

РАЗВИТИЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19

Литвиненко Р.И.¹, Гайдук С.В.¹, Бугаев П.А.¹, Суржиков П.В.¹, Язенок А.В.¹

¹ФГБ ВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, e-mail: litvius@yandex.ru

Изучено влияние перенесенного COVID-19 на риски развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) и доклинических форм атеросклероза, верифицированных с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) и ультразвукового доплеровского исследования (УЗДГ) сосудов головы и шеи. Несмотря на разные причины заболевания, COVID-19 и атеросклероз имеют общность воспалительных и иммунных механизмов, которые являются важными компонентами в структуре патогенеза обоих заболеваний. Пациенты с ИБС имеют более высокие риски поражения легких при COVID-19 по сравнению с пациентами без ИБС. При этом объем поражения легочной ткани может значительно варьироваться. По-видимому, на это влияют и другие параметры (объем вирусной нагрузки, другие заболевания, возраст и т.д.). Отсутствие признаков атеросклероза по данным ЭхоКГ и УЗДГ сосудов головы и шеи ассоциировано с более легким течением COVID-19. После перенесенного COVID-19 отмечается статистически значимое увеличение впервые выявленных случаев ИБС, а также доклинических форм атеросклероза, верифицированных по данным ЭхоКГ и УЗДГ сосудов головы и шеи. Таким образом, COVID-19 может рассматриваться как независимый фактор развития и прогрессирования атеросклероза и ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца (ИБС), COVID-19, SARS-CoV-2, атеросклероз, эхокардиография, ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи.

ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH AND WITHOUT CORONARY HEART DISEASE AFTER UNDERGOING COVID-19

Litvinenko R.I.¹, Gayduck S.V.¹, Bugaev P.A.¹, Surjnikov P.V.¹, Yazenok A.V.¹

¹Medical military academy of S.M. Kirov Russia Defense Ministry, Saint-Petersburg, e-mail: litvius@yandex.ru

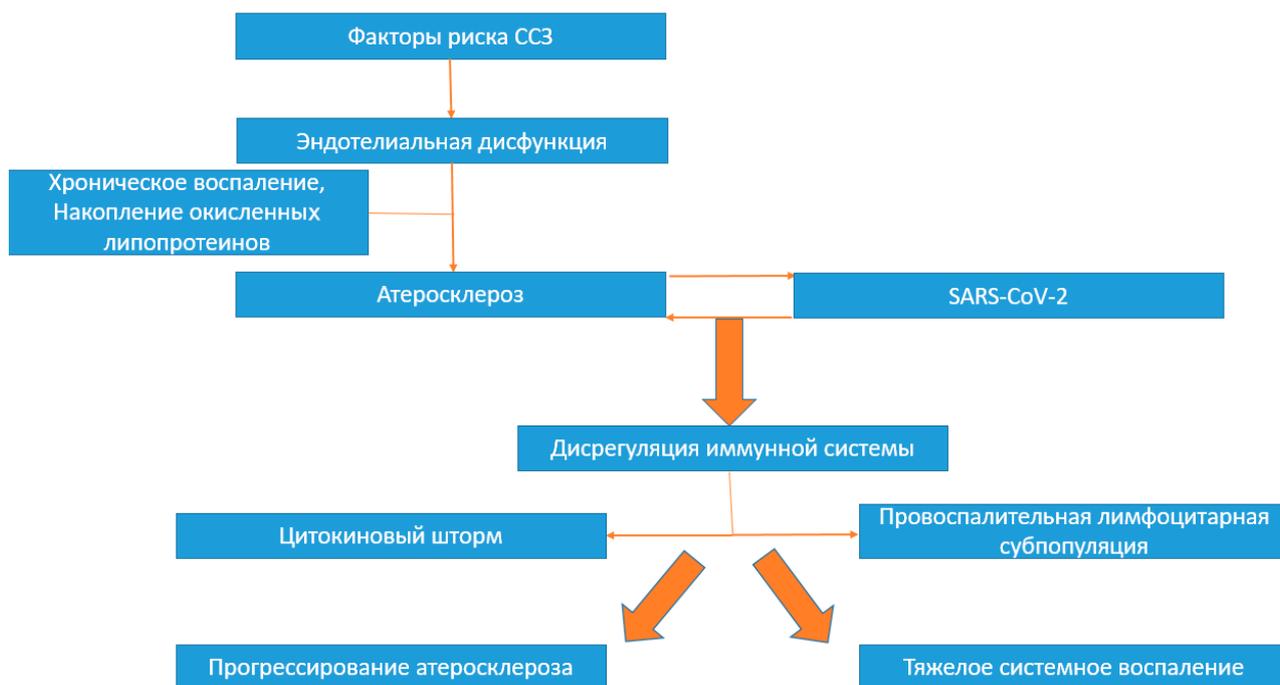
The effect of COVID-19 on the risks of development and progression of coronary heart disease (CHD) and preclinical forms of atherosclerosis verified by echocardiography (EchoCG) and ultrasound Doppler examination (UZDG) of the vessels of the head and neck was studied. Despite the different causes of the disease, COVID-19 and atherosclerosis have common inflammatory and immune mechanisms, which are important components in the structure of the pathogenesis of both diseases. Patients with coronary heart disease have a higher risk of lung damage in COVID-19 compared to patients without coronary heart disease. In this case, the volume of lung tissue damage can vary significantly. Apparently, this is influenced by other parameters (the volume of viral load, other diseases, age, etc.). The absence of signs of atherosclerosis according to EchoCG and ultrasound of the vessels of the head and neck is associated with a milder course of COVID-19. After COVID-19, there was a statistically significant increase in newly diagnosed cases of coronary heart disease, as well as preclinical forms of atherosclerosis, verified by EchoCG and ultrasound of the vessels of the head and neck. Thus, COVID-19 can be considered as an independent factor in the development and progression of atherosclerosis and coronary heart disease.

Keywords: coronary heart disease (CHD), COVID-19, SARS-CoV-2, atherosclerosis, echocardiography, ultrasound dopplerography of the vessels of the head and neck.

Атеросклероз – это хронический воспалительный и дегенеративный процесс, который в основном возникает в артериях крупного и среднего размера и морфологически характеризуется асимметричными очаговыми утолщениями самого внутреннего слоя артерии - интимы. Этот процесс лежит в основе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) - наиболее распространенной причины смерти во всем мире [1]. Провоспалительные и тромбофилические состояния являются неотъемлемой чертой течения атеросклероза,

потенциально повышая уязвимость к тяжелой форме COVID-19, поскольку лежащая в основе эндотелиальная дисфункция может представлять собой идеальную нерегулируемую иммунологическую обстановку, в которой SARS-CoV-2 запускает «цитокиновый шторм» [2]. Более ранние исследования показали, что эпидемии гриппа могут вносить существенный вклад в тяжесть течения и распространенность ССЗ, в том числе ишемической болезни сердца (ИБС) [3]. Данные аспекты также изучались по отношению к SARS-CoV-2, возбудителю COVID-19, отмечалась повышенная частота выявления случаев миокардита, острого коронарного синдрома, тромбоемболий и других ССЗ [4; 5]. Эта взаимосвязь может быть объяснена влиянием SARS-CoV-2 на развитие атеросклероза путем нарушения эндотелиальной функции. Эндотелиальные клетки и перициты в большом количестве экспрессируют ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2). SARS-CoV-2 использует этот фермент для облегчения проникновения в клетки-мишени и инициации инфекции, опосредованной трансмембранной сериновой протеазой 2 (TMPRSS2) и катепсином L [6]. Попадая внутрь, вирус нарушает иммунные механизмы клетки, вызывая гипервоспалительное состояние, а также за счет взаимодействия с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, активирует вазоконстрикцию, воспаление и фиброз, нарушает тромботический баланс, вызывая активацию каскада свертывания крови и подавление фибринолитических механизмов. Дизрегуляция и повреждение эндотелия приводит к дисфункции сердечно-сосудистой, легочной и иммунной системы [7]. В ряде исследований обнаружена связь между воспалительной реакцией при COVID-19, атеросклерозом и течением различных клинических форм ССЗ. При этом отмечено существование двунаправленной связи между COVID-19 и атеросклерозом. С одной стороны, наличие в анамнезе ССЗ увеличивает риск тяжелого заболевания и смерти у лиц, инфицированных вирусом, с другой - COVID-19 сам по себе может вызывать повреждение миокарда, острый коронарный синдром, венозную тромбоемболию и декомпенсацию уже имеющихся ССЗ [8; 9].

Патогенетическая взаимосвязь атеросклероза и COVID-19 в упрощенном виде представлена на рисунке.



Патогенетическая взаимосвязь атеросклероза и COVID-19

Атеросклероз как хроническое воспалительное заболевание может быть идеальным субстратом для высокой вирусной способности к репликации Sars-CoV-2 в клетках человека, что в дальнейшем приводит к гиперактивации провоспалительных паттернов из-за нарушения регуляции иммунной системы. По-видимому, уровень прогрессирования атеросклероза влияет на тяжесть COVID-19 у восприимчивых пациентов, вызывая различную степень продукции избыточного количества клеток иммунной системы, среди прочих цитокинов, в основном участвующих в повреждении органов. Воспалительная реакция, формируя некий порочный круг, подпитывая саму себя, может привести к прогрессированию атеросклероза, увеличивая риск сосудистых осложнений.

Цель исследования – верификация признаков развития и прогрессирования атеросклероза у пациентов после перенесенного COVID-19 различной степени тяжести.

Материалы и методы исследования

Всего в исследование были включены 265 пациентов: 60 женщин (22,6%) и 205 мужчин (77,4%). Всем пациентам проводилось стационарное обследование, направленное на скрининг атеросклероза с помощью ультразвукового доплеровского исследования (УЗДГ) сосудов головы и шеи, а также эхокардиографии (ЭхоКГ). В дальнейшем, в интервале от 1 месяца до 12 месяцев, все пациенты проходили стационарное лечение по поводу COVID-19. У 39 человек (14,7%) заболевание протекало в легкой степени тяжести, у 173 (65,3%) - в средней степени тяжести, а у 53 пациентов (20%) COVID-19 носил тяжелое течение. Через 3-6 месяцев после острого COVID-19 указанным лицам проводилось обследование, одной из целей которого

являлась оценка развития и прогрессирования атеросклероза после перенесенного COVID-19. Общий интервал наблюдения за пациентами составил 5-17 месяцев. Средний возраст обследуемых на момент конечной точки исследования составил 50,2 года.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (разработчик - ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро - Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова - Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела - Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Уровень значимости статистических тестов для определения степени достоверности полученных результатов (p) составил менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристика пациентов до заболевания COVID-19 представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов до заболевания COVID-19

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
ИБС исходно	нет	181	68,3	62,3 – 73,9
	да	84	31,7	26,1 – 37,7
Дислипидемия исходно	нет	136	51,3	45,1 – 57,5
	дислипидемия 2а типа	29	10,9	7,5 – 15,3
	дислипидемия 2б типа	93	35,1	29,4 – 41,2
	дислипидемия 3 типа	2	0,8	0,1 – 2,7
	дислипидемия 4 типа	4	1,5	0,4 – 3,8

	дислипидемия 5 типа	1	0,4	0,0 – 2,1
Признаки атеросклероза по ЭхоКГ исходно	нет	108	40,8	34,8 – 46,9
	да	157	59,2	53,1 – 65,2
Признаки атеросклероза по УЗДГ сосудов головы и шеи исходно	нет	141	53,2	47,0 – 59,3
	начальные признаки атеросклероза	80	30,2	24,7 – 36,1
	гемодинамически не значимый атеросклероз	43	16,2	12,0 – 21,2
	гемодинамически значимый атеросклероз	1	0,4	0,0 – 2,1
Прием статинов исходно	не принимает	174	65,7	59,6 – 71,4
	принимает	91	34,3	28,6 – 40,4

При анализе исходных характеристик пациентов обращало внимание наличие у 84 из них верифицированной ИБС (31,7%), признаки атеросклероза по данным ЭхоКГ обнаружались у 157 пациентов (59,2%), а по данным УЗДГ сосудов головы и шеи начальные явления атеросклероза были верифицированы у 80 пациентов (30,2%), гемодинамически не значимые стенозы - у 43 (16,2%), а у 1 пациента были выявлены гемодинамически значимые бляшки (0,2%).

В таблице 2 представлены результаты поражения легких по данным КТ во время заболевания COVID-19 в зависимости от наличия у пациента ранее верифицированной ИБС.

Таблица 2

Данные КТ легких у пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия у них верифицированной ИБС

Показатель	Категории	КТ легких					p
		КТ-0	КТ-1	КТ-2	КТ-3	КТ-4	
ИБС	нет	36 (92,3)	67 (67,0)	38 (52,1)	30 (78,9)	10 (66,7)	< 0,001* p _{КТ-0 – КТ-1} = 0,020
	есть	3 (7,7)	33 (33,0)	35 (47,9)	8 (21,1)	5 (33,3)	

							Р _{КТ-0 – КТ-2} < 0,001 Р _{КТ-2 – КТ-3} = 0,046
--	--	--	--	--	--	--	--

В результате сравнения групп пациентов с ИБС и без нее были установлены статистически значимые различия по объему поражения легочной ткани. Обращает внимание, что лишь у 7,7% пациентов с КТ-0 был установлен диагноз ИБС, в других группах этот показатель был значительно выше.

Проведен анализ поражения легочной ткани по данным КТ легких в зависимости от наличия исходного атеросклероза по данным ЭхоКГ и УЗДГ сосудов головы и шеи. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3

Данные КТ легких у пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия у них признаков атеросклероза по данным ЭхоКГ и УЗДГ сосудов головы и шеи

Показатель	Категории	КТ легких					р
		КТ-0	КТ-1	КТ-2	КТ-3	КТ-4	
Признаки атеросклероза по данным ЭхоКГ исходно	нет признаков атеросклероза	22 (56,4)	45 (45,0)	20 (27,4)	15 (39,5)	6 (40,0)	0,038* р _{КТ-0 – КТ-2} = 0,025
	признаки атеросклероза	17 (43,6)	55 (55,0)	53 (72,6)	23 (60,5)	9 (60,0)	
Признаки атеросклероза по данным УЗДГ сосудов головы и шеи исходно	нет признаков атеросклероза	33 (84,6)	54 (54,0)	27 (37,0)	21 (55,3)	6 (40,0)	< 0,001* р _{КТ-0 – КТ-4} = 0,033
	начальные признаки атеросклероза	6 (15,4)	30 (30,0)	24 (32,9)	14 (36,8)	6 (40,0)	
	гемодинамически не значимый атеросклероз	0 (0,0)	16 (16,0)	22 (30,1)	3 (7,9)	2 (13,3)	
	гемодинамически значимый атеросклероз	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	

Согласно представленной таблице, при сопоставлении объема поражения легочной ткани по данным КТ легких с исходно выявленными признаками атеросклероза по данным ЭхоКГ и УЗДГ сосудов головы и шеи были выявлены статистически значимые различия между группами. В группе с КТ-0 отмечалось значительно большее количество пациентов без признаков атеросклероза по сравнению с другими группами.

Анализ результатов контрольного обследования после COVID-19 и сравнение этих данных с исходными показателями представлены в таблице 4.

Таблица 4

Динамика прогрессирования атеросклероза в зависимости от объема поражения легких по данным КТ легких

Показатели	Категории	Исходно, n (%)	После COVID-19, n (%)	p
Наличие ИБС	нет	181 (68,3)	151 (57)	< 0,001
	да	84 (31,7)	114 (43)	
Признаки атеросклероза по ЭхоКГ	нет	108 (40,8)	75 (28,3)	< 0,001
	да	157 (59,2)	190 (71,7)	
Признаки атеросклероза по УЗДГ сосудов головы и шеи	нет	141 (53,2)	80 (30,2)	< 0,001
	начальные признаки атеросклероза	80 (30,2)	114 (43)	
	гемодинамически не значимый атеросклероз	43 (16,2)	65 (24,5)	
	гемодинамически значимый атеросклероз	1 (0,4)	6 (2,3)	

При анализе данных обследования до COVID-19 и после него обращает внимание значительное увеличение случаев верифицированной ИБС, а также атеросклеротических изменений по данным как ЭхоКГ, так и УЗДГ сосудов головы и шеи.

Выводы

Пациенты с ИБС имеют более высокие риски поражения легких при COVID-19 по сравнению с пациентами без ИБС. При этом объем поражения легочной ткани может

значительно варьироваться. По всей видимости, на это влияют и другие параметры (объем вирусной нагрузки, другие заболевания, возраст и т.д.). Отсутствие признаков атеросклероза по данным ЭхоКГ и УЗДГ сосудов головы и шеи ассоциировано с более легким течением COVID-19. После перенесенного COVID-19 отмечается статистически значимое увеличение впервые выявленных случаев ИБС, а также доклинических форм атеросклероза, верифицированных по данным ЭхоКГ и УЗДГ сосудов головы и шеи.

Таким образом, COVID-19 может рассматриваться как независимый фактор развития и прогрессирования атеросклероза и ИБС.

Список литературы

1. Vilaplana-Carnerero C., Giner-Soriano M., Dominguez À., Morros R., Pericas C., Álamo-Junquera D., Toledo D., Gallego C., Redondo A., Grau M. Atherosclerosis, Cardiovascular Disease, and COVID-19: A Narrative Review // *Biomedicines*. 2023. № 11. P. 1206. DOI: 10.3390/biomedicines11041206.
2. Makarova Y.A., Ryabkova V.A., Salukhov V.V., Sagun B.V., Korovin A.E., Churilov L.P. Atherosclerosis, cardiovascular disorders and COVID-19: Comorbid pathogenesis // *Diagnostics*. 2023. № 13. P. 1-15. DOI: 10.3390/diagnostics13030478.
3. Chaves S.S., Nealon J., Burkart K.G., Modin D., Biering-Sørensen T., Ortiz J.R., Vilchis-Tella V.M., Wallace L.E., Roth G., Mahe C., Brauer M. Global, regional and national estimates of influenza-attributable ischemic heart disease mortality // *EClinicalMedicine*. 2022. Vol. 55. № 101740. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101740.
4. Seeherman S., Suzuki Y.J. Viral infection and cardiovascular disease: Implications for the molecular basis of COVID-19 pathogenesis // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. P. 1-13. DOI: 10.3390/ijms22041659.
5. Saeed S., Tadic M., Larsen T.H., Grassi G., Mancia G. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications: Focused clinical review // *J. Hypertens.* 2021. Vol. 39. P. 1282-1292. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002819.
6. Liu T., Luo S., Libby P., Shi G.P. Cathepsin L-selective inhibitors: A potentially promising treatment for COVID-19 patients // *Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 213. P. 1-13. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107587.
7. Siddiqi H.K., Libby P., Ridker P.M. COVID-19—A vascular disease // *Trends Cardiovasc. Med.* 2021. Vol. 31. Iss.1. P. 1–5. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.10.005.

8. Jalili M., Sayehmiri K., Ansari N., Pourhossein B., Fazeli M., Azizi Jalilian F. Association between influenza and COVID-19 viruses and the risk of atherosclerosis: Meta-analysis study and systematic review // *Adv. Respir. Med.* 2022. Vol. 90. P. 338-348. DOI: 10.3390/arm90040043.
9. Литвиненко Р.И., Гайдук С.В., Суржиков П.В., Велибеков Р.Т. Атеросклероз и новая коронавирусная инфекция: сходство иммуновоспалительных механизмов // *Современные проблемы науки и образования.* 2022. № 6-1. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32293> (дата обращения: 26.12.2023).