

*На правах рукописи*

**АГЕЙКИН Алексей Викторович**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ НОВОЙ  
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

**Специальность 3.1.22 – Инфекционные болезни**

**А в т о р е ф е р а т**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**

**МОСКВА – 2022**

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

**Научный руководитель –** доктор медицинских наук  
**Усенко Денис Валериевич**

**Официальные оппоненты:** **Валишин Дамир Асхатович,**  
доктор медицинских наук, профессор,  
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО

**Петров Владимир Александрович,**  
доктор медицинских наук, профессор,  
МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий научно-образовательным отделом, заведующий кафедрой инфекционных болезней, общественного здоровья и здравоохранения ИАТЭ НИЯУ МИФИ

**Ведущая организация –** ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте [www.crie.ru](http://www.crie.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Светлана Викторовна Николаева**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ, COVID-19), унесшая более 6 млн жизней, остается одной из ключевых проблем в области здравоохранения на протяжении последних двух лет. Общее число заболевших НКИ превысило 530 млн, в том числе в Российской Федерации – 18 млн, из которых более 370 тысяч случаев завершились летальным исходом [URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>].

При COVID-19 выявлен широкий спектр внелегочных проявлений, в первую очередь, поражение сердечно-сосудистой системы – аритмия, острое миокардиальное повреждение (ОМП) и миокардит, впервые возникшая кардиомиопатия, инфаркт миокарда, тромбоэмболия и сердечная недостаточность [Фисун А. Я., 2021]. Данные о частоте и структуре указанных осложнений существенно различаются и установлены главным образом при тяжелой форме COVID-19. Так, острое повреждение миокарда развивалось у 62,9 % больных тяжелой формой COVID-19 в возрасте старше 65 лет, у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом – 34,1 % [Li T., 2021; Yang F., 2020].

У 20–30 % госпитализированных пациентов с COVID-19 в остром периоде регистрируются биохимические признаки повреждения миокарда, о чем свидетельствует повышение уровня тропонина I (Tr I) выше 99-го перцентиля [Huang C., 2020]. В ряде исследований была установлена прогностическая значимость оценки уровня высокочувствительного тропонина (hsTnI) при COVID-19 – лица с уровнем hsTnI  $\geq 14$  пг/мл с большей вероятностью нуждались в госпитализации в отделения интенсивной терапии (ОИТ) (62,5 % против 24,7 %), искусственной вентиляции легких (43,5 % против 4,7 %) и чаще имели летальный исход (18,8 % против 0 %) по сравнению с пациентами с уровнем hsTnI  $< 14$  пг/мл [Qin J. J., 2020; Rath D., 2020; Wei J. F., 2020]. Такие данные при среднетяжелой форме COVID-19 в доступной литературе в настоящее время не представлены.

Поражение сердца при инфекции COVID-19 в первую очередь связывают с прямой инвазией вируса в кардиомиоциты с последующей их гибелью, поражением эндотелиальных клеток сосудов и развитием эндотелиита, изменением транскрипции клеток тканей сердца, активацией комплемента и комплемент-опосредованной коагулопатией и микроангиопатией, снижением экспрессии ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (АПФ2) и нарушением регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), вегетативной дисфункцией [Bonow R. O., 2020; Chen L., 2020; Tavazzi G., 2020].

Важную роль в патогенезе COVID-19 играет системный воспалительный ответ вследствие пролиферации и гиперактивности Т-лимфоцитов и макрофагов. В контексте поражения сердца при COVID-19 повышение уровня цитокинов и хемокинов связывают как с воспалительным повреждением тканей сердца, так и с последующим фиброзом и рубцеванием сердечной ткани вследствие гиперпродукции трансформирующего фактора роста-бета (TGF- $\beta$ ) [Giamarellos-Bourboulis E. J., 2020; Pellicori P., 2020; Vabret N., 2020]. Однако роль ключевых иммунных медиаторов – интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-17, интерферона (ИФН)- $\alpha$ , макрофагального белка воспаления (MIP)-1b – в патогенезе поражения сердца и ранней их диагностике до настоящего времени до конца не изучена. Интеграция генома вируса SARS-CoV-2 в ДНК инфицированных клеток человека, которые затем могут экспрессироваться в виде химерных транскриптов при сохраняющейся активации иммуновоспалительно-прокоагулянтного каскада в сочетании с аномальным персистирующим гиперактивным иммунным ответом и выработкой аутоантител, рассматривается в качестве патогенетического механизма ряда сердечно-сосудистых осложнений COVID-19 [Aslani M., 2021]. Также важное значение имеет воспаление и/или повреждение коронарной бляшки или ее разрыв, что ведет к острой ишемии миокарда [Vabret N., 2020].

При инфекции COVID-19 наряду с изменением уровня Tr I и NTproBNP отмечается повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), ферритина и D-димера, что указывает на усиление системного воспаления и механизмов тромбообразования. Повышение указанных показателей обуславливает развитие острого коронарного синдрома (ОКС) и его осложнений

[Liu Y., 2020]. Своевременное их определение позволяет оценить вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с COVID-19 [Giamarellos-Bourboulis E. J., 2020; Pellicori P., 2020; Vabret N., 2020].

В настоящее время активно изучаются исходы повреждения сердца в остром периоде COVID-19, которые могут включать возникновение постковидной гипертонии, ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности [Guo T., 2020; Wu Z., 2020]. Однако их частота и факторы риска развития не определены, что требует проведения исследований и разработки эффективных инструментов прогнозирования и ранней диагностики.

### **Степень разработанности темы исследования**

Установлены следующие варианты поражения миокарда: ОМП; миокардит (как вирусный, так и вирус-негативный лимфоцитарный); поражение структур сердца в рамках генерализованного эндотелиита, обусловленное воздействием цитокинов и аутоантител миокарда [Van Linthout S., 2020]. ОМП, обычно определяемое как повышение уровня Тг I выше 99-го перцентиля, наблюдается более чем у 20 % госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19 и связано с более чем трехкратным ростом смертности по сравнению с пациентами без повреждения миокарда [Shi S., 2020; Giustino G., 2020]. Рассматривалось вероятное участие аутоантител в повреждении миокарда при инфекции COVID-19, где отмечалось их повышение у 73 % обследованных в остром периоде заболевания [Благова О. В., 2020]. Аритмия, второе по значимости и распространенности сердечное осложнение при COVID-19, регистрировалось у 16,7 % госпитализированных пациентов, в том числе у 44 % пациентов, поступивших в ОИТ [Liu K., 2020; Wang D., 2020]. Нарушения миокардиальной функции, снижение фракции выброса или дилатационная кардиомиопатия по данным ЭхоКГ выявлялись в 48 % случаев [Sagar S., 2012].

Однако в большинстве работ изучение поражения сердца проводилось преимущественно у больных тяжелой формой COVID-19 без учета наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также оценки взаимосвязи иммунологических, биохимических и инструментальных исследований.

На основании вышеизложенного представляется целесообразным проведение исследования, направленного на разработку клинико-лабораторных критериев прогнозирования поражения сердца при среднетяжелой форме COVID-19.

### **Цель исследования**

Оптимизация диагностики и прогнозирования поражений сердца при НКИ на основании изучения клинико-лабораторных и иммунопатогенетических особенностей заболевания.

### **Задачи исследования**

1. Определить частоту и структуру поражения сердца при среднетяжелой форме НКИ.
2. Оценить динамику изменения биохимических и инструментальных параметров повреждения миокарда при среднетяжелой форме НКИ.
3. Оценить динамику уровней ИЛ-6, ИФН- $\alpha$ , ИЛ-17, МIP-1b у больных НКИ и определить их роль в патогенезе поражения сердца.
4. Разработать алгоритм диагностики и прогнозирования риска поражения сердца в остром периоде и периоде реконвалесценции НКИ.

### **Научная новизна**

Впервые в отечественной практике при среднетяжелой форме НКИ представлены частота и структура вариантов поражения сердца в остром периоде заболевания, а также определены факторы риска развития постинфекционной кардиальной патологии.

Впервые при НКИ проанализированы и установлены корреляционные взаимосвязи уровней цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-17) и хемокинов (MIP-1b) с биохимическими маркерами миокардиального повреждения (Тг I) и миокардиальной дисфункции (NTproBNP). Повышение уровня антимيوкардиальных антител у больных НКИ на фоне гиперпродукции

ИЛ-17, ИЛ-6 и МІР-1b свидетельствует о сочетанном воспалительном и аутоиммунном механизме повреждения миокарда с нарушением сердечной функции, приводящего к развитию сердечной недостаточности.

Впервые проведен анализ динамики лейкоцитарных индексов у больных COVID-19 и определена диагностическая значимость повышения ядерного и лейкоцитарного индексов в прогнозировании развития поражения сердца.

Впервые разработан алгоритм комплексной оценки параметров биохимических и иммунологических маркеров повреждения миокарда, цитокинового статуса и инструментальной диагностики для прогноза и ранней диагностики поражения сердца при НКІ.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На современном методическом уровне представлена характеристика, частота и структура поражения сердца у больных среднетяжелой формой НКІ. Полученные новые сведения дополняют знания об иммунопатогенезе НКІ и механизмах повреждения миокарда с нарушением сердечной функции, приводящих к развитию сердечной недостаточности.

Впервые дана комплексная оценка биохимических параметров и иммунологических маркеров повреждения миокарда в острый период и период ранней реконвалесценции НКІ и выявлена взаимосвязь динамики показателей цитокинового профиля с маркерами поражения сердца.

Предложен научно обоснованный алгоритм диагностики поражения сердца в остром периоде НКІ и прогноза риска развития ОМП, аритмии, ишемии и инфаркта миокарда в периоде реконвалесценции, что позволит своевременно оценить прогноз поражения сердца и улучшить качество оказания медицинской помощи с персонализированным подходом к тактике ведения пациентов из группы риска.

### **Методология и методы исследования**

Теоретической основой настоящего исследования послужил критический анализ трудов отечественных и зарубежных авторов, изучавших проблему НКІ, с последующей формулировкой цели и задач.

Объект исследования – 180 больных НКІ, госпитализированные в стационар ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи» (г. Пенза) в 2020–2021 гг. с диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (U07.1), среднетяжелая форма». Все включенные в исследование пациенты проходили стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, регламентированное временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Дополнительно производился анализ уровней биохимических, иммунологических и кардиоспецифических показателей:

1. Цитокины и хемокины: ИФН- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-17, МІР-1b.
2. Маркеры кардиального повреждения: Тг I и белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК); маркер миокардиальной дисфункции – NTproBNP.
3. Определение уровня антимиокардиальных IgG-антител.

Анализ данных маркеров производился при госпитализации, в период ранней реконвалесценции (спустя две недели от момента госпитализации) и в период поздней реконвалесценции (спустя три месяца от момента госпитализации). Все полученные данные систематизированы и обработаны с использованием современных статистических методов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Инфекция COVID-19 сопровождается клинически значимым поражением сердца у 31,1 % больных, оцениваемым по данным определения уровня Тг I и NTproBNP в крови, ЭКГ- и ЭхоКГ-диагностики. В 19,5 % случаев в остром периоде заболевания наблюдается изолированное повышение Тг I без нарушения функции сердца и развития острого коронарного синдрома.

2. У больных среднетяжелой формой COVID-19 диагностическую значимость при оценке риска поражения сердца имеют наличие отягощенного преморбидного фона, высокие показатели ядерного индекса, нейтрофильно-лимфоцитарного коэффициента и индекса сдвига лейкоцитов в начале заболевания, уровня С-реактивного белка, ферритина с нарастанием в динамике и корреляция этих параметров с высоким уровнем Tt I и NTproBNP.

3. Провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-17 и MIP-1b, а также уровень антимиеокардиальных антител при инфекции COVID-19 отражают динамику воспалительного и аутоиммунного патогенетических механизмов поражения миокарда.

4. После перенесенной инфекции COVID-19 у 20 % лиц определяется низкий и средний риск развития ИБС, что требует динамического наблюдения.

### **Личное участие автора в получении результатов**

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах исследования: определение цели и задач исследования, разработка дизайна, отбор пациентов в группы наблюдения в соответствии с критериями включения, осмотр и ведение больных с НКИ в период наблюдения.

Автором лично выполнен обзор современных зарубежных и отечественных литературных источников, проведена оценка клинико-иммунологических и биохимических маркеров поражения сердца, осуществлена статистическая обработка полученных результатов. На основании полученных данных автор обосновал и сформулировал выводы и разработал алгоритм диагностики и прогнозирования поражения сердца при НКИ.

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Научные положения и практические рекомендации, приведенные в диссертационной работе, основаны на анализе достаточного объема клинико-лабораторного материала. В научно-квалификационной работе используются современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных исследований.

Основные положения работы были доложены и обсуждены в рамках:

– XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (24–26 мая 2021 г., Москва) (доклад, тезисы);

– I Ежегодной интернет-конференции «Покровские чтения» (1–3 ноября 2021 г., Москва) (доклад);

– XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (28–30 марта 2022 г., Москва) (доклад, тезисы);

– XXXII университетской научно-практической конференции обучающихся и научно-педагогических работников «Актуальные проблемы науки и образования» (11–15 апреля 2022 г., Пенза) (доклад).

Апробация работы проведена 07.06.2022 на заседании апробационной комиссии ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (Протокол № 47 от 07.06.2022).

Результаты исследования внедрены в практическую работу ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи» (г. Пенза), активно используются в проведении лекционных и практических занятий для студентов, ординаторов, врачей кафедры «Микробиология, эпидемиология и инфекционные болезни» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», а также образовательного центра ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

### **Соответствие паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует шифру научной специальности 3.1.22 – «Инфекционные болезни» как области клинической медицины, изучающей этиологию,

клинико-иммунологические особенности, а также подходы к диагностике, лечению и прогнозированию факторов риска и исходов инфекционных болезней у человека, в частности новой коронавирусной инфекции.

### **Публикации**

Основные научные результаты по теме диссертации опубликованы в 8 печатных работах, из которых 3 – в журналах, рекомендованных в перечне рецензируемых научных изданий ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 149 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 таблицами, 27 рисунками. Работа состоит из введения, обзора современной литературы, описания методов исследования, глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, а также выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, включающего 257 источников, из них 6 – на русском языке и 251 – на английском языке.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (г. Москва), ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи» (г. Пенза), ГБУЗ «Пензенская районная больница», учебно-научного центра «Клинический медицинский центр» Пензенского государственного университета (г. Пенза) в 2020–2021 гг.

Всего в исследование было включено 180 пациентов, госпитализированных в стационар с диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (U07.1), среднетяжелая форма». Диагноз во всех случаях был подтвержден методом ПЦР. Критериями среднетяжелой формы заболевания являлись: наличие лихорадки  $>38^{\circ}\text{C}$ ; одышки (ЧДД  $> 22/\text{мин}$ ) и снижение уровня насыщения кислородом периферической крови ( $\text{SpO}_2 < 95\%$ ), либо нарастание одышки при физических нагрузках; типичные изменения при компьютерной томографии (КТ), рентгенографии, характерные для вирусного поражения объема 25–50 %; уровень СРБ сыворотки крови  $> 10$  мг/л. Пациенты наблюдались в течение всего периода пребывания в стационаре. Спустя три месяца после выписки из стационара пациенты прошли обследование в учебно-научном центре «Клинический медицинский центр» Пензенского государственного университета (г. Пенза).

Средний возраст пациентов составил 48,5 лет [35; 65]: мужчин – 46,7 лет [45; 65], женщин – 48,3 лет [35; 63]; число мужчин – 84 (46,6 %), женщин – 96 (53,4 %). Для больных НКИ, имеющих риск развития ССЗ, свойственно наличие факторов риска, список которых был сформирован в соответствии с «Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению стабильной ИБС» (2020) (табл. 1). Среди немодифицируемых факторов риска учитывались возраст, пол, отягощенный семейный анамнез (подтвержденный диагноз инфаркта миокарда или ишемического инсульта у родственников первой линии у женщин – до 65 лет, у мужчин – до 55 лет). Среди модифицируемых факторов оценивались избыточная масса тела, курение, наличие артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) и дислипотеидемии. Согласно вышеуказанным Клиническим рекомендациям, пациенты старше 45 лет попадают в группу риска развития ИБС. У всех пациентов учитывалась сопутствующая некардиальная патология (табл. 2).

Все включенные в исследование пациенты проходили стандартное клинико-лабораторное обследование согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Табл. 1. Распределение пациентов по гендерному признаку и факторам риска развития ИБС

| Фактор риска                           | Мужчины, <i>n</i> = 84 | Женщины, <i>n</i> = 96 |
|--|------------------------|------------------------|
| Немодифицируемые                       |                        |                        |
| Возраст, лет                           | 46,7 [45; 65]          | 48,3 [35; 63]          |
| Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, % | 32,1                   | 21,9                   |
| Модифицируемые                         |                        |                        |
| Избыточная масса тела, %               | 75                     | 43,8                   |
| Курение, %                             | 42,9                   | 15,6                   |
| АГ, %                                  | 32,1                   | 50                     |
| СД, %                                  | 28,6                   | 18,8                   |
| Дислипотеинемия, %                     | 57,1                   | 34,4                   |

Табл. 2. Сопутствующая некардиальная патология у больных COVID-19

| Сопутствующая патология                     | Мужчины, <i>n</i> = 84 | Женщины, <i>n</i> = 96 |
|---|------------------------|------------------------|
| Хронический бронхит, %                      | 10,7                   | 6,3                    |
| Хронический тонзиллит, %                    | 7,1                    | 6,3                    |
| Хронический фарингит, %                     | 7,1                    | 12,5                   |
| Хронический панкреатит, %                   | 7,1                    | 9,4                    |
| ЯБЖ и 12ПК, %                               | 3,6                    | 9,4                    |
| ХБП, %                                      | 3,6                    | 6,3                    |
| Хронический пиелонефрит, %                  | 7,1                    | 6,3                    |
| Остеохондроз шейного отдела позвоночника, % | 7,1                    | 12,5                   |
| ХИГМ, %                                     | 7,1                    | 9,4                    |
| ТДР, %                                      | 0                      | 6,3                    |

Дополнительно производился анализ уровней биохимических, иммунологических и кардиоспецифических показателей:

1. Цитокины и хемокины: ИФН- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-17, МIP-1b.
2. Маркеры кардиального повреждения: Тг I и БСЖК; маркер миокардиальной дисфункции – NTproBNP.
3. Определение уровня антимииокардиальных IgG-антител.
4. Предтестовая оценка вероятности (ПТВ) развития ИБС.

Анализ данных маркеров производился при госпитализации и в период ранней реконвалесценции (спустя две недели от момента госпитализации).

Для оценки состояния и динамического наблюдения за иммунным статусом и ходом развития воспалительного процесса производился расчет и анализ 14 интегральных лейкоцитарных индексов: индекса ядерного сдвига Г. Д. Даштаянца (ЯИ), лимфоцитарного индекса (ЛИ), индекса напряженности и адаптации (Гаркави (ИГ)), лейкоцитарного индекса интоксикации Рейса (ЛИИ), индекса аллергизации (ИА), индекса иммунореактивности (ИИ), индекса соотношения нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов (ИСНМ), индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), индекса соотношения лимфоцитов и эозинофильных гранулоцитов (ИСЛЭ), нейтрофильно-лимфоцитарного коэффициента (НЛК), индекса сдвига лейкоцитов (ИСЛ), лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса (ЛГИ), индекса соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ), индекс соотношения агранулоцитов и СОЭ (ИСЛМСОЭ).

Дополнительное функционально-инструментальное исследование включало ЭКГ, ЭхоКГ.

Оценка ПТВ производилась с использованием таблицы, представленной в «Клинических рекомендациях по стабильной ИБС» (РКО/НОА/НОАТ/АССХ, 2020), а также в «Рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC (The European Society of Cardiology)) по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома» (табл. 3).



Табл. 3. ПТВ диагноза хронической ИБС в зависимости от характера боли в грудной клетке

| Возраст, лет | Типичная стенокардия |         | Атипичная стенокардия |         | Боль некоронарного характера |         |
|--------------|----------------------|---------|-----------------------|---------|------------------------------|---------|
|              | мужчины              | женщины | мужчины               | женщины | мужчины                      | женщины |
| 30–39        | 59                   | 28      | 29                    | 10      | 18                           | 5       |
| 40–49        | 69                   | 37      | 38                    | 14      | 25                           | 8       |
| 50–59        | 77                   | 47      | 49                    | 20      | 34                           | 12      |
| 60–69        | 84                   | 58      | 59                    | 28      | 44                           | 17      |
| 70–79        | 89                   | 68      | 69                    | 37      | 54                           | 24      |
| ≥ 80         | 93                   | 76      | 78                    | 47      | 65                           | 32      |

Примечание: указана вероятность в %.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета Microsoft Office (Microsoft Excel), а также статистического пакета STATISTICA-9.0. Для проверки нормальности распределения применяли W-критерий Шапиро – Уилка. Для оценки отличий между абсолютными величинами в двух несвязанных группах применяли критерий Манна – Уитни U. Для сравнения различий качественных (в процентах) показателей использовался критерий согласия  $\chi^2$ . Для оценки вероятности исхода заболевания в зависимости от наличия фактора риска использовался расчет относительного риска (ОР) с 95 % доверительным интервалом. Для оценки динамики параметров (физикальные данные пациентов, результаты параклинических исследований) использовали критерий Уилкоксона (количественные признаки) и критерий Мак-Немара (качественные признаки). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена  $r_s$ . Различия считались достоверными при  $p \leq 0,05$ , недостоверными – при  $p \geq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Структура клинико-лабораторных вариантов поражения сердца у больных новой коронавирусной инфекцией

Для диагностики поражения сердца у больных НКИ произведен анализ уровней биохимических маркеров миокардиального повреждения – БСЖК и Тг I, а также миокардиальной дисфункции – NTproBNP (рис. 1 и табл. 4).

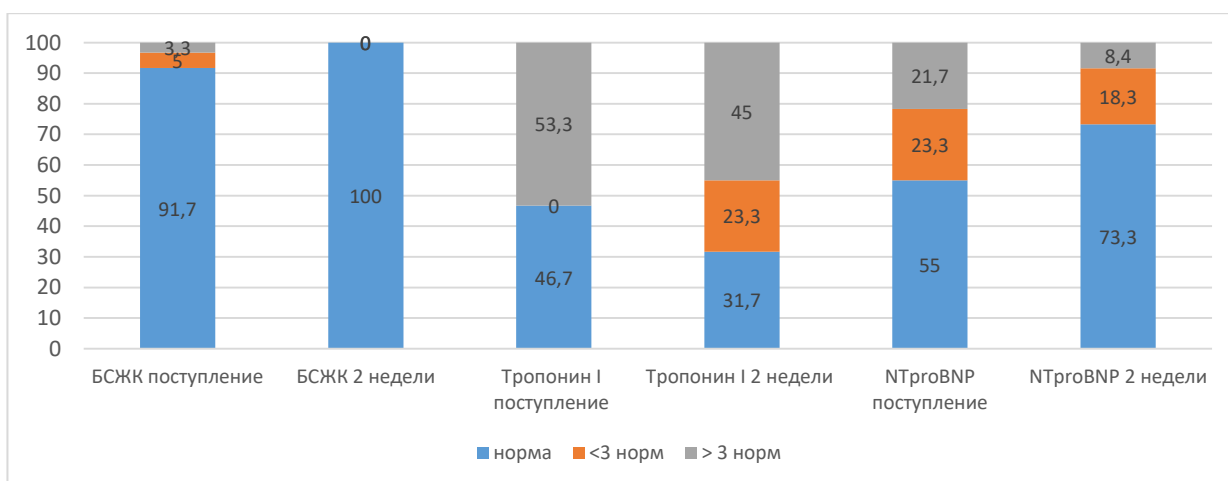


Рис. 1. Распределение больных НКИ по уровню маркеров миокардиального повреждения и дисфункции в разные периоды заболевания (%)

Табл. 4. Динамика маркеров миокардиального повреждения и дисфункции сердца у больных НКИ

| Показатели                       | Госпитализация |   | Через 2 недели |  | p      |
|----------------------------------|----------------|---|----------------|--|--------|
|                                  | M ± SD/Me      | 95 %<br>ДИ/Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> | M ± SD / Me    | 95 %<br>ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> |        |
| БСЖК (норма 0-1 нг/л), Me        | 0,061          | 0,017–0,190                               | 0,027          | 0,000–0,0062                                 | > 0,05 |
| NTproBNP (норма 0–200 пг/мл), Me | 426,97         | 244,31–979,69                             | 341,82         | 167,32–452,35                                | < 0,05 |
| Tr I (норма 0–0,1 нг/л), M ± SD  | 0,95 ± 0,7     | 0,63–1,29                                 | 1,31 ± 0,9     | 0,81–2,14                                    | < 0,05 |

Анализ уровня маркеров миокардиального повреждения у больных среднетяжелой формой НКИ выявил достоверное повышение на 4–7-й день болезни среднего уровня Tr I, в том числе у 53,3 % больных – более чем в три раза, что говорит о раннем поражении кардиомиоцитов у больных COVID-19. На 20–22-й день болезни повышение уровня Tr I наблюдалось у 68,3 % больных, что свидетельствует о нарастании ОМП в динамике НКИ.

В остром периоде НКИ у 45 % больных регистрировалось достоверное повышение уровня NTproBNP, что свидетельствовало о развитии сердечной недостаточности острого периода COVID-19. На 20–22-й день болезни наблюдалось снижение доли пациентов с повышенным уровнем NTproBNP с 45 % до 26,7 %, что объясняется активацией адаптационных процессов в сердце на фоне снижения влияния цитокинового шторма на его функцию.

По данным ЭКГ и ЭхоКГ уже в остром периоде НКИ наблюдается поражение правых и левых отделов сердца с развитием легочной гипертензии (в 28,3 %), ишемии миокарда (в 8,3 %) с развитием инфаркта миокарда (в 1,7 %), аритмии (в 5 %), сохраняющихся в течение периода реконвалесценции (табл. 5 и рис. 2).

Табл. 5. Типичные ЭКГ-изменения у больных НКИ

| Синдром ЭКГ                      | При поступлении |      | Через 2 недели от момента госпитализации |      |
|----------------------------------|-----------------|------|--|------|
|                                  | Абс.            | %    | Абс.                                     | %    |
| Типичный Р «pulmonale»           | 51              | 28,3 | 42                                       | 23,3 |
| Ускоренный синусовый ритм        | 18              | 10   | 12                                       | 6,7  |
| Гипертрофия левого желудочка     | 15              | 8,3  | 21                                       | 11,6 |
| Депрессия ST                     | 15              | 8,3  | 3  | 1,7  |
| Снижение амплитуды и депрессия T | 15              | 8,3  | 12                                       | 6,7  |
| Фибрилляция предсердий           | 9               | 5    | 6  | 3,3  |
| Блокада ПНПГ                     | 6               | 3,3  | 6  | 3,3  |
| Удлиненный QT                    | 6               | 3,3  | 3  | 1,7  |
| Желудочковая тахикардия          | 0               | 0    | 9  | 5    |

Среди кардиологических жалоб у больных НКИ выделяли головную боль (26,1 %) и боль в области сердца (22,2 %). Головная боль имела характер давящей и сжимающей в затылочной области и в 100 % случаев встречалась у пациентов с АГ. Боль в области сердца у больных НКИ имела характер как коронарной, так и некоронарной, причем коронарная боль регистрировалась достоверно реже (32,5 %), чем некоронарная (67,5 %). У больных НКИ среднее значение ЧСС составили 86,62 [61; 104] уд./мин. Средние значения систолического артериального давления – 131,43 [110; 175] мм рт.ст., а диастолического – 78,57 [70; 105] мм рт.ст.

На основании комплексной оценки клинических, лабораторных и инструментальных показателей были выделены следующие клинические варианты поражения сердца при НКИ: 1-й вариант – функционально незначимое повреждение миокарда, проявляющееся изолированным повышением уровня Tr I без функциональных нарушений и изменений на ЭКГ и ЭхоКГ; 2-й вариант – функционально значимое повреждение миокарда, характери-

зующееся повышением уровня Тг I с функциональными нарушениями и изменениями на ЭКГ, ЭхоКГ и клиникой сердечной недостаточности; 3-й вариант – тяжелое поражение сердца у пациентов с отягощенным кардиологическим анамнезом и клинически значимым повреждением миокарда с сердечной недостаточностью или нарушением ритма сердца с повышенным Тг I, изменениями на ЭКГ, сниженной сократительной способностью миокарда по данным ЭхоКГ или с развитием ОКС, или неатерогенного инфаркта миокарда. Последняя группа пациентов находится в зоне экстремального сердечно-сосудистого и полиорганного риска с высокой вероятностью летальных исходов.



Рис. 2. Изменения параметров ЭхоКГ у пациентов с НКИ (у. е.)

Для исключения влияния коморбидной сердечно-сосудистой патологии на структуру вариантов поражения сердца, из числа наблюдавшихся больных среднетяжелой формой НКИ была сформирована группа из 138 пациентов (рис. 3). Как видно из рис. 3, поражение сердца у больных НКИ было выявлено в 50,6 % случаев, в том числе функционально незначимое повреждение миокарда (1 вариант) – у 19,5 %, изолированное ОМП – 15,9 %, а у 15,2 % больных выявлено тяжелое поражение сердца с клинически значимым повреждением миокарда с сердечной недостаточностью или нарушением ритма сердца, изменениями на ЭКГ, сниженной сократительной способностью миокарда по данным ЭхоКГ или с развитием острого коронарного синдрома (ОКС) или неатерогенного инфаркта миокарда (у 3 больных).

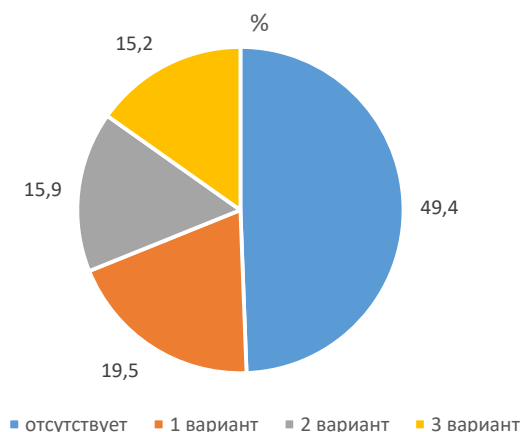


Рис. 3. Структура вариантов поражения сердца при среднетяжелой форме НКИ

Структура впервые диагностированной кардиальной патологии у больных COVID-19 имела гендерные различия (рис. 4). ОМП достоверно чаще регистрировалось у мужчин

( $p = 0,03$ ), а нарушение ритма сердца и сердечная недостаточность – у женщин ( $p < 0,01$ ). В трети случаев данные нарушения имели сочетанный характер.

Таким образом, среднетяжелая форма НКИ сопровождается клинически значимым поражением сердца у 31,1 % больных, оцениваемым по данным определения уровня Тг I и NTproBNP в крови, ЭКГ- и ЭхоКГ-диагностики. В 19,5 % случаев в остром периоде заболевания наблюдается изолированное повышение Тг I без нарушения функции сердца и развития острого коронарного синдрома. Развитие аритмии и ишемии чаще отмечалось у женщин, в то время как ОМП – у лиц мужского пола.

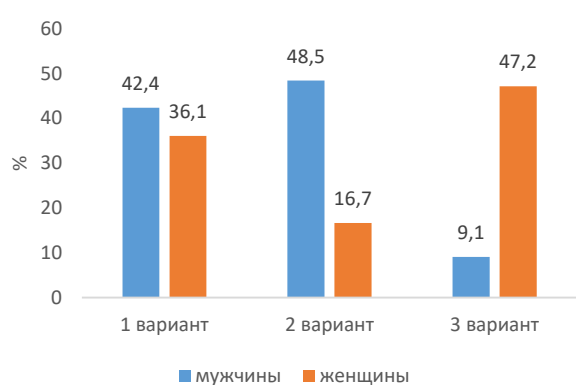


Рис. 4. Гендерные различия в структуре вариантов поражения сердца при среднетяжелой форме НКИ

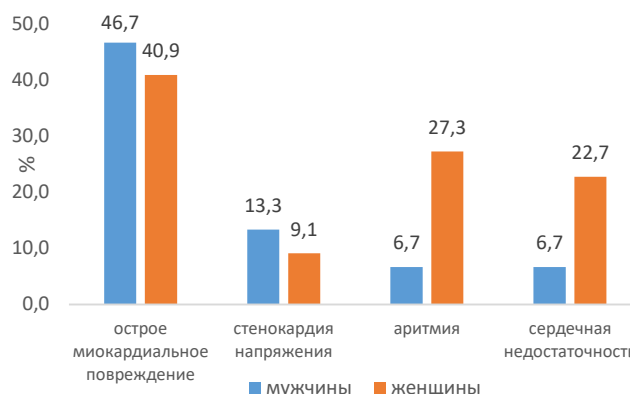


Рис. 5. Структура кардиальной патологии у больных НКИ мужского и женского пола

### Оценка динамики клинико-лабораторных и инструментальных показателей поражения сердца у больных НКИ

Изменения биохимического состава крови указывают на некоторые особенности изменений между параметрами в группе больных НКИ без поражения сердца и с поражением сердца. Средние значения уровня СРБ во всех группах превышают референсные значения, за исключением уровня СРБ при госпитализации в группе без поражения сердца. При этом уровень СРБ у больных НКИ с поражением сердца был достоверно выше ( $p < 0,05$ ) группы больных без поражения сердца.

Изменение уровня D-димера и ферритина отражает развитие гиперкоагуляционного синдрома, который манифестирует с развитием периферических тромбозов, что является косвенным признаком тромбоэмболического синдрома (рис. 6–8). Уже в начальном периоде НКИ уровень D-димера был достоверно выше у пациентов с поражением сердца и оставался таковым к моменту выписки (20–22-е сутки). Во все периоды НКИ уровень ферритина оставался высоким у больных с поражением сердца и достоверно снижался в группе пациентов без поражения сердца.

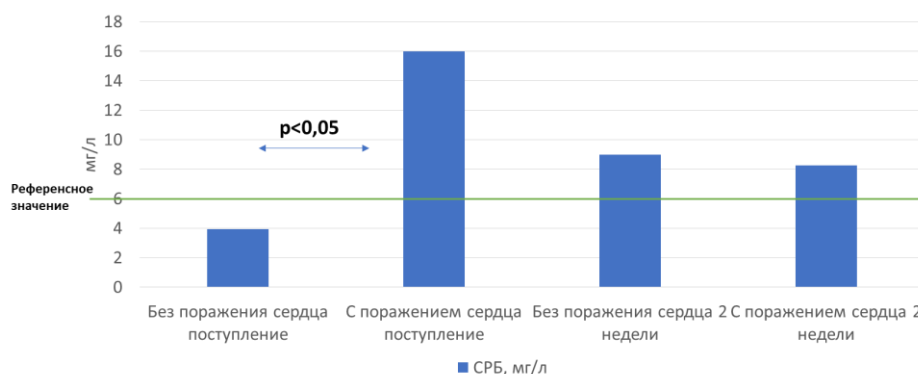


Рис. 6. Динамика уровня СРБ у больных НКИ с поражением сердца и без поражения сердца

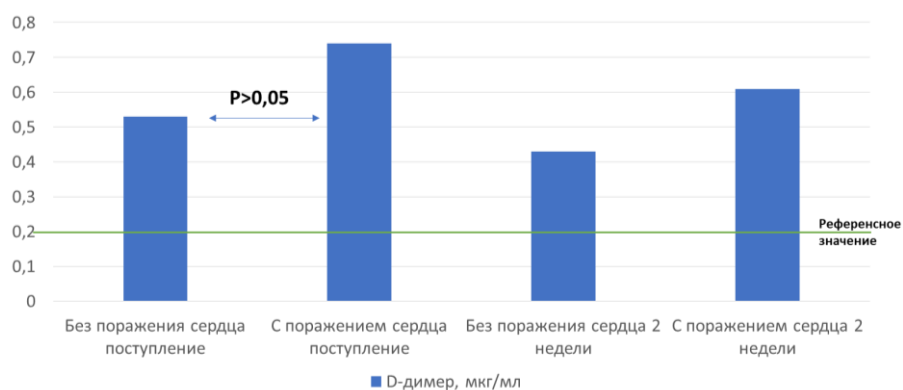


Рис. 7. Динамика уровня D-димера у больных НКИ с поражением сердца и без поражения сердца

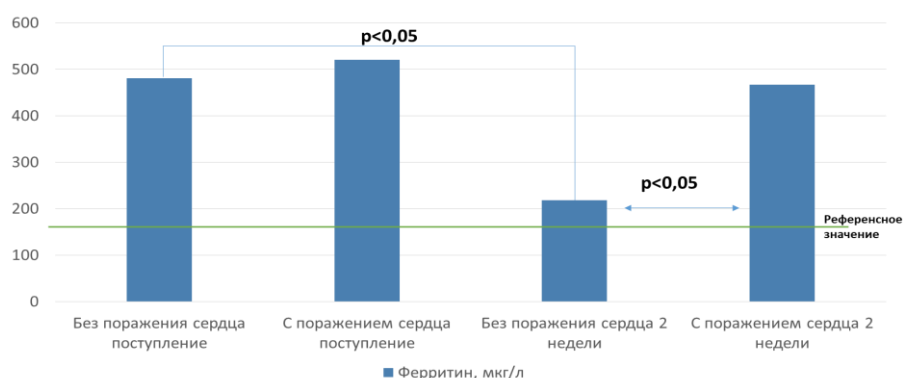


Рис. 8. Динамика уровня ферритина у больных НКИ с поражением сердца и без поражения сердца

Для комплексной оценки изменения гематологических показателей был проведен расчет 14 интегральных лейкоцитарных индексов, из которых были определены шесть (ЯИ, ЛИ, ИА, НЛК, ИСЛ, ЛГИ), продемонстрировавших достоверное отклонение между периодами поступления и выписки ( $p \leq 0,05$ ).

У больных НКИ с поражением сердца уже на 5–7-й день болезни выявлено достоверное повышение значения ЯИ, НЛК и ИСЛ с дальнейшим их нарастанием к 20–22-му дню. В группе без поражения сердца значения НЛК и ИСЛ оставались достоверно ниже показателей больных с поражением сердца. Прогрессирование повышения значений ЯИ, НЛК, ИСЛ к 20–22-му дню указывает на нарушение способности элиминировать антиген, приводя к вирусному поражению миокарда. Отсутствие снижения ИСЛ в данном случае может выступать предиктором развития сердечных катастроф после перенесенной НКИ (рис. 9).

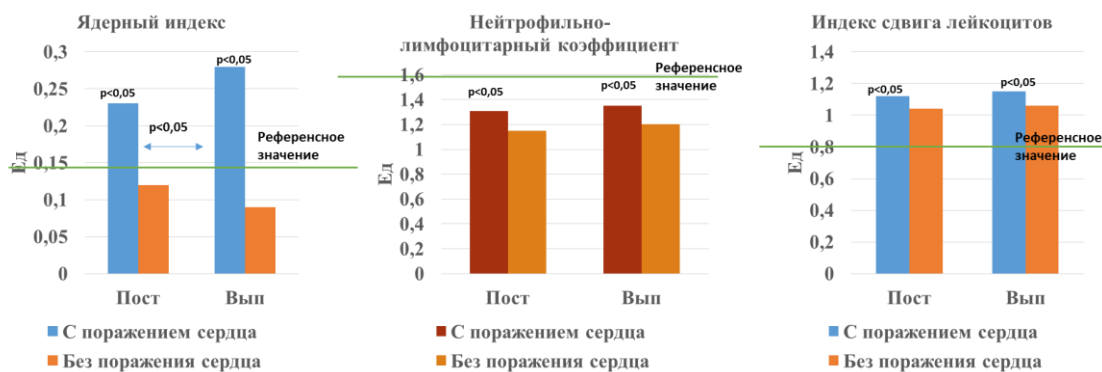


Рис. 9. Динамика уровней интегральных лейкоцитарных индексов у больных НКИ с поражением сердца и без поражения сердца

Для первичной оценки состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с поражением сердца и без поражения сердца использовалось измерение пульса и артериального давления. Пациенты без поражения сердца имели средние значения ЧСС – 83 [61; 95] уд./мин, с поражением сердца – 90 [72; 104] уд./мин ( $p < 0,05$ ). Средние значения систолического артериального давления у пациентов без поражения сердца составляли 124 [150; 110] мм рт.ст., а диастолического – 77 [70; 90] мм рт.ст.; у пациентов с поражением сердца: систолическое – 136 [120; 175] мм рт.ст., диастолическое – 79 [70; 105] мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ).

Следующим этапом выполнялась оценка значений кардиоспецифических маркеров повреждения и дисфункции миокарда в подгруппах больных НКИ с впервые установленной по результатам комплексного обследования патологией сердца и без поражения сердца на фоне НКИ (рис. 10–12).

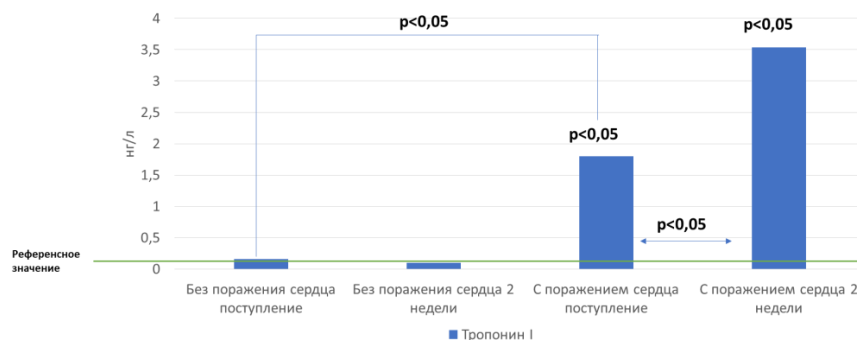


Рис. 10. Динамика уровня Тг I у больных НКИ с поражением сердца и без поражения сердца

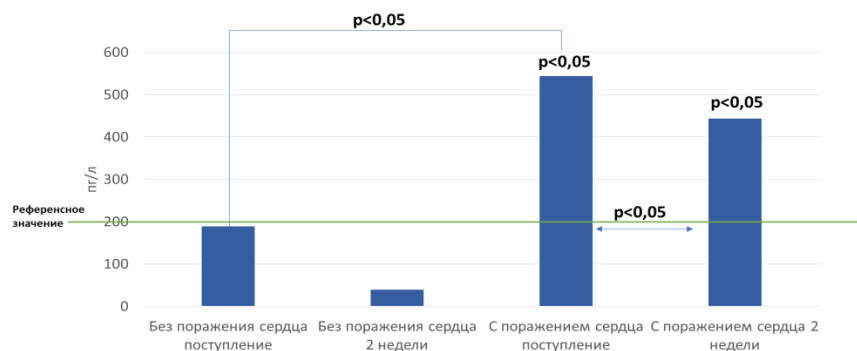


Рис. 11. Динамика уровня NTпроBNP у больных НКИ с поражением сердца и без поражения сердца

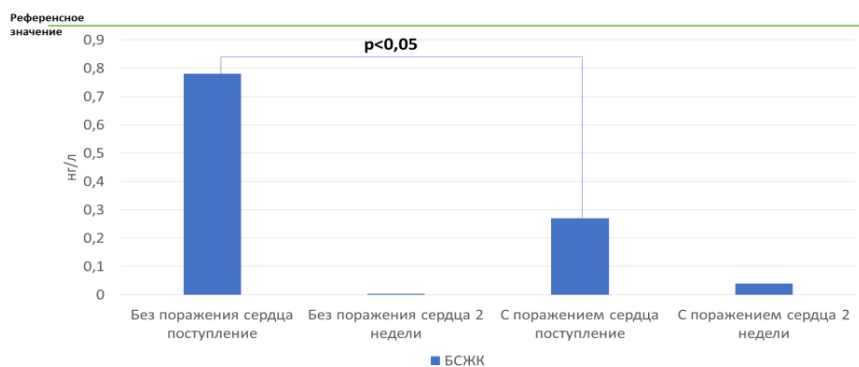


Рис. 12. Динамика уровня белка, связывающего жирные кислоты, у больных НКИ с поражением сердца и без поражения сердца

Анализ маркеров в остром периоде в общей группе больных НКИ и когортах с поражением сердца и без поражения сердца демонстрирует повышение маркеров миокардиального повреждения у больных среднетяжелой формой НКИ уже в начале заболевания. У 45 % пациентов, имевших исходное повышение уровня Тг I более трех норм, наблюдалось дальнейшее

нарастание его уровня к 20–22-му дню болезни, что свидетельствует о развитии острого миокардиального повреждения. У 23 % больных с исходным повышением уровня Тг I менее трех норм в динамике заболевания отмечалась его полная нормализация, что позволяет говорить о транзиторном повышении уровня маркеров миокардиального повреждения без формирования кардиальной патологии. Анализ динамики уровня NTproBNP при среднетяжелом течении НКИ выявил его достоверное увеличение в начальном периоде заболевания в три раза, в том числе в группе пациентов с ОМП – в четыре раза. В динамике средний уровень NTproBNP достоверно снижался как у лиц с впервые выявленной кардиальной патологией на фоне НКИ, так и у пациентов без поражения сердца. Значимых изменений уровня БСЖК как в остром периоде, так и в периоде выздоровления НКИ, выявлено не было. Следовательно, Тг I и NTproBNP в первые две недели от момента госпитализации при НКИ могут выступать в качестве маркеров поражения сердца, что позволяет их использовать в диагностическом алгоритме прогнозирования поражения сердца при НКИ.

В ходе ЭхоКГ-исследования (рис. 13) выявлены достоверные различия в структуре ЭхоКГ-изменений у больных НКИ с поражением сердца, таких как размер корня аорты; диаметра и объема левого предсердия (ЛП); конечного диастолического размера (КДР), конечного систолического размера (КСР) и конечного систолического объема (КСО) левого желудочка (ЛЖ); а также площади правого предсердия (ПП), что доказывает существенные нарушения работы правых и левых отделов сердца у пациентов с поражением сердца.

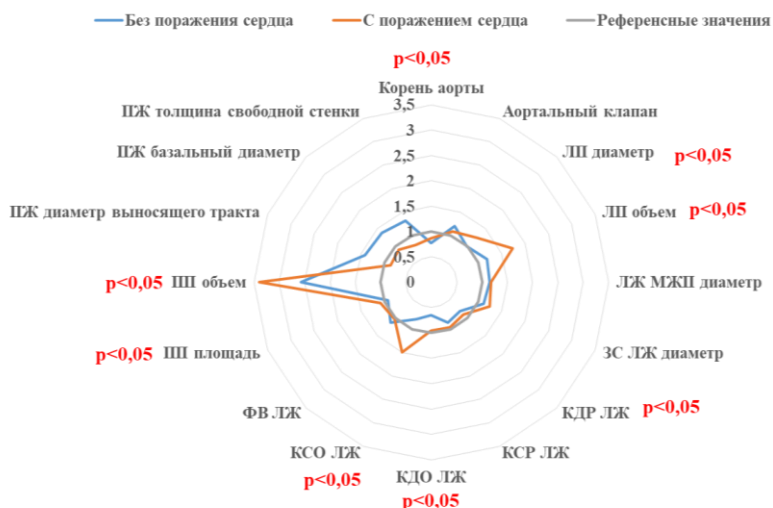


Рис. 13. Изменения параметров ЭхоКГ у больных НКИ с поражением сердца и без поражения сердца

Была проведена оценка взаимосвязи факторов риска с поражением сердца у больных НКИ (табл. 6). Статистически значимая взаимосвязь в развитии поражения сердца прослеживается с отягощенным семейным анамнезом по ССЗ, избыточной массой тела (ИМТ > 30) и сахарным диабетом.

Табл. 6. Взаимосвязь факторов риска с развитием поражения сердца у пациентов с НКИ

| Фактор риска                        | OR (ДИ)             | p     |
|-------------------------------------|---------------------|-------|
| Немодифицируемые                    |                     |       |
| Отягощенный семейный анамнез по ССЗ | 10,39 (5,39; 20,03) | <0,05 |
| Модифицируемые                      |                     |       |
| Индекс массы тела > 30              | 2,63 (1,74; 3,97)   | <0,05 |
| Курение                             | 0,97 (0,84; 1,15)   | >0,05 |
| Сахарный диабет                     | 1,55 (1,1; 2,17)    | <0,05 |
| Дислиппротеинемия                   | 0,9 (0,67; 1,16)    | >0,05 |

Исходя из полученных данных, у больных среднетяжелой формой COVID-19 диагностическую значимость при оценке риска поражения сердца имеют наличие отягощенного преморбидного фона, высокие показатели ЯИ, НЛК и ИСЛ в начале заболевания, уровня СРБ, ферритина с нарастанием в динамике и корреляция этих параметров с высоким уровнем Tr I и NTproBNP.

### Динамика сывороточных уровней цитокинов и антимиокардиальных антител при новой коронавирусной инфекции и их роль в поражении сердца

Исследования уровней цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17, MIP-1b и ИФН-α в плазме были выполнены в общей сложности у 42 больных среднетяжелой формой COVID-19. Для оценки роли указанных провоспалительных цитокинов в патогенезе поражения сердца при COVID-19 был проведен анализ динамики их содержания в группах пациентов с выявленной миокардиальной дисфункцией и миокардиальным повреждением (20 человек) и без повышения маркеров поражения сердца при госпитализации (22 больных) (рис. 14).

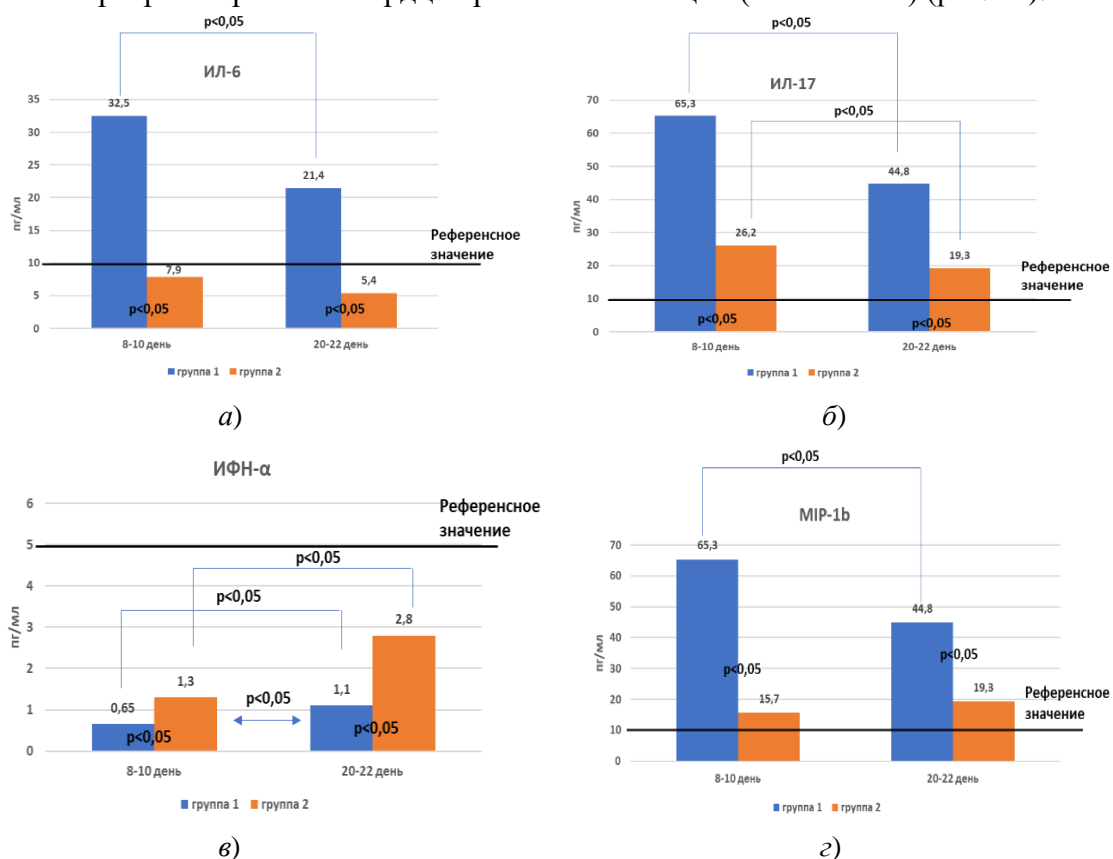


Рис. 14. Динамика уровня цитокинов ИЛ-6 (а), ИЛ-17 (б), ИФН-α (в) и MIP-1b (г) у больных среднетяжелой формы COVID-19 с поражением миокарда (группа 1) и без поражения миокарда (группа 2)

Согласно полученным результатам, больные COVID-19, у которых при госпитализации были выявлены повышенные маркеры миокардиального повреждения и миокардиальной дисфункции, исходно имели достоверно более высокие уровни ИЛ-6 ( $p < 0,05$ ), ИЛ-17 ( $p < 0,05$ ) и MIP-1b ( $p < 0,05$ ). Концентрация ИФН-α в данной когорте больных была, напротив, значительно ниже референсных значений, а также показателей группы пациентов без повышения маркеров поражения сердца при госпитализации.

Анализ корреляции уровней маркеров поражения сердца, хемокинов и белков воспаления в начальном периоде COVID-19 у пациентов, не имевших ранее кардиальной патологии, выявил ряд особенностей. Так, сывороточный ИЛ-17 положительно коррелировал



с уровнем NTproBNP ( $r = 0,51, p < 0,01$ ) и Tr I ( $r = 0,31, p < 0,01$ ) и обратно коррелировал с сывороточным уровнем ИЛ-6 ( $r = -0,42, p = 0,02$ ), а также ИФН- $\alpha$  ( $r = -0,72, p = 0,03$ ). Уровень МР-1b положительно коррелировал с уровнем NTproBNP ( $r = 0,61, p < 0,01$ ) и Tr I ( $r = 0,46, p < 0,01$ ) и обратно коррелировал с уровнем ИФН- $\alpha$  ( $r = -0,31, p = 0,04$ ), а также СРБ ( $r = -0,31, p = 0,04$ ). Также существуют положительные корреляции между сывороточным ИФН- $\alpha$  и ИЛ-6 ( $r = 0,13, p = 0,03$ ), и отрицательная – концентрацией Tr I ( $r = -0,35, p = 0,02$ ) у больных COVID-19.

В позднем периоде COVID-19 повышение уровней маркеров миокардиального повреждения и миокардиальной дисфункции регистрировалось на фоне нарастания уровней ИЛ-6 и МР-1b. Предиктором поражения сердца можно считать исходно низкий, без динамики к восстановлению, уровень ИФН- $\alpha$ .

Для оценки частоты выявления антимиокардиальных антител у больных среднетяжелой формой НКИ было проведено обследование 30 пациентов, в том числе 17 – с ОМП на фоне НКИ. В общей когорте больных COVID-19 доля пациентов с титром антимиокардиальных антител выше 1:10 составила 36,7 % (табл. 7).

Табл. 7. Частота обнаружения антимиокардиальных антител у больных COVID-19

| Уровень антител | Больные COVID-19 с ОМП<br>( $n = 17$ ) |                | Больные COVID-19 без маркеров поражения сердца ( $n = 13$ ) |                |
|-----------------|--|----------------|---|----------------|
|                 | госпитализация                         | через 2 недели | госпитализация  | через 2 недели |
| <1:10           | 53 %                                   | 41,2 %         | 69 %  | 61,5 %         |
| 1:10–1:40       | 17,6 %                                 | 29,4 %         | 15,5 %  | 15,5 %         |
| 1:40–1:80       | 23,5 %                                 | 17,6 %         | 15,5 %  | 23 %           |
| >1:80           | 5,9 %                                  | 11,8 %         | 0   | 0              |

Согласно представленным в таблице данным, антимиокардиальные антитела в остром периоде COVID-19 были выявлены у 47 % больных с поражением сердца и у 31 % больных без поражения сердца. При этом высокие (>1:40) титры антимиокардиальных антител выявлялись достоверно чаще ( $\chi^2 = 3,42, p = 0,023$ ) у больных с поражением сердца на фоне НКИ. Установлена достоверная прямая корреляционная связь выявления антимиокардиальных антител с повышением уровня СРБ ( $r = 0,466, p = 0,015$ ), МР-1b ( $r = 0,41, p = 0,032$ ), а также ИЛ-17 ( $r = 0,27, p = 0,015$ ).

Таким образом, провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-17 и МР-1b, а также уровень антимиокардиальных антител при инфекции COVID-19 отражают динамику воспалительного и аутоиммунного патогенетических механизмов поражения миокарда.

### Оценка вероятности развития поражения сердца после перенесенной НКИ

Для оценки вероятности развития ИБС у реконвалесцентов НКИ, имевших жалобы на впервые возникшие боли в области сердца (регистрировались у 20 %), была проведена оценка ПТВ развития ИБС. Анализ характера впервые возникшей боли в грудной клетке выявил ее некоронарный тип у 14 % реконвалесцентов, у 3 % – типичный стенокардитический характер, еще у 3 % – атипичный стенокардитический характер. Стенокардитические боли отмечены главным образом у пациентов с ОМП (66,7 %) и аритмией (рис. 15, 16).

Реконвалесценты НКИ с атипичными и типичными стенокардитическими болями в области сердца в 75 % случаев (6 мужчин и 3 женщины) имели ПТВ в пределах 15–85 %, а в 25 % случаев (3 женщины) имели ПТВ в пределах <15 %. Пациенты с болью некоронарного характера в группе с НКИ в 37,5 % случаев (9 мужчин) имели ПТВ в пределах 15–85 %, а в 62,5 % (15 женщин) имели ПТВ в пределах <15 %. Исходя из этого, всем больным COVID-19 мужчинам с болями в области сердца как типичного стенокардитического, так и некоронарного характера, необходимо проходить дополнительное обследование.

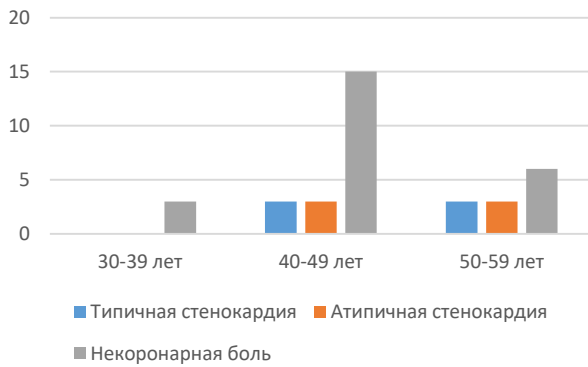


Рис. 15. Распределение реконвалесцентов COVID-19 по характеру боли в области сердца

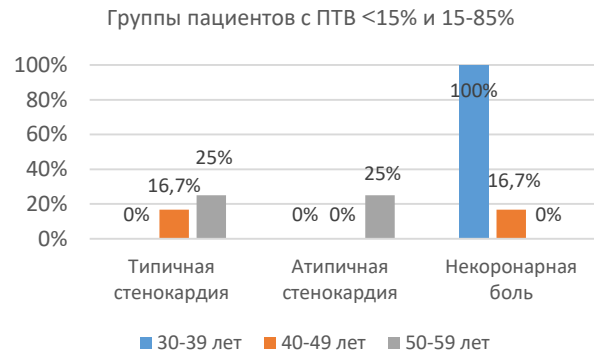


Рис. 16. Доля реконвалесцентов COVID-19 с предтестовой вероятностью ИБС <15% и 15–85% в различных возрастных группах

Таким образом, спустя три месяца после выздоровления у 20% перенесших НКИ отмечались жалобы на боли в области сердца, что с учетом ее характера и возраста пациентов соответствует низкому и среднему риску развития ИБС (рис. 17). В периоде реконвалесценции 58,3% больных, имеющих указанные жалобы, а также повышение уровня ИЛ-17 и хемокина МР-1b в остром периоде заболевания, требуют проведения КТ и коронарографии, для своевременной оценки риска внезапного возникновения острого миокардиального повреждения.

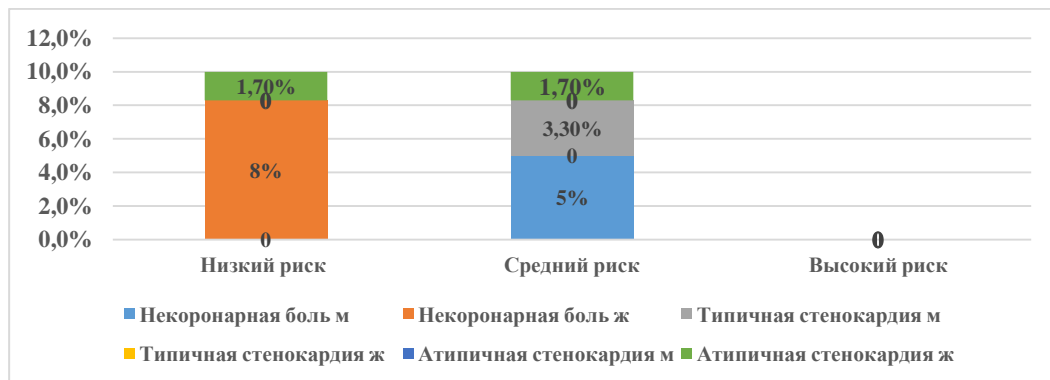


Рис. 17. Распределение реконвалесцентов COVID-19 с болями в сердце по степени риска развития ИБС

Наблюдение в течение трех месяцев за реконвалесцентами НКИ, имевшими предшествующие сердечно-сосудистые заболевания, выявило учащение возникновения гипертонических кризов с 1–2 в 1,5–2 месяца до 5–6 за этот же промежуток времени. Тяжесть АГ у пациентов после перенесенной НКИ повысилась на 1 степень. У трех пациентов с диагностированным инфарктом миокарда на фоне НКИ, по данным ЭКГ-исследования, регистрировалась стадия рубцевания. У девяти пациентов, с вновь возникшей пароксизмальной формой фибрилляции предсердий после перенесенной НКИ, спустя три месяца констатирован переход в персистирующую форму. Желудочковая тахикардия, зарегистрированная у 12 пациентов в остром периоде НКИ, в четырех случаях потребовала постановки электрического имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора.

С учетом полученных результатов диагностической значимости клинических данных, биохимических маркеров воспаления, миокардиального повреждения и дисфункции, иммунологических параметров, а также функциональных исследований были разработаны алгоритмы диагностики и прогнозирования поражения сердца при НКИ (рис. 18, 19).

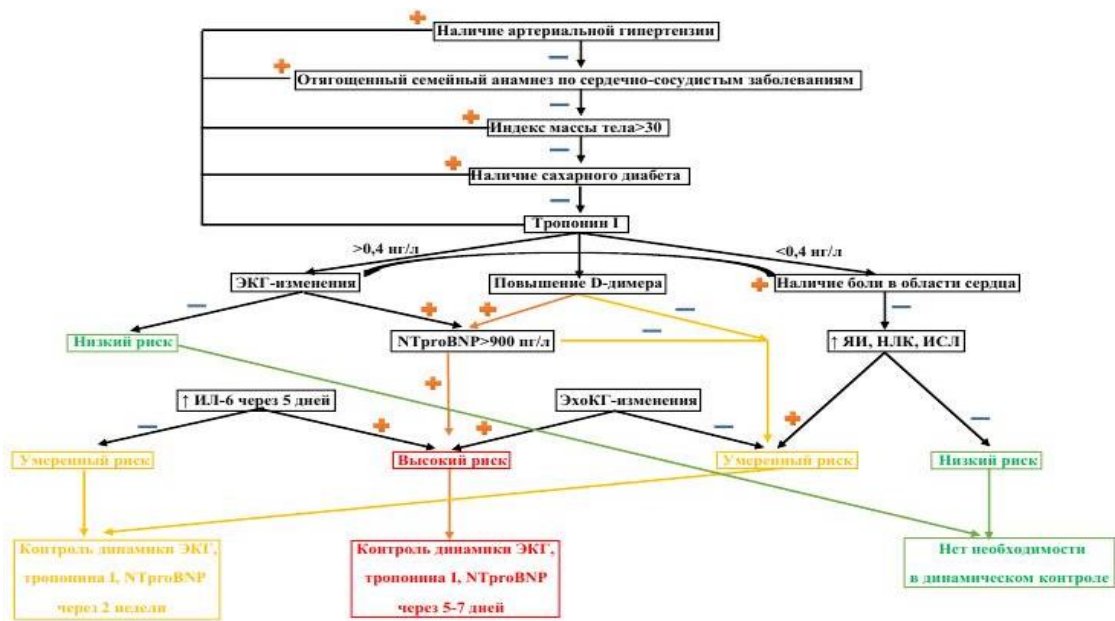


Рис. 18. Алгоритм прогнозирования риска развития поражения сердца при НКИ

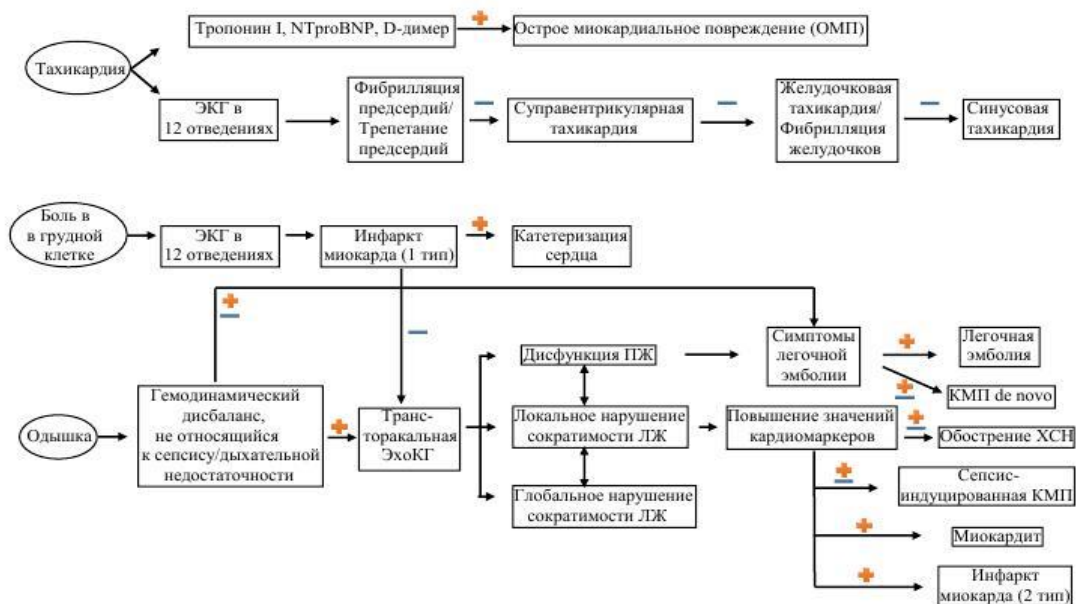


Рис. 19. Алгоритм диагностики поражения сердца при НКИ

## ВЫВОДЫ

1. Поражение сердца при среднетяжелой форме НКИ развивается у 31,1 % больных, в том числе у 15,9 % – изолированное ОМП (чаще у мужчин), а у 15,2 % – тяжелое сочетанное ОМП с развитием аритмии, ишемии (преимущественно у женщин) и сердечной недостаточности.

2. У больных НКИ на 5–7-й день болезни определяются признаки легочной гипертензии (в 28,3 %), ишемии миокарда (в 8,3 %), аритмии (в 5 %), сохраняющиеся в течение трех недель, а в периоде реконвалесценции отмечается развитие инфаркта миокарда у 1,7 % пациентов.

3. В остром периоде среднетяжелой формы COVID-19 у 45 % больных определяется повышение маркеров миокардиального повреждения (тропонин I) и миокардиальной дисфункции (NTproBNP), однако в 19,5 % случаев повышение уровня тропонина не сопровождается нарушением функции миокарда.

4. Установлено, что инфекция, вызванная вирусом SARS-COV-2, в периоде разгара сопровождается гиперпродукцией ИЛ-6, ИЛ-17 и MIP-1b на фоне угнетения продукции ИФН- $\alpha$ , приводящей к развитию воспалительного и аутоиммунного повреждения миокарда. При этом нарастание уровней ИЛ-6 и MIP-1b в периоде реконвалесценции НКИ ассоциировано с развитием отсроченного поражения миокарда, ишемии и сердечной недостаточности.

5. В остром периоде COVID-19 у трети больных выявляются антимиокардиальные антитела, которые достоверно чаще (47 % против 31 %,  $\chi^2 = 3,42$ ,  $p = 0,023$ ) и в более высоких титрах ( $>1:40$ ) определяются у пациентов с ОМП. Установлено наличие прямой корреляционной связи уровня антимиокардиальных антител с повышением количества СРБ ( $r = 0,466$ ,  $p = 0,015$ ), MIP-1b ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,032$ ) и ИЛ-17 ( $r = 0,27$ ,  $p = 0,015$ ).

6. Выявлено, что наиболее значимыми факторами риска развития повреждения миокарда при НКИ являются наличие отягощенного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям (OR 10,39), повышенного индекса массы тела (OR 2,63) и сахарного диабета (OR 1,55).

7. Установлено, что у 20 % реконвалесцентов инфекции COVID-19 в течение трех месяцев после выписки сохраняются жалобы на боли в области сердца, что с учетом характера боли и возраста пациентов соответствует низкому и среднему риску развития ишемической болезни сердца и требует динамического наблюдения.

### **Практические рекомендации**

1. Больные НКИ в возрастной группе 50–59 лет с отягощенным анамнезом по ССЗ, АГ, СД, повышенным индексом массы тела составляют группу риска по развитию ОМП, аритмии, ишемии / инфаркта миокарда и требуют диспансерного наблюдения в течение трех месяцев после выписки.

2. Повышение уровня тропонина  $> 0,4$  нг/л и/или NTproBNP  $> 900$  пг/мл при НКИ требует проведения дополнительного лабораторного (оценка уровня ИФН- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-17, MIP-1b, антимиокардиальных IgG-антител, СРБ, подсчет интегральных лейкоцитарных индексов – ЯИ, НЛК, ИСЛ, ЭКГ- и ЭхоКГ-исследования) в соответствии с предложенным диагностическим алгоритмом с целью ранней диагностики поражения сердца.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

1. Для больных НКИ возрастной группы 35–65 лет в перспективе требуется оценивать долгосрочные клинические симптомы поражения сердца (6 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года, 5 лет).

2. Для повышения качества динамического контроля за репрезентативной выборкой больных НКИ необходимо определить новые, диагностически значимые и достоверные, факторы риска развития поражения сердца.

3. Необходимо расширить знания о дополнительных иммунологических показателях, их корреляционной связи с новыми высокочувствительными маркерами повреждения и дисфункции миокарда, а также с инструментальными методами исследования, что в перспективе позволит упростить оценку риска развития ОМП в инфекционном стационаре.

4. Необходимо использовать современные визуализирующие методики с высокой разрешающей способностью, а именно МРТ сердца у больных НКИ со средним риском развития поражения сердца, что позволит в перспективе снизить число летальных исходов от сердечно-сосудистых катастроф.

5. В соответствии с представленными вариантами поражения сердца необходимо разработать рекомендации по терапевтическому ведению больных НКИ с кардиальной патологией в стационарных и амбулаторных условиях.

6. Необходимо расширить знания о клинических вариантах поражения сердца у больных НКИ, что даст возможность в перспективе сформировать критерии их диагностики, в особенности для пациентов с безболевым ишемией миокарда, во избежание развития сердечно-сосудистых катастроф данной «теневого» группы.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ РАБОТ

1. **Агейкин, А. В.** Изменения биохимического профиля крови в периоде разгара при инфекции COVID-19 / **А. В. Агейкин**, Д. В. Усенко, А. В. Горелов [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского; IV Всероссийской научно-практической конференции; VI Всероссийского симпозиума. – Москва : Медицинское маркетинговое агентство, 2021. – С. 226.

2. **Агейкин, А. В.** Динамика изменений иммунологических показателей и кардио-маркеров при гриппе и COVID-19 / **А. В. Агейкин**, Д. В. Усенко, А. В. Горелов [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского; IV Всероссийской научно-практической конференции; VI Всероссийского симпозиума. – Москва : Медицинское маркетинговое агентство, 2021. – С. 226–227.

3. **Агейкин, А. В.** Сравнительная характеристика изменений кардиомаркеров в крови пациентов с инфекцией COVID-19 и гриппом / **А. В. Агейкин**, Д. В. Усенко, А. В. Горелов [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского; IV Всероссийской научно-практической конференции; VI Всероссийского симпозиума. – Москва : Медицинское маркетинговое агентство, 2021. – С. 227.

4. **Агейкин, А. В.** Некоторые особенности влияния SARS-COV-2 на психоэмоциональное состояние больных / **А. В. Агейкин**, В. Л. Мельников, А. Ю. Тычков [и др.] // Психическое здоровье. – 2021. – № 8. – С. 39–42.

5. **Агейкин, А. В.** Динамика изменений ЭКГ-параметров у пациентов с инфекцией COVID-19 / **А. В. Агейкин**, Д. В. Усенко, В. Л. Мельников [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : сборник трудов XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского. – Москва : Медицинское маркетинговое агентство, 2022. – С. 188–189.

6. **Агейкин, А. В.** Патогенетические особенности формирования и прогрессирования поражения сердца при COVID-19 / **А. В. Агейкин**, Д. В. Усенко, А. В. Горелов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2022. – № 12 (2). – С. 20–27. – doi:10.18565/epidem.2022.12.2.20–7 \*

7. Омарова, Х. Г. Постковидный синдром. Патогенез и клинические проявления (часть 1) / Х. Г. Омарова, В. В. Макашова, Ж. Б. Понежева, **А. В. Агейкин** [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2022. – № 12 (2). – С. 60–64. – doi:10.18565/epidem.2022.12.2.60–4\*

8. Бурдакова, Е. А. Клинико-лабораторные особенности бактериальных осложнений COVID-19 у госпитализированных больных / Е. А. Бурдакова, А. А. Гришаева, Н. Т. Шапиева, **А. В. Агейкин** [и др.] // Медицинский оппонент. – 2022. – № 3 (19). – С. 46–50.\*

\*В журналах, поименованных в перечне ВАК.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|      |   |  |
|------|---|--|
| АГ   | – | артериальная гипертензия.                |
| АПФ2 | – | ангиотензин-превращающий фермент 2 типа. |
| БСЖК | – | белок, связывающий жирные кислоты.       |
| ИА   | – | индекс аллергизации.                     |
| ИБС  | – | ишемическая болезнь сердца.              |

|          |   |   |
|----------|---|---|
| ИГ       | – | индекс напряженности и адаптации Гаркави.                     |
| ИИ       | – | индекс иммунореактивности.                                    |
| ИМТ      | – | индекс массы тела.  |
| ИЛ       | – | интерлейкин.  |
| ИЛСОЭ    | – | индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ.                          |
| ИСЛ      | – | индекс сдвига лейкоцитов.                                     |
| ИСЛМСОЭ  | – | индекс соотношения агранулоцитов и СОЭ.                       |
| ИСЛЭ     | – | индекс соотношения лимфоцитов и эозинофильных гранулоцитов.   |
| ИСНМ     | – | индекс соотношения нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов.    |
| ИСЛМ     | – | индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов.                    |
| ИФН      | – | интерферон.   |
| КДР      | – | конечный диастолический размер.                               |
| КСО      | – | конечный систолический объем.                                 |
| КСР      | – | конечный систолический размер.                                |
| ЛИ       | – | лимфоцитарный индекс.   |
| ЛИИ      | – | лейкоцитарный индекс интоксикации Рейса.                      |
| ЛГИ      | – | лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс.                          |
| ЛЖ       | – | левый желудочек.  |
| ЛП       | – | левое предсердие.   |
| НКИ      | – | новая коронавирусная инфекция.                                |
| НЛК      | – | нейтрофильно-лимфоцитарный коэффициент.                       |
| ОИТ      | – | отделение интенсивной терапии.                                |
| ОМП      | – | острое миокардиальное повреждение.                            |
| ОРДС     | – | острый респираторный дистресс-синдром.                        |
| ПП       | – | правое предсердие.  |
| РАСС     | – | ренин-ангиотензин-альдостероновая система.                    |
| СД       | – | сахарный диабет.  |
| ССЗ      | – | сердечно-сосудистые заболевания.                              |
| ЭКГ      | – | электрокардиографическое исследование.                        |
| ЭхоКГ    | – | эхокардиографическое исследование.                            |
| ЯИ       | – | индекс ядерного сдвига Г. Д. Даштаянца.                       |
| МІР      | – | макрофагальный белок воспаления.                              |
| NTproBNP | – | N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида. |
| TGF-β    | – | трансформирующий фактор роста-бета.                           |
| Tr I     | – | тропонин I.   |

*Научное издание*

**АГЕЙКИН Алексей Викторович**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ НОВОЙ  
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

**Специальность 3.1.22 – Инфекционные болезни**

Редактор *В. В. Устинская*  
Технический редактор *Р. Б. Бердникова*  
Компьютерная верстка *Р. Б. Бердниковой*

Подписано в печать 12.07.2022. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Усл. печ. л. 1,2. Заказ № 405. Тираж 100.

---

Издательство ПГУ.  
440026, Пенза, Красная, 40.  
Тел.: (8412) 66-60-49, 66-67-77; e-mail: iic@pnzgu.ru