of D-dimer and fibrinogen ($r=0.67$ and $r=0.71$, respectively).

Conclusion. In COVID-19 patients with comorbid cardiovascular disease, the incidence of risk factors and the clinical course of the disease are associated with elevated levels of humoral markers characterizing endothelial dysfunction.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, cardiovascular risk, comorbidities, endothelial dysfunction

■ ВВЕДЕНИЕ

Весной 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально объявила о начале пандемии COVID-19. По данным ВОЗ, во всем мире около 760 млн человек были инфицированы коронавирусной инфекцией, а число умерших превысило 6,9 млн человек. Пандемия COVID-19 поставила перед специалистами различных сфер здравоохранения задачи по разработке оптимальных методов диагностики, лечения и профилактики постковидных осложнений. Сведения об эпидемиологии, клинических особенностях и лечении данной категории пациентов продолжают накапливаться и обсуждаться специалистами различных отраслей медицины в режиме реального времени [1, 2].

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, причиной возникновения которой является вирус SARS-CoV-2, представляет собой заболевание с крайне вариативными клиническими проявлениями: от бессимптомного течения до двусторонней интерстициальной пневмонии и развития тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). 30% пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, имели явления гипоксии и дыхательной недостаточности. В начале пандемии основное внимание медицинского сообщества было сосредоточено на тропизме вируса к

легким. Накопленные за 3 года данные отечественных и зарубежных исследований демонстрируют мультиорганность поражения, вызываемого SARS-CoV-2 [3].

Последствия COVID-19 для излечившихся зависят от целого ряда факторов, среди которых: объем поражения легких, состояние иммунной системы индивида, наличие сопутствующих заболеваний и факторов кардиоваскулярного риска [4, 5]. У большинства пациентов с легким течением COVID-19 удавалось достигнуть полного выздоровления. У пациентов с тяжелым вирусным поражением легких формировался поствоспалительный фиброз с прогрессирующей дыхательной недостаточностью [5, 7].

По данным литературы, среди пациентов, имеющих в анамнезе патологию бронхолегочной системы, отмечалось более тяжелое течение COVID-19. Также отмечен более высокий уровень смертности у пациентов с COVID-19 и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [8–10].

Описанные в литературе сердечно-сосудистые осложнения на фоне COVID-19 крайне разнообразны и включают в себя острое ишемическое и неишемическое повреждение миокарда (до 21%), острую сердечную недостаточность, нарушения ритма и проводимости (до 15%), венозные (до 7% у пациентов в общей палате и до 22% в отделении интенсивной терапии) и артериальные тромботические осложнения (до 11%). Распространенность миокардиального повреждения, развившегося на фоне COVID-19, варьировала от 7 до 62% [1, 12–15].

Патогенетические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) на фоне воздействия SARS-CoV-2 до конца не изучены. Накопленные данные свидетельствуют о чрезмерном воспалительном ответе у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, что вызывает активацию системы гемостаза и провоцирует тромбообразование как в артериальном, так и в венозном русле, а также приводит к формированию мультисистемного микротромбоза, что во многом способствует неблагоприятному прогнозу у инфицированных лиц [3]. Мужской пол, пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), а также высокий уровень D-димера связаны с повышенным риском летального исхода у пациентов с COVID-19 [16–21]. Ожирение, СД и АГ известны своей ассоциацией с эндотелиальной дисфункцией [22–24], развитие которой является одной из причин тяжелого течения COVID-19.

Нарушение сигнальных путей ренин-ангиотензиновой системы вследствие взаимодействия SARS-CoV-2 с его клеточным рецептором – ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ-2), чрезмерный неконтролируемый воспалительный ответ и эндотелиальная дисфункция, вероятнее всего, являются ключевыми патофизиологическими механизмами, приводящими к развитию коагулопатии и тромбоза, повреждению клеток и тканей [25, 26].

Не исключается острое повреждающее действие SARS-CoV-2 на кардиомиоциты, что доказывают результаты многочисленных исследований [10, 26–28].

Масштабы распространения COVID-19 по всему миру, тяжелое течение заболевания и ассоциированные осложнения поставили перед специалистами здравоохранения задачи по своевременной диагностике, разработке методов лечения и профилактики постковидных осложнений.



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить распространенность сердечно-сосудистых событий, проанализировать факторы, повышающие кардиоваскулярный риск, у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в рамках международного Белорусско-Узбекского научно-технического проекта «Разработать алгоритм и мобильное приложение оценки кардиоваскулярного риска у реконвалесцентов COVID-19».

В рамках научно-исследовательской работы проведен ретроспективный анализ медицинских карт 10 908 стационарных пациентов в возрасте от 18 до 90 лет, находившихся на лечении в инфекционных отделениях, развернутых для пациентов с коронавирусной инфекцией. Медиана возраста составила 64,0 (55,0–73,0) года, удельный вес мужчин – 45,8% (n=4996), женщин – 54,2% (n=5912).

В проспективное исследование были включены 220 пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких, из них 46,4% (n=103) женщин и 53,6% (n=118) мужчин. Средний возраст пациентов составил $54,6 \pm 11,4$ года. В контрольную группу были включены 60 пациентов, не инфицированных SARS-CoV-2. Группы были сопоставимы по возрасту и гендерному составу. Критерии не включения/исключения: подтвержденный сахарный диабет 1-го и 2-го типа, нарушения ритма и проводимости в анамнезе, заболевания печени и почек с формированием тяжелых стадий недостаточности, онкопатология, отказ пациентов от участия в исследовании.

Уровень С-реактивного белка (СРБ) оценивался биохимическим методом посредством реакции латекс-агглютинации с использованием набора Humatex CRP (HUMAN, Германия). Фибриноген определяли биохимическим, D-димер – иммуноферментным методом (ИФА) с использованием реактивов «Вектор-Бест» (Россия). Гуморальные факторы эндотелиальной дисфункции были изучены у 152 пациентов, уровни эндотелина-1, фактора фон Виллебранда (VWF), ангиотензина 2, тромбомодулина определены методом ИФА с использованием реактивов Elabscience (США) на иммуноферментном анализаторе Humareader HS (HUMAN, Германия). Оксид азота (NO) определяли ферментативным методом с использованием набора Assay Kit Abbkine (Германия).

Для статистической обработки данных использован программный пакет Microsoft Office Excel 2020, включая встроенные функции статистической обработки с помощью программы STATISTICA 13.3. Использовали методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (SD), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %); статистическую значимость полученных измерений при сравнении средних величин определяли по критерию Стьюдента (t). Полученные данные интерпретировались как достоверные, а различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза, равной или больше 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективный анализ историй болезни 10 908 стационарных пациентов в возрасте от 18 до 90 лет, инфицированных SARS-CoV-2, продемонстрировал, что наибольший удельный вес в исследуемой когорте имели лица с нарушениями ритма – 13,4% (n=1460). Распространенность острого миокардиального повреждения, развившегося на фоне инфицирования SARS-CoV-2, составила 5,3% (n=576). Удельный вес пациентов с COVID-19 и тромбоэмболическими осложнениями составил 6,0% (n=651). Полученные данные согласно возрастным группам по ВОЗ (молодой, средний, пожилой, старческий возраст) представлены в табл. 1.

Анализ полученных проспективных данных продемонстрировал, что все пациенты, перенесшие COVID-19 и госпитализированные в постковидном периоде по причине БСК, были реконвалесцентами по вирусной (SARS-CoV-2) пневмонии. На момент госпитализации пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией лихорадка наблюдалась у 11,4% (n=25), сатурация при поступлении в стационар составила

Таблица 1
Сердечно-сосудистые события у госпитализированных пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [12]
Table 1
Cardiovascular events in hospitalized patients with SARS-CoV-2 [12]

Сердечно-сосудистое событие	Удельный вес, % (n)				
	Возраст 18–44 года (n=1289)	Возраст 45–59 лет (n=2684)	Возраст 60–74 года (n=4778)	Возраст 75–90 лет (n=2157)	Возраст 18–90 лет (n=10 908)
Миокардит	1,6% (n=20)	0,3% (n=7)	0,1% (n=5)	–	0,3% (n=32)
ОИМ	0,9% (n=11)	2,5% (n=68)	2,1% (n=101)	5,8% (n=125)	2,8% (n=305)
Нарушения ритма					
Эпизоды ФП (впервые выявленные и/или пароксизмы у лиц с ФП в анамнезе)	1,2% (n=16)	1,8% (n=48)	7,3% (n=348)	11,2% (n=241)	6,0% (n=653)
СВТ	0,1% (n=1)	0,1% (n=3)	0,2% (n=7)	0,2% (n=3)	0,1% (n=14)
НЖЭС	0,5% (n=6)	1,2% (n=32)	3,1% (n=147)	10,9% (n=235)	3,9% (n=420)
ЖЭС	1,0% (n=13)	2,1% (n=55)	3,8% (n=182)	5,7% (n=123)	3,4% (n=373)
Всего	2,8% (n=36)	5,1% (n=138)	14,3% (n=684)	27,9% (n=602)	13,4% (n=1460)
Тромбоэмболические события					
ТГВ	0,5% (n=7)	1,1% (n=30)	3,0% (n=142)	3,9% (n=84)	2,4% (n=263)
ТЭЛА	0,7% (n=9)	2,2% (n=59)	3,5% (n=167)	7,1% (n=153)	3,6% (n=388)
Всего	1,2% (n=16)	3,3% (n=89)	6,5% (n=309)	11% (n=237)	6,0% (n=651)

Примечания: ОИМ – острый инфаркт миокарда; ФП – фибрилляция предсердий; СВТ – суправентрикулярная тахикардия; НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

90,19±3,21%. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) I степень поражения легких (0–25%) имели 54,5% (n=120) пациентов, II степень (25–50%) – 35% (n=77), III степень (50–75%) – 7,3% (n=7), IV степень (свыше 75% повреждения легочной ткани) – 3,2% (n=7) пациентов. В постковидном периоде на боль в груди жаловались 32,7% (n=72) пациентов, кашель – 31,4% (n=69), одышку – 49,1% (n=108), слабость – 31,8% (n=70) пациентов. Развитие дыхательной недостаточности наблюдалось у 28 из обследованных лиц.

У 36,8% (n=81) реконвалесцентов вирусной пневмонии ранее была диагностирована хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Средний возраст реконвалесцентов COVID-19-пневмонии с ХОБЛ составил 56,3±0,94 года, 55,6% (n=45) составили женщины и 44,4% (n=36) – мужчины. Среди жалоб при госпитализации в постковидном периоде отмечались: кашель – у 28,3% (n=23) пациентов, неангинозные боли в грудной клетке – у 34,6% (n=28), одышка – у 50,6% (n=41) пациентов.

При анализе сопутствующих заболеваний через 6 месяцев наблюдения у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, АГ выявлена у 68,5% (n=151) пациентов, 33,6% (n=74) страдали ожирением, 37,7% (n=83) пациентов имели ишемическую болезнь сердца, 18,6% (n=41) – хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Хроническая болезнь почек (ХБП) встречалась у 8,6% (n=19) пациентов, фибрилляция предсердий (ФП) – у 9,5% (n=21) обследованных реконвалесцентов (рис. 1).

Анализ факторов, повышающих сердечно-сосудистые риски (ФР), через 6 месяцев наблюдения у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, показал, что отягощенная наследственность ранней ИБС встречалась у 62% пациентов, курение – у 42%, ожирение – у 34,5%, гиподинамия – у 48%, гиперхолестеринемия (ГХС) – у 25% лиц (рис. 2).

Анализ встречаемости кардиоваскулярных факторов риска у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию, показал, что не более одного ФР было выявлено у 18,5% пациентов, 2 ФР – у 36,6%, 3 и более ФР – у 35,9% пациентов (рис. 3).

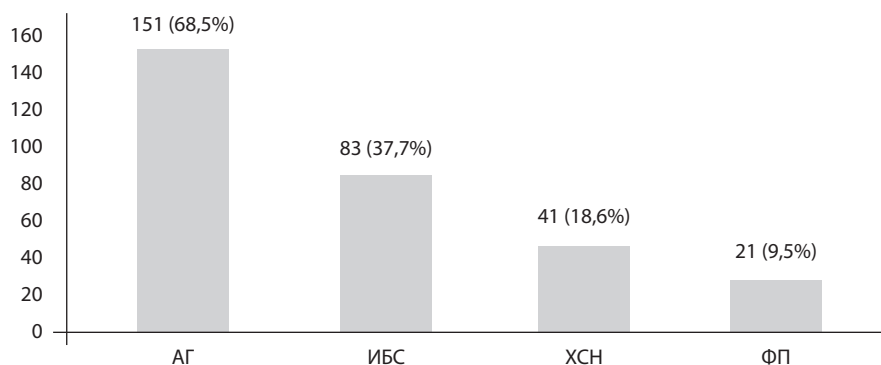


Рис. 1. Сопутствующие кардиоваскулярные заболевания, наблюдаемые через 6 месяцев после госпитализации у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию

Fig. 1. Concomitant cardiovascular disease seen 6 months after hospital admission in patients with COVID-19-associated pneumonia

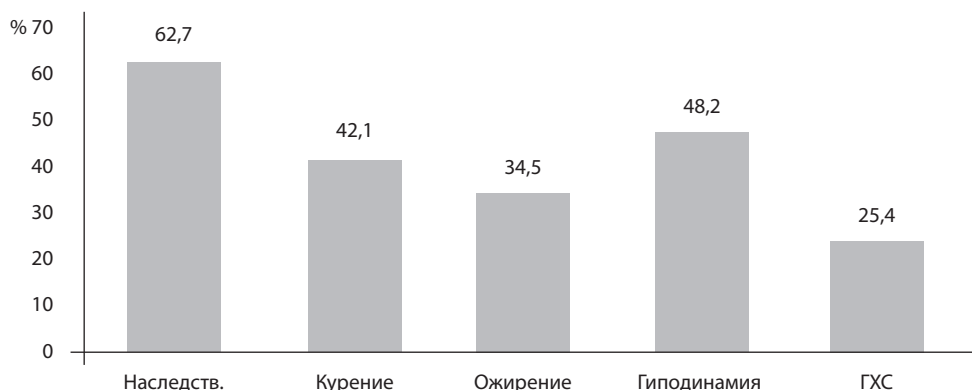


Рис. 2. Кардиоваскулярные факторы риска у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию
Fig. 2. Cardiovascular risk factors in patients with COVID-19-associated pneumonia

Анализ встречаемости коморбидных сердечно-сосудистых состояний у реконвалесцентов COVID-19-пневмонии показал, что у 22,3% (n=49) лиц встречалось хотя бы одно сопутствующее заболевание, из них 8,63% (n=19) были лица старше 60 лет (табл. 2). У 17,3% (n=38) пациентов наблюдалось сочетание ИБС и АГ, из них 8,12% (n=18) пациентов были старше 60 лет. У 12,8% (n=32) пациентов наблюдалось сочетание более трех ССЗ, из них 9,1% (n=20) – лица старше 60 лет. Следует отметить, что сочетание трех и более ССЗ чаще встречалось среди пациентов старше 60 лет: средний возраст – 61,9±2,03 года.

При наблюдении в постковидном периоде через 3 месяца после госпитализации по поводу вирусной пневмонии хотя бы одна из жалоб госпитального периода сохранялась у 36,6% пациентов, через 6 месяцев наблюдения – у 25,7%. Наиболее частыми жалобами через 3 и 6 месяцев у реконвалесцентов COVID-19-пневмонии были: слабость – 31,8% (n=70) и 24,1% (n=51) пациентов, одышка – у 28,6% (n=63) и

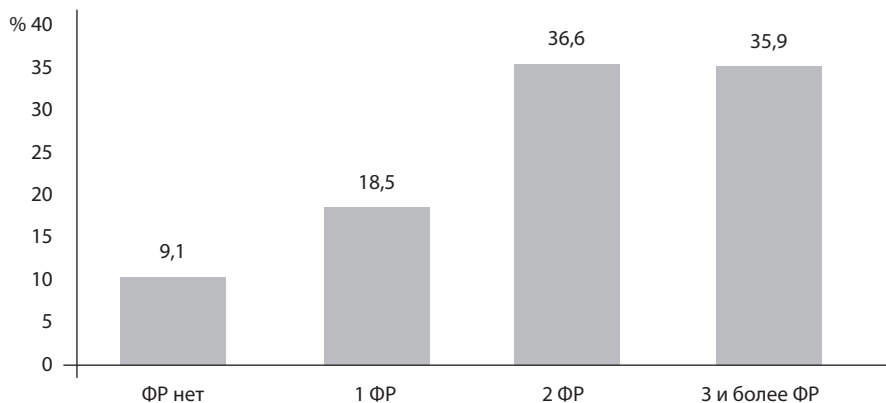


Рис. 3. Встречаемость кардиоваскулярных факторов риска в группе пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию
Fig. 3. Incidence of cardiovascular risk factors per patient with COVID-19-associated pneumonia

Таблица 2
Сердечно-сосудистая коморбидность у пациентов, перенесших COVID-19
Table 2
Cardiovascular comorbidity in COVID-19 patients

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)	Средний возраст пациентов, лет	Количество пациентов, % (n)
Наличие ССЗ	58,6±1,29	45,0 (99)
У женщин	58,7±1,74	23,2 (51)
У мужчин	58,5±1,93	21,8 (48)
1 ССЗ	55,4±1,85	22,3 (49)
Женщины	56,8±2,48	12,7 (28)
Мужчины	53,5±2,83	9,5 (21)
1 ССЗ ≥60 лет общее	68,4±1,36	8,6 (19)
2 ССЗ (АГ + ИБС)	59,2±1,77	17,3 (38)
Женщины	58,5±2,4	10,9 (24)
Мужчины	60,4±2,63	6,4 (14)
≥60 лет	67,4±0,7	8,2 (18)
≥3 ССЗ	61,9±2,03	12,8 (32)
Женщины	61,92±2,6	5,2 (13)
Мужчины	61,94±2,98	7,6 (19)
≥60 лет	68,35±1,12	9,1 (20)

17,9% (n=38) пациентов соответственно. В первые 3 месяца на фоне корректно подобранной антигипертензивной терапии отмечены эпизоды повышения АД у 18,1% (n=40) пациентов. Среди жалоб доминировали проявления астенизации, сердцебиение и перебои в работе сердца – у 11,6% (n=26) пациентов (табл. 3). В редких случаях у реконвалесцентов COVID-19-пневмонии наблюдались длительные неангинозного характера боли в груди, потеря вкуса и обоняния.

В течение 6 месяцев постковидного наблюдения в сравнении с данными первых 3 месяцев увеличилась доля пациентов с «новой» ИБС (1,4% против 0,45%, $p<0,05$), выявлено больше случаев острого повреждения миокарда ишемического и воспалительного генеза. Такая же тенденция наблюдалась в отношении новых случаев ХСН: 0,9% в первые 3 месяца и 1,4% через 6 месяцев постковидного периода ($p<0,05$).

Таблица 3
Жалобы пациентов, перенесших SARS-CoV-2-пневмонию, через 3 и 6 месяцев наблюдения, n (%)
Table 3
Complaints of patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia after 3 and 6 months of follow-up, n (%)

Симптомы	3 месяца (n=220)	6 месяцев (n=212)
Слабость	70 (31,8)	51 (24,1)
Одышка	63 (28,6)	38 (17,9)
Повышение артериального давления	40 (18,1)	39 (18,3)
Сердцебиение	26 (11,6)	11 (5,2)
Кашель	18 (8,2)	8 (3,7)
Боль в груди	9 (4,1)	7 (2,8)
Потеря вкуса и обоняния	5 (2,3)	1 (0,47)

Таблица 4
Гуморальные маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов, перенесших COVID-19
Table 4
Humoral markers of endothelial dysfunction in COVID-19 patients

Показатели	Пациенты с ССЗ, никогда не инфицированные SARS-CoV-2 (n=60)	Реконвалесценты COVID-19-пневмонии (n=152)	
		Без ССЗ	С коморбидной сердечно-сосудистой патологией
Оксид азота (NO), нмоль/мл	98,9±2,4	78,8±2,4*	115,1±3,3*
Эндотелин-1, пг/мл	94,2±2,36	85,6±2,9*	110,5±5,2*
Фактор фон Виллебранда, %	125,2±1,3	117,2±6,2*	152,9±3,9**
Тромбомодулин, нг/мл	1412±45,8	1349±63,7	1426,2±59,5*
Ангиотензин 2, U/l	79,63±1,52	79,79±1,57	82,15±2,42

Примечания: * p<0,05; ** p<0,001 достоверно по сравнению с группой пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, никогда не инфицированных SARS-CoV-2.

Уровень эндотелина-1 в группе пациентов с ССЗ, никогда не инфицированных SARS-CoV-2, составил 94,2±2,36 пг/мл против 110,5±5,2 пг/мл (p<0,05) в группе реконвалесцентов COVID-19-пневмонии с коморбидной сердечно-сосудистой патологией (табл. 4). В группе реконвалесцентов без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии данный показатель был ниже и составил 85,6±2,9 пг/мл против 94,2±2,36 пг/мл (p<0,05).

В группе реконвалесцентов COVID-19-пневмонии уровень фактора фон Виллебранда среди лиц с коморбидной сердечно-сосудистой патологией составил 152,9±3,9%, без ССЗ – 117,2±6,2% против 125,2±1,3% в группе пациентов с ССЗ, никогда не инфицированных SARS-CoV-2 (p<0,001 и p<0,05 соответственно). В свою очередь, в группе реконвалесцентов COVID-19-пневмонии с ССЗ показатель NO составил 115,1±3,3 нмоль/мл против 98,9±2,4 нмоль/мл в группе реконвалесцентов без ССЗ (p<0,05) и 78,8±2,4 нмоль/мл в группе не инфицированных SARS-CoV-2 (p<0,05).

Анализ гуморальных маркеров эндотелиальной дисфункции у реконвалесцентов COVID-19-пневмонии (n=152) в зависимости от наличия у них факторов кардиоваскулярного риска представлен в табл. 5. У пациентов с 1 ФР в сравнении со среднегрупповыми значениями у пациентов с тремя и четырьмя факторами кардиоваскулярного риска были статистически значимо ниже уровни эндотелина-1, оксида азота, фактора фон Виллебранда, тромбомодулина и ангиотензина 2 (табл. 5).

Для определения обоюдного влияния двух признаков в зависимости от вида представленных данных был выполнен корреляционный анализ с использованием метода Пирсона. Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем эндотелина-1 и уровнями D-димера (рис. 4) и фибриногена (рис. 5) у реконвалесцентов COVID-19-пневмонии с коморбидной сердечно-сосудистой патологией (r=0,67 и r=0,71 соответственно).

У реконвалесцентов COVID-19-пневмонии с нормальным согласно референсным значениям уровнем D-димера уровень эндотелина-1 составил 81,11±0,06 пг/мл, NO – 105,5±3,05 нмоль/мл, фактора фон Виллебранда (VWF) – 117,06±10,8%,

Таблица 5
Анализ гуморальных факторов эндотелиальной дисфункции у реконвалесцентов COVID-19-пневмонии (n=152) в зависимости от наличия у них факторов кардиоваскулярного риска
Table 5
Analysis of humoral factors of endothelial dysfunction in COVID-19-associated pneumonia patients (n=152) depending on the presence of cardiovascular risk factors

Показатели	1 ФР (n=5)	2 ФР (n=12)	3 ФР (n=45)	4 и более ФР (n=42)
Эндотелин-1 (пг/мл)	80,76±16,23	88,87±3,68	89,07±3,34*	94,3±7,49*
Оксид азота (нмоль/мл)	105,5±3,05	111,6±1,40	123,3±1,08*	129,6±1,32*
Фактор фон Виллебранда (%)	117,06±10,8	124,1±2,56	129,9±3,66*	134±2,67**
Тромбомодулин (нг/мл)	1351±69,79	1365±38,1	1410±26,14*	1425±25,5**
Ангиотензин 2 (U/l)	78,83±2,43	82,15±3,52	85,47±2,35*	87,26±6,81**

Примечания: ФР – фактор риска; * p<0,05; ** p<0,001.

тромбомодулина – 1365±38,1 пг/мл, ангиотензина 2 – 68,2±1,47 пг/мл. В группе реконвалесцентов с повышенным уровнем D-димера эти показатели были соответственно 1,4; 1,3; 1,6; в 1,3 и 1,2 раза выше (рис. 4).

У реконвалесцентов COVID-19-пневмонии с нормальным согласно референсным значениям уровнем фибриногена концентрация эндотелина-1 составила 88,87±3,68 пг/мл, NO – 111,6±1,40 нмоль/мл, фФВ – 124,1±2,56%, тромбомодулина – 1365±38,1 пг/мл, а уровень ангиотензина 2 составил 68,2±1,47 пг/мл, в группе пациентов с повышенным уровнем фибриногена эти показатели были выше в 1,5 раза для эндотелина-1, в 1,3 раза – для NO, в 1,6 раза – для фФВ, в 1,4 раза – для тромбомодулина и в 1,5 раза – для ангиотензина 2 (рис. 5).

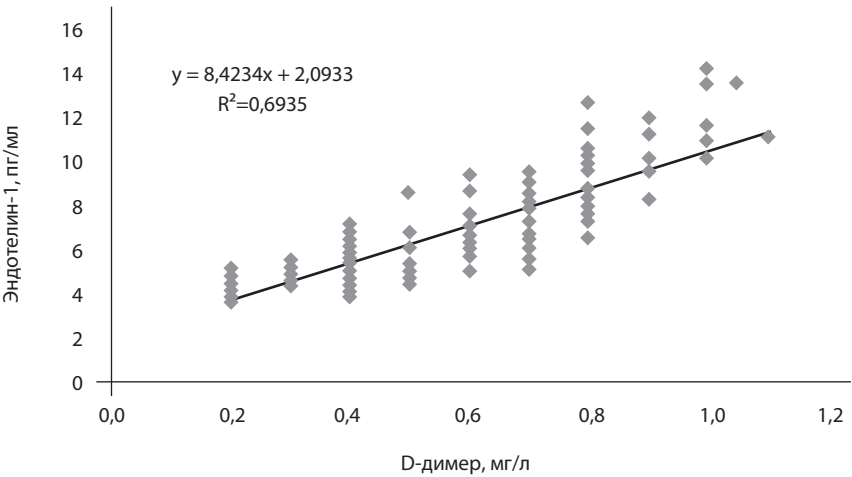


Рис. 4. Взаимосвязь уровня эндотелина-1 и D-димера у реконвалесцентов COVID-19-пневмонии с коморбидной сердечно-сосудистой патологией
Fig. 4. Correlation of endothelin-1 and D-dimer in patients with COVID-19-associated pneumonia and cardiovascular comorbidities

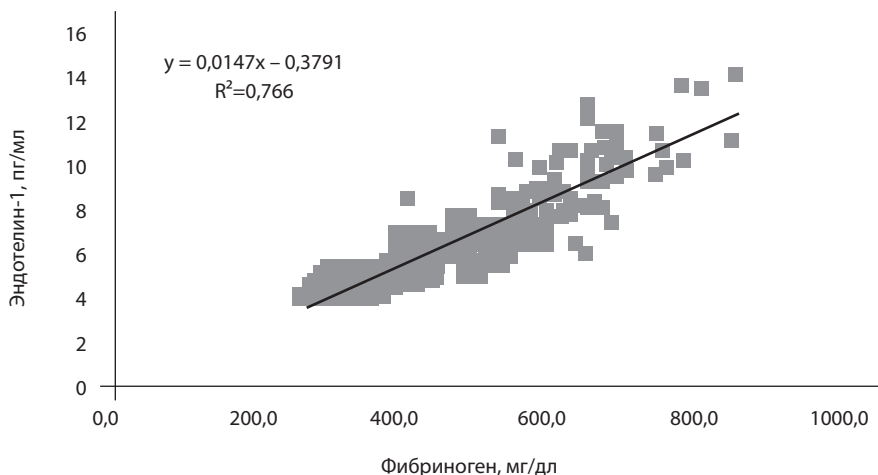


Рис. 5. Взаимосвязь уровня эндотелина-1 и фибриногена у пациентов – реконвалесцентов по COVID-19-пневмонии с коморбидной сердечно-сосудистой патологией
Fig. 5. Correlation of endothelin-1 and fibrinogen in patients with COVID-19-associated pneumonia and cardiovascular comorbidities

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретроспективный анализ истории болезни 10 908 стационарных пациентов с COVID-19 продемонстрировал, что у 13,4% лиц развились нарушения ритма, у 5,3% – острое миокардиальное повреждение, в 6,0% случаев – тромбэмболические осложнения. Анализ встречаемости сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у реконвалесцентов COVID-19-пневмонии показал, что у 22,3% лиц наблюдалось хотя бы одно сопутствующее ССЗ, у 17,3% пациентов – сочетание ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, у 12,8% пациентов – сочетание трех и более сердечно-сосудистых заболеваний. У 35,9% реконвалесцентов были выявлены три и более фактора, повышающие кардиоваскулярный риск. У пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, перенесших COVID-19, частота встречаемости факторов риска и клиническое течение заболевания были ассоциированы с повышением уровня гуморальных маркеров эндотелиальной дисфункции.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhou F, Yu T., Du R. 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
2. Ishigami J., Kou M., Ding N. Cardiovascular Disease and Coronavirus Disease 2019: Epidemiology, Management, and Prevention. *Curr Epidemiol Rep*. 2021;8:1–8. doi: 10.1007/s40471-020-00261-2
3. Pleshko A.A., Petrova B.E., Gunich V.S., Rakovich V.S., Grigorenko A.E., Mit'kovskaya P.N. Coronavirus infection (MERS-CoV-2): Beware of Ovid-19-related coagulopathy. *Neotlozh. kardiologiya i kardiovaskulyar. riski*. 2021;5(1):1223–1233. (in Russian)
4. Arutyunov A.G., Tarlovskaya E.I., Galstyan G.R. The impact of BMI on the course of the acute SARS-COV-2 infection and the risks that emerge during the first year after the hospital discharge. Subanalysis evidence of the AKTIV and AKTIV 2 registries. *Problemy endokrinologii*. 2023;68(6):89–109. doi: 10.14341/probl13165. (in Russian)

5. Atallah B., Mallah S.I., AlMahmeed W. Anticoagulation in COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(4):260–261. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa036
6. Kamilova U., Ermekebaeva A., Nuritdinov N. Occurrence of comorbid diseases in patients after COVID-19. *Journal of Medicine and Life.* 2023;16(3):447–450. doi: 10.25122/jml-2022-0168
7. Pizzolo F., Rigoni A.M., De Marchi S. Deep vein thrombosis in SARS-CoV-2 pneumonia-affected patients within standard care units: Exploring a submerged portion of the iceberg. *Thromb Res.* 2020;194:216–219. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.008
8. Hu X., Hu C., Yang Y. Clinical characteristics and risk factors for severity of COVID-19 outside Wuhan: a double-center retrospective cohort study of 213 cases in Hunan, China. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620963035. doi: 10.1177/1753466620963035
9. Goff D.C., Lloyd-Jones D.M., Bennett G. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S49–S73. doi: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
10. Yelin D., Margalit I., Yahav D. Long COVID-19-it's not over until? *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:506–8. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.001
11. Reyes L.F., Garcia-Gallo E., Murthy S. Major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with severe COVID-19 registered in the ISARIC WHO clinical characterization protocol: A prospective, multinational, observational study. *J Crit Care.* 2023;77:154318. doi: 10.1016/j.jccr.2023.154318
12. Pleshko A., Petrova E., Grigorenko E., Mitkovskaya N. Cardiovascular events in patients with novel coronavirus infection COVID-19. *Kardiologiya v Belarusi.* 2020;13(4):580–595. doi: 10.34883/Pl.2021.13.4.007. (in Russian)
13. Ali M.A.M., Spinler S.A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med.* 2021;31(3):143–160. doi: 10.1016/j.tcm.2020.12.004
14. Nopp S., Moik F., Jilma B., Pabinger I., Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(7):1178–1191. doi: 10.1002/rth2.12439
15. Nematzoda O., Gaibov A.D., Kalmykov E.L., Baratov A.K. COVID-19-related arterial thrombosis. *Vestnik Avicenny.* 2021;23(1):85–94. (in Russian)
16. Cheng P., Zhu H., Witteles R.M. Cardiovascular Risks in Patients with COVID-19: Potential Mechanisms and Areas of Uncertainty. *Curr Cardiol.* 2020;22:34. doi: 10.1007/s11886-020-01293-2
17. Silverio A., Di Maio M., Citro R., Esposito L., Juliano G., Bellino M., Baldi C., De Luca G., Ciccarelli M., Vecchione C., Galasso G. Cardiovascular risk factors and mortality in hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of 45 studies and 18,300 patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):23.
18. Xiang G., Xie L., Chen Z., Hao S., Fu C., Wu Q., Liu X., Li S. Clinical risk factors for mortality of hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2021;10(3):2723–2735.
19. Dessie Z.G., Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):855.
20. Tang N., Li D., Wang X. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:844–7. doi: 10.1111/jth.14768
21. Ambrosino P., Calcaterra I.L., Mosella M. Endothelial Dysfunction in COVID-19: A Unifying Mechanism and a Potential Therapeutic Target. *Biomedicines.* 2022;10(4):812. doi: 10.3390/biomedicines10040812
22. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021;27:601–615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
23. Mengozzi A., Masi S., Virdis A. Obesity-Related Endothelial Dysfunction: moving from classical to emerging mechanisms. *Endocr and Metab Sci.* 2020;1(3-4):100063.
24. Brandes R.P. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Hypertension.* 2014;64(5):924–928.
25. Hadi H.A.R., Suwaidi J.A. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(6):853–876.
26. Sriram K., Insel P.A. Inflammation and thrombosis in COVID-19 pathophysiology: proteinase-activated and purinergic receptors as drivers and candidate therapeutic targets. *Physiol Rev.* 2021;101(2):545–567.
27. Evans P.C., Rainger G.E., Mason J.C. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for atherosclerosis and vascular biology, and the esc council of basic cardiovascular science. *Cardiovasc Res.* 2020;116:2177–84. doi: 10.1093/cvr/cvaa230
28. Pleshko A.A., Petrova E.B., Grigorenko E.A., Gorbat T.V., Gunich S.V., Mitkovskaya N.P. Acute myocardial injury in COVID-19 patients: pathogenetic aspects and differential diagnosis considerations. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski.* 2023;7(1):1859–1867. Available at: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1859>
29. Kamilova U., Atakhodjaeva G., Abdullaeva C. Features in the Processes of Left Ventricular Remodeling Depending on the Degree of Renal Dysfunction in Patients with Chronic Heart Failure. *International Journal of Biomedicine.* 2022;12(2):218–221. doi: 10.21103/Article12(2)_OA2