

Особливості серцевої недостатності у пацієнтів, які перенесли коронавірусну інфекцію

Л.М. Самохіна, Ю.С. Рудик

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України», Харків;
e-mail: lub.samokhina@gmail.com

Проведено аналіз первинного та вторинного уражень міокарда за умов перенесення інфекції COVID-19, причинних факторів та наслідків прогресування патологічного стану. Серед перших проблем поширення SARS-CoV-2 у пацієнтів із серцевою недостатністю виділяють необхідність відрізнити вірусне ураження легень від гострого набряку. Важливим вважають порушення імунної регуляції та запалення, що може посилити дисбаланс між постачанням кисню та потребою міокарда у енергії. При цьому виділяють значущість тропоніну I, натрійуретичного пептиду типу B та С-реактивного протеїну і креатиніну, гіпокаліємії. Центральну роль відіграє ангіотензинперетворюючий ензим 2, пригнічення якого посилює локальну запальну відповідь та фіброз. Прогресування інфекції пов'язують зі стресовою кардіоміопатією та гострою декомпенсацією хронічної серцевої недостатності. Відзначають можливості зниження інфекції, захисту серця від систолічної дисфункції, корекції стресіндукованих біологічних реакцій організму, зокрема, дією низьких температур.

Ключові слова: COVID-19; серцева недостатність; запалення; фіброз; депресія; стрес.

ВСТУП

Важкий гострий респіраторний синдром коронавірус 2 (SARS-CoV 2) або коронавірусна хвороба (COVID-19) з'явився в грудні 2019 р. різними штамами, змусивши ВООЗ оголосити епідемію пандемії у березні 2020 р. [1]. З моменту появи у Китаї SARS-CoV-2 COVID-19 спричинив понад 5 млн смертей у всьому світі [2]. Новий коронавірус, як і його попередники, важкий гострий респіраторний синдром SARS-CoV і близькосхідний респіраторний синдром MERS-CoV, викликає потенційно важкі респіраторні захворювання, включаючи лихоманку, утруднене дихання, двобічну інфільтрацію легенів і у багатьох випадках смерть [3]. Слід зазначити, що SARS-CoV-2 має геномну структуру та білкову гомологію подібну до SARS-CoV, але від попередньої пандемії CoV5 його відрізняє здатність поширюватися безсимптомно. Відмінності стосуються спайкового протеїну S, ключового глікопротеїну, відповідального за

зв'язування рецепторів і входження у клітину. Після розпізнавання рецептором він згодом розщеплюється на двох сайтах, S1/S2 і S2', що полегшує проникнення вірусу у клітину та спричинення низки захворювань від легких до важких.

Пандемія COVID-19 безпосередньо пов'язана із серцево-судинними ускладненнями, включаючи серцеву недостатність (CH) [2, 4, 5]. COVID-19 характеризується більшою частотою серцево-судинних ускладнень порівняно з попередніми спалахами коронавірусу (тяжкого гострого та близькосхідного респіраторного синдрому) [4]. Пацієнти з уже існуючими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) мають високий ризик розвитку несприятливих наслідків COVID-19 [6, 7], більш серйозні ускладнення [8]. Це стосується аритмії, пошкодження міокарда, кардіоміопатії та тромботичних явищ [6]. Вказують на потенційні клінічні сценарії, що призводять до кардіогенного шоку: ушкодження серця, інфаркт міокарда з обструк-

тивною хворобою коронарних артерій і без неї, вірусний міокардит та декомпенсована СН, яка зустрічається приблизно у 17% [4, 9]. Негативним прогнозам розвитку COVID-19 сприяють різні демографічні та клінічні характеристики пацієнтів [10], фактори ризику, такі як вік, сепсис, змішаний/переважно вазодилататорний та протромботичний шок [4].

Слід також зазначити, що СН вважається основною проблемою громадського здоров'я у всьому світі [11]. Незважаючи на значний терапевтичний прогрес у її лікуванні, частота первинної та повторної госпіталізації надзвичайно висока при загостреннях, а річна смертність хворих на СН з прогресуючими симптомами наближається до 40%. Високі показники смертності та захворюваності не зовсім пояснюються біологічними механізмами, оскільки важливими предикторами є психологічні фактори. Одним із таких факторів є стрес. При цьому вказують на обмеження інформації про взаємозв'язок стресу і СН.

Мета нашої роботи – провести аналіз особливостей розвитку СН у хворих, які перенесли коронавірусну інфекцію.

Особливості патогенезу СН у хворих, що перенесли коронавірусну інфекцію

COVID-19 характеризується широким спектром проявів від лихоманки та втоми до важких респіраторних та серцево-судинних ускладнень, і пост-COVID-19-синдром впливає на всіх рівнях тяжкості захворювання та найчастіше пов'язаний з задишкою після виписки та втомою [1].

Серед перших проблем після поширення SARS-CoV-2 у пацієнтів із хронічною СН була необхідність відрізнити вірусне ураження легень від гострого набряку за допомогою інструментального обстеження [12]. Рентгенограма грудної клітки у цьому контексті характеризується низькою чутливістю, а вирішальне значення має комплексна оцінка результатів комп'ютерної томографії та ультразвукового дослідження (УЗД) легень. У пацієнтів з кардіогенним набряком легень

УЗД часто показує чітко виражену В-лінію з еволюцією «білих легень» у важких формах. Типові результати УЗД при COVID-19 на ранніх стадіях підкреслюють нерегулярні плевральні лінії, В-лінії з нерівномірним розподілом, пов'язані з обмеженими ділянками «білих легень». Такий патерн схильний до поширення консенсуально із залученням паренхіми легень і пов'язаний із субплевральною консолидацією з повітряною бронхограмою або без неї. Деякі автори описують С-патерн на пізніших стадіях, коли В-лінії зникають спереду (через вентиляційну підтримку) з латеральною та задньою субплевральною консолидацією.

Відзначають й такі стійкі симптоми, як біль у грудях, серцебиття, порушення нюху та смаку [1]. SARS-CoV-2 може бути причиною пошкодження міокарда, гострої декомпенсації [12]. Результати обстеження китайського населення з хронічною СН вказують на поширеність артеріальної гіпертензії від 50 до 70% та ішемічної хвороби серця від 50 до 60%. СН є загальновизнаною при респіраторних вірусних інфекціях через фізіопатологічні механізми, які також залучені до інфекції SARS-CoV-2. Такі механізми призводять підвищення ризику аритмії та ішемії. Все більше повідомлень з'являється про серцево-судинні ускладнення, пов'язані з COVID-19, через зміни, які включають інвертовані або двофазні зубці Т у відведеннях V2-V3 [13].

Визначено двонаправлений причинно-наслідковий зв'язок між COVID-19 (включаючи госпіталізованих хворих порівняно з негоспіталізованими пацієнтами і загальною популяцією, тяжкий COVID-19) та фібриляцією передсердь (ФП) [14]. Але немає чітких доказів того, що COVID-19 пов'язаний із ризиком ФП. Не показано жодних ознак спрямованої плеiotропії.

Відомо, що розвитку СН передуює зміна маси лівого шлуночка та об'єму міокарда [15]. Концентрична гіпертрофія виникає після перевантаження тиском, включає потовщення стінки і утворює субстрат для

діастолічної дисфункції. Ексцентрична гіпертрофія розвивається у разі перевантаження об'ємом і призводить до витончення стінки, розширення камери і зниження фракції викиду. Молекулярні події, що лежать в основі цих різних форм ремоделювання серця, включають зміни експресії мікроРНК, саме miR-148a в окремих підтипах СН: вона підвищена при концентричній гіпертрофії, але зменшується при дилатаційній кардіоміопатії. Приглушення miR-148a спричинює витончення стінки, розширення камери, збільшення об'єму лівого шлуночка та зниження фракції викиду. Аденоасоційована вірусна доставка miR-148a захищає серце від спричиненої перевантаженням тиском систолічної дисфункції, запобігаючи переходу концентричного гіпертрофічного ремоделювання до розширення.

Підвищена сприйнятливність до COVID-19 та серцево-судинних ускладнень від перенесеної інфекції частково може бути зумовлена порушенням імунної регуляції та запаленням, пов'язаним із ССЗ, яке загострюється при вірусній інфекції [6]. Запальний статус та вивільнення цитокінів, вторинні щодо інфекції, підвищують в'язкість та згортання крові, викликають ендотеліальну дисфункцію та сприяють електролітному та гемодинамічному дисбалансу [12]. Прогресування інфекції пов'язують з цитокіновим штормом, типовим підвищенням вмісту інтерлейкіну-6, -7, гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора, протеїну 10, індукованого інтерфероном- γ , моноцитарного хемоатрактантного протеїну 1, фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) та феритину. Ця особливість SARS-CoV-2 може спричиняти стресову кардіоміопатію та цитокінову дисфункцію міокарда з подальшою гострою декомпенсацією хронічної СН.

Разом із запальним статусом дихальна недостатність, спричинена вірусною інфекцією, може ще більше посилити дисбаланс між мізерним постачанням кисню та вищою потребою міокарда у енергії, викликаючи його дисфункцію. Додатковий аспект, який слід

враховувати, є більш високий ризик подальшого зниження серцевого викиду при СН. Припускають, що субклінічні ураження серця на ранніх стадіях COVID-19, коли переважають легеневі ускладнення та гемодинамічна нестабільність, пов'язані з діастолічною дисфункцією, тоді як систолічна дисфункція згодом розвивається внаслідок ефекту цитокінів. Можливе також пошкодження міокарда, що супроводжується підвищенням вмісту тропоніну під час COVID-19. Воно може бути викликане декількома механізмами, наприклад, системним запаленням та гіпоксією, які особливо стосуються пацієнтів із уже існуючими ССЗ. У пацієнтів, які страждають як на систолічну, так і діастолічну хронічну СН, а також на гостру декомпенсацію, підвищення вмісту високочутливого тропоніну понад 28 нг/мл з максимумом через 16 днів після появи симптомів має підтверджене негативне прогностичне значення [8]. Stefanini і співавт. [16] зазначають, що раннє виявлення підвищеного вмісту серцевого тропоніну I та натрійуретичного пептиду типу B (НУП) дає змогу прогнозувати смертність у пацієнтів із COVID-19. При цьому рівень смертності вищий у пацієнтів із підвищеним вмістом серцевого тропоніну (22,5%), НУП (33,9%) або обома (55,6%) порівняно з тими, у кого вони не підвищені (6,25%). Дані багатофакторного аналізу вказують на супутнє підвищення цих показників, як сильний незалежний предиктор смертності від усіх причин. Проте Paulino і співав. [5] спростовують цей висновок. Вони вказують на значущість С-реактивного протеїну та креатиніну, а вміст НУП та тропоніну не пов'язують зі смертністю. Слід зазначити, що у обстеженні взяли участь пацієнти віком 60 ± 15 років (66,1% чоловіків), з яких лише дві третини (66,1%) хворіли на COVID-19 на момент госпіталізації, 26% – на гострий коронарний синдром та 14,8% – на декомпенсовану СН. Хронічні захворювання серця було виявлено у 87,6%: ішемічну хворобу серця – 62% або вади клапанів – 33,9%. Трансторакальна ехокардіограма була

виконана у 76,8% та збільшені камери серця виявлено у 71%; ехокардіограму виконано у 76,8, у 89,2% відзначено відхилення від норми. COVID-19 у госпіталі заразилося 16,5% пацієнтів, летальність становила 50%. Відзначають також, що пацієнти з високою концентрацією С-реактивного протеїну і креатиніну у гострій фазі COVID-19 більш схильні до серцевих наслідків [1]. Вважають можливим використовувати для стратифікації ризику високі концентрації серцевочутливого тропоніну та гіпокаліємії. При цьому ураження серця може проявлятися у вигляді міокардиту, перикардиту, порушення ритму. За цих умов класифікація тяжкості серцевих симптомів, використання магнітно-резонансної томографії серця, як діагностичного інструменту, потребує додаткових доказів.

Серед найбільш обговорюваних особливостей SARS-CoV-2 визначають функціональний рецептор амінопептидази, ангіотензинперетворюючого ензиму 2 людини (АПЕ2, КФ:3.4.17.23), екзопептидази, що каталізує перетворення ангіотензину I до ангіотензину 1-9 і ангіотензину II (АП) до ангіотензину 1-7 [12]. АПЕ2 надмірно експресується у пацієнтів із ССЗ. Вірусна інфекція клітин через пригнічення АПЕ2 може спричинити пряме пошкодження міокарда; це продемонстровано під час спалаху атипової пневмонії. Більше того, пригнічення АПЕ2 у серцевому м'язі посилює вивільнення ФНП-α та передачу сигналів трансформуючого фактора росту-β (ТФР-β), посилюючи локальну запальну відповідь та фіброз відповідно. Запальні та антиоксидантні ефекти АПЕ2, вважають, можуть протистояти згубній дії АП, особливо коли активується ренін-ангіотензин-альдостеронова система, як це відбувається при артеріальній гіпертензії, атеросклерозі та СН.

При цьому слід зазначити, що SARS-CoV-2 має більшу спорідненість з рецептором АПЕ2, ніж вихідний SARS-CoV [3]. Відмінності у N-кінцевому домені можуть спричиняти зміни у прикріпленні, передачі або вірулентності. Однак більшість ува-

ги зосереджено на потенційно критичній вставці сайту розщеплення фурину. Фурин (англ. PACE, Paired basic Aminoacid Cleaving Enzym) – ензим, серинова протеаза, розташована у апараті Гольджі, розщеплює протеїни у місці спарених основних амінокислот. Ці сайти спостерігаються у вірулентних патогенах, таких як вірус імунodefіциту людини, штами пташиного грипу (H5 і H7), а також Ебола. Сайти розщеплення фурину є у деяких представників сімейства CoV, включаючи MERS-CoV, HKU1-Cov і OC43-CoV, і не обов'язково визначають вірулентність. Втрата місця розщеплення фурину призводить до зниження інфекції у респіраторних клітинах Calu3 і ліквідації захворювання, наприклад у моделі патогенезу SARS-CoV-2 у хом'яків, що свідчить про індукцію міцного імунітету.

Важкий перебіг COVID-19 викликає гостре ураження серця, а також довготривале несприятливе ремоделювання серцевої тканини [8]. Серцеві фіброblastи та міофіброblastи можуть відігравати ключову роль як у сприянні, так і в лікуванні серцевої травми, спричиненої COVID-19. Протягом десятиліть добре встановлено значення серцевих міофіброblastів у розвитку фіброзу, однак із появою нового коронавірусу SARS-CoV-2 виникають нові ускладнення. Підвищення вмісту запальних цитокінів, ТФР-β1 та АП є поширеними у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. Останні можуть індукувати диференціювання фіброblastів серця, що потенційно призводить до фіброзу.

Довгострокові наслідки пошкодження міокарда під час COVID-19 нині знаходяться на стадії вивчення. У більшості пацієнтів спостерігають збережену фракцію викиду, що свідчить про позитивний прогноз. Але через 1-5 міс після захворювання можливий прояв симптомів міокардиту [17]. При цьому виявляють підвищення у 3-4 рази вмісту антикардіальних антитіл у 73% хворих. Спостерігають два основні клінічні варіанти пост-COVID-міокардиту: 1) аритмічний, з вперше розвиненою екстрасистолією

або миготливою аритмією без систолічної дисфункції; 2) декомпенсований варіант із систолічною дисфункцією та бівентрикулярною СН. Середня фракція викиду лівого шлуночка у таких хворих становить $34,1 \pm 7,8 \%$, а звичайно діастолічний розмір лівого шлуночка — $5,8 \pm 0,7$ см. Є випадки поєднання міокардиту з ознаками IgG-негативного аортиту. PHK SARS-Cov-2 була виявлена у 5 із 6 біоптатів міокарда. Найбільша тривалість персистенції SARS-Cov-2 у міокарді становила 9 міс після захворювання. За допомогою антитіл до шипоподібного антигену та нуклеокапсиду SARS-Cov-2 виявляли у кардіоміоцитах, ендотелії та макрофагах.

Цікавим є значна взаємодія ССЗ, пов'язаних із COVID-19, і депресії [18]. Вважають, що запалення є спільним станом між цими двома розладами. При цьому статі виділяють як потенційний фактор, що модифікує як ССЗ, так і депресію, а також коротко- та довгострокові наслідки COVID-19, особливо у випадках, пов'язаних із довгостроковими ускладненнями. Жінки відчувають менш серйозні короткострокові, але страждають від гірших довгострокових ускладнень, включаючи депресію, зниження фізичної активності та погіршення способу життя, що може вплинути на ризик ССЗ.

Розвитку СН сприяє стійке зниження функції мітохондрій, яке визнається як важливий біологічний наслідок старіння серця [19]. В результаті дисфункції мітохондрій відбувається розвиток клітинного стресу та вродженої імунної відповіді, активуються інфламасоми NLRP-3, які відіграють роль у запаленні та віковому патогенезі ССЗ. Нові дані свідчать про захисну роль епоксигенази CYP450, метаболітів поліненасичених жирних кислот ω -3 і ω -6, епоксиліпідів, які модулюють різні аспекти імунної системи та захищають мітохондрії.

Стрес-зв'язки серцевої недостатності та COVID-19

У пацієнтів із ССЗ психологічний стрес

пов'язаний із множинним негативним впливом на їхнє здоров'я, включаючи зниження кровопостачання коронарних артерій, більшу тяжкість серцевого захворювання, гірший прогноз з багатьма психологічними факторами, такими як тривога та депресія [11]. До соціальних, фінансових та психологічних факторів стресу, широкомасштабної захворюваності та смертності призвела і пандемія COVID-19 [20].

Стрес – це стан, який виникає, коли вимоги навколишнього середовища перевищують здатність людини адаптуватися [11]. Його передумовою є сприйняття людиною того, що стресори відчуються як постійна загроза їхньому фізичному та/або психологічному здоров'ю чи благополуччю. Стрес – це комплексний термін, який узагальнює вплив психологічних і екологічних факторів на здоров'я людини. А СН зазвичай сприймається пацієнтами як стресовий досвід і фізично, і психологічно.

Повідомляють про високий рівень стресу у медсестер під час цих екстремальних обставин [20]. Що більший “COVID-стрес”, то менше часу займає самообслуговування і вищий ризик вигорання [21]. При цьому важливим є знання рівня стресу для зменшення подальшого психологічного навантаження [22].

Прояви тривоги, депресії та самотності були найвищі незабаром після введення карантину [23]. Згодом ці симптоми стали стабільними або дещо зменшилися, що відповідало звиканню. Серед людей із підвищеною вразливістю до поганого психічного здоров'я під час карантину (наприклад, жінок) частка з високим рівнем вказаних психологічних симптомів значно більша. З цим пов'язані зміни поведінки: збільшення проведеного часу перед екраном, часті перекуси і менша фізична активність у всі часові моменти. При цьому слід враховувати особистість, реакції індивідів у різних ситуаціях [24]. Стійкість організму залежить від оціненого і усвідомленого стресу та може впливати на поведінку, а також стати захисним фактором

від психологічного стресу [25].

Ефекти стресу пов'язують з частотою серцевих скорочень (ЧСС) і варіабельністю серцевого ритму [24]. АТФ-чутливі калієві канали (K_{ATP}) підтримують серцевий гомеостаз під час стресу, як виявлено на моделі нокауту мишачого гена *Kir6.2* [26]. У людей частота мінорного алеля *K23* загального функціонального поліморфізму *Kir6.2* була надмірно представлена у 115 пацієнтів із застійною СН порівняно з контрольною групою (2031 осіб). Крім того, генотип *KK*, наявний у 18% пацієнтів із СН, був пов'язаний з аномальним серцево-легеневим стрес-тестом. Незважаючи на подібні вихідні значення ЧСС у спокої серед генотипових підгруп, у суб'єктів з генотипом *KK* значно менше підвищувалося ЧСС при відповідному навантаженні, 75% максимального споживання кисню. Пригнічення реакції на ЧСС під час фізичних навантажень є фактором ризику смертності у пацієнтів із СН.

Непередбачена важка інтубація через пандемію COVID-19 може послужити стрес-ударом, викликавши інтраопераційну кардіоміопатію, істотне зниження глобальної функції шлуночків з початковою ФП [20]. Аналіз етіології стресової кардіоміопатії показав, що у хворих як провокуючий фактор згадується фізичний (35–55%) та/або емоційний стрес (20–39%).

Синдром такоцубо (стресова кардіоміопатія) відомий як синдром розбитого серця, є нейрокардіальним станом, одним з найбільш драматичних проявів психосоматичних розладів [27]. Зазвичай епізод сильного емоційного або фізичного стресу провокує ділянки гіпо- або акінезу лівого шлуночка, які не узгоджені з розподілом коронарної артерії та непропорційні незначному витоку тропоніну. Збільшення захворюваності (у 4,5 раза) на синдром такоцубо вважають наслідком пандемії COVID-19 навіть у осіб без тяжкого гострого респіраторного синдрому SARS-CoV-2. Вказаний синдром часто помилково приймають за гострий коронарний синдром,

оскільки обидва вони зазвичай супроводжуються болем у грудях, електрокардіографічними змінами, що свідчили про пошкодження/ішемію міокарда, і підвищенням вмісту тропоніну. Аналіз 27 випадків синдрому такоцубо у поєднанні з COVID-19 (44,5% – чоловіки віком від 39 до 73,5 років; інтервал часу від початку симптомів до встановлення діагнозу від 1 до 8 днів, в середньому 6,5) показав, що вміст тропоніну підвищений у всіх пацієнтів, крім одного [28]. У 77,2% виявили підвищені вміст С-реактивного протеїну та/або D-димеру. У 12 із 22 (54,5%) – відзначені серцеві ускладнення, такі як кардіогенний шок, ФП, гостра СН, надшлуночкова тахікардія, двошлуночкова СН. Були виписані з госпіталю 19 із 26 (73,07%) пацієнтів, троє госпіталізовані з приводу гострого респіраторного дистрес-синдрому і потребували екстракорпоральної мембранної оксигенації. Смертність була 14,8%. Не спостерігалось серйозних гендерних відмінностей у розвитку синдрому такоцубо при COVID-19 на відміну від самої інфекції. Вік розглядали як незалежний фактор ризику. Пацієнти, у яких розвинувся вказаний синдром, мали вищий рівень смертності, якщо у них був кардіогенний шок.

Із синдромом такоцубо, як і з COVID-19, пов'язане значне зростання вмісту катехоламінів. Соціальні, психологічні та економічні протиріччя, з якими стикаються багато пацієнтів, можуть призвести до підвищеного вихідного вмісту катехоламінів і, зрештою, до зниження порога додаткових впливів (фізичних або психологічних за своєю природою), що провокують початок захворювання [8].

Слід також відмітити, що стрес не вважають значущим предиктором виживання без подій при СН (ЧСС становить $1,06 \text{ хв}^{-1}$) [11]. Таким предиктором є кортизол у слині у некоригованій моделі (ЧСС = $2,30 \text{ хв}^{-1}$), але не в скоригованій. Фізичні стресори, що діють при СН, викликають нейрогормональну активацію і маскують психосоціальні ефекти, і щоб дати остаточні відповіді потрібні подальші дослідження.

При цьому варто зазначити, що лікарі первинної ланки не мають доступу до об'єктивного тесту функції серця [15]. Нині розроблений новий тест реакції серцевого викиду на стрес (CORS) для покращення діагностики та моніторингу СН у первинній медико-санітарній службі. При цьому серцевий викид безперервно вимірюють за допомогою методу біореактивності у положеннях лежачи і стоячи, а також протягом 2 трихвилинних етапів протоколу вправ (10 і 15 кроків за 1 хв) на лаві висотою 15 см.

Лікування стресіндукованої серцевої патології (кардіоміопатії) складається в основному з підтримуючої терапії до відновлення функції шлуночків [29]. Цікавим додатком до фармакотерапії може бути вплив низьких температур, опосередкований активацією гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної та симпатичної нервової систем, разом з підвищеною секрецією кортизолу та катехоламінів [30, 31]. Ритмічні холодові впливи або переривчасте подання холодного повітря ($5 \pm 1^\circ\text{C}$, частота 0,1 Гц, 65 хв) суттєво покращують функцію імунної системи, сприяють посиленню адаптації організму до дії негативних факторів [30, 32]. Кріотерапія ефективна щодо зниження ефектів стресу [33].

Важливо залишатися активним і підтримувати достатній рівень фізичної активності під час пандемії COVID-19 для збереження міцного здоров'я, незважаючи на обставини карантину [34]. Кардіологічна телереабілітація для пацієнтів із ССЗ або домашні тренування для здорових людей і спортсменів важливі, щоб підтримувати регулярну активну поведінку у цьому санітарному контексті та зважаючи на потенційні майбутні пандемії.

ВИСНОВОК

Вірусна інфекція клітин через зв'язування АПЕ2 може спричиняти пряме пошкодження міокарда, первинне ураження, а пригнічення цього ензиму у серцевому м'язі посилює вивільнення ФНП- α та передачу сигналів

ТФР- β , посилюючи локальну запальну відповідь та фіброз. Підвищення вмісту запальних цитокінів, ТФР- β 1 та АП є поширеними у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. Останні можуть індукувати диференціювання фібробластів серця, що призводить до фіброзу.

Субклінічні ураження серця на ранніх стадіях COVID-19 пов'язані з діастолічною дисфункцією, а систолічна дисфункція розвивається згодом як наслідок ефекту цитокінів, підвищення вмісту тропоніну, що відображає вторинне ураження міокарда.

Стратифікацію ризику ураження серця (міокардиту, перикардиту, порушення ритму) вважають можливою за умов високих концентрацій тропоніну та гіпокаліємії. Раннє виявлення підвищеного вмісту серцевого тропоніну I та НУП дає змогу прогнозувати смертність у пацієнтів із COVID-19. У гострій фазі COVID-19 пацієнти з високою концентрацією С-реактивного протеїну і креатиніну більш схильні до серцевих наслідків. Негативним прогнозам його розвитку сприяють вік, сепсис, змішаний/переважно вазодилаторний та протромботичний шок.

У пацієнтів із уже існуючими ССЗ виявляють системне запалення та гіпоксію. Вірусна інфекція сприяє загостренню порушень імунної регуляції та запаленню, пов'язаними з ССЗ. Запальний статус та вивільнення цитокінів, вторинні щодо інфекції, підвищують в'язкість та згортання крові, викликають ендотеліальну дисфункцію та сприяють електролітному та гемодинамічному дисбалансу.

Серйозні ускладнення при COVID-19 (аритмії, пошкодження міокарда, кардіоміопатії та тромботичні явища) мають вторинний характер і можуть бути причиною гострої декомпенсації, призводити до кардіогенного шоку. Серцево-судинні ускладнення стосуються інвертованих або двофазних зубців Т у відведеннях V2-V3. Важкий перебіг COVID-19 викликає не лише гостре ураження

серця, але і довготривале несприятливе ремоделювання серцевої тканини. Тяжка інтубація через пандемію COVID-19 може послужити стрес-ударом, сприяє розвитку інтраопераційної кардіоміопатії, гострому значному зниженню глобальної функції шлуночків з початковою ФП.

Прогресування інфекції пов'язують з цитокіновим штормом, підвищенням вмісту гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора, протеїна 10, моноцитарного хемоатрактантного протеїна 1, феритину, що може спричиняти стресову кардіоміопатію та гостру декомпенсацію хронічної СН. Збільшення захворюваності на синдром тако-цубо (стресову кардіоміопатію), як наслідок COVID-19, пов'язують із підвищенням вмісту тропоніну, С-реактивного протеїну та/або D-димеру. Важливим вважають також оцінку біологічних реакцій у організмі, опосередкованих активацією гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної та симпатичної нервової систем, секрецією кортизолу та катехоламінів, що може бути кореговано дією низьких температур. Захищає серце принаймні від систолічної дисфункції аденоасоційована вірусна доставка miR-148a. До зниження інфекції призводить втрата місця розщеплення фурину, що свідчить про індукцію міцного імунітету.

Робота виконана в рамках НДР: «Розробити фармакогенетичні методи профілактики декомпенсації серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця, які перенесли коронавірусну інфекцію» (строки виконання 2022-2024 рр.).

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

L.M. Samokhina, Yu.S. Rudyk

FEATURES OF HEART FAILURE IN PATIENTS WHO HAVE CONTRACTED A CORONAVIRUS INFECTION

*GD «L.T. Malaya named National Institute of Therapy of NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine;
e-mail: lub.samokhina@gmail.com*

An analysis of primary and secondary myocardial lesions under the conditions of transmission of the COVID-19 infection, causative factors and consequences of the progression of the pathological condition was carried out. Some possibilities of protection against infection and its consequences are noted. Among the first problems with the spread of SARS-CoV-2 in patients with heart failure is the need to distinguish viral lung disease from acute edema. Particular attention is paid to disorders of immune regulation and inflammation, which can exacerbate the imbalance between oxygen supply and myocardial energy needs. At the same time, the importance of troponin I, natriuretic peptide type B and C-reactive protein and creatinine, hypokalemia are highlighted. The central role is played by angiotensin-converting enzyme 2, the suppression of which enhances the local inflammatory response and fibrosis. Progression of infection is associated with stress cardiomyopathy and acute decompensation of chronic heart failure. They note the possibility of reducing infection, protecting the heart from systolic dysfunction, and correcting stress-induced biological reactions of the body, in particular, by the action of low temperatures.

Key words: COVID-19; heart failure; inflammation; fibrosis; depression; stress.

REFERENCES

1. Elseidy SA, Awad AK, Vorla M, Fatima A, Elbadawy MA, Mandal D, Mohamad T. Cardiovascular complications in the post-acute COVID-19 syndrome (PACS). *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2022;40:101012.
2. Pepera G, Tribali M-S, Batalik L, Petrov I, Papathanasiou J. Epidemiology, risk factors and prognosis of cardiovascular disease in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic era: a systematic review. *Cardiovascul Med.* 2022;23(1):28.
3. Johnson BA, Xie X, Kalveram B, Lokugamage KG, Muruato A, Zou J, et al. Furin cleavage site is key to SARS-CoV-2 pathogenesis. Version 1. *bioRxiv. Preprint.* 2020 Aug 26.
4. Chow J, Alhussaini A, Calvillo-Argüelles O, Billia F, Luk A. Cardiovascular collapse in COVID-19 infection: the role of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO). *CJC Open.* 2020;2(4):273-7.
5. Paulino MR, Moreira JAS, Correia MG, Dos Santos LRA, Duarte IP, Sabioni LR, et al. COVID-19 in patients with cardiac disease: impact and variables associated with mortality in a cardiology center in Brazil. *Am Heart J*

- Plus. 2021;12:100069.
6. Driggin E, Madhavan MV, Gupta A. The role of vitamin D in cardiovascular disease and COVID-19. *Rev Endocrin Metab Dis.* 2022;23(2):293-7.
7. Ben-Aicha S, Buchanan J, Punjabi P, Emanuelli C, Moscarelli M. Efficacy of treatments tested in COVID-19 patients with cardiovascular disease. A meta-analysis. *Perfusion.* 2022;2676591211056559.
8. Katwa C, Mendoza C, Clements M. CVD and COVID-19: emerging roles of cardiac fibroblasts and myofibroblasts Laxmansa. *Rev Cells.* 2022;11(8):1316.
9. Khazaal F, Okleh N, Ahmad F, Baroudy G, Omosola A, Alsehli Z, et al. Isolation unit: a new way to practice at heart hospital, Qatar during the corona virus - 2019 pandemic. *Heart Views.* 2020;21(3):157-60.
10. Tisminetzky M, Delude C, Hebert T, Carr C, Goldberg RJ, Gurwitz JH. Age, multiple chronic conditions, and COVID-19. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2022;77(4):872-8.
11. Alhurani AS, Dekker R, Tovar E, Bailey A, Lennie TA, Randall DC, Moser DK. Examination of the potential association of stress with morbidity and mortality outcomes in patient with heart failure. *SAGE Open Med.* 2014;2:2050312114552093.
12. Sisti N, Valente S, Mandoli GE, Santoro C, Sciacaluga C, Franchi F, et al. COVID-19 in patients with heart failure: the new and the old epidemic. *Postgrad Med J* 2021;97:175-9.
13. Prousi GS, Giordano J, McCann PJ. A 75-year-old woman with COVID-19 pneumonia and Wellens syndrome diagnosed by electrocardiography. *Am J Case Rep.* 2021;22:e930125.
14. Zhang X, Wang B, Geng T, Liu D, Tian Q, Meng X, et al. Causal associations between COVID-19 and atrial fibrillation: a bidirectional Mendelian randomization study. *Nutr Metab Cardiovascul Dis.* 2022;32(4):1001-9.
15. Charman SJ, Okwose NC, Stefanetti RJ, Bailey K, Skinner J, Ristic A, et al. A novel cardiac output response to stress test developed to improve diagnosis and monitoring of heart failure in primary care. *ESC Heart Fail.* 2018;5(4):703-12.
16. Stefanini GG, Chiarito M, Ferrante G, Cannata F, Azzolini E, Viggiani G, et al. Early detection of elevated cardiac biomarkers to optimise risk stratification in patients with COVID-19. *Heart.* 2020;106(19):1512-8.
17. Blagova OV, Kogan EA, Lutokhina YA, Kukleva AD, Ainetdinova DH, Novosadov VM, et al. Subacute and chronic post-COVID myoendocarditis: clinical presentation, role of coronavirus persistence and autoimmune mechanisms. *Kardiologiya.* 2021;61(6):11-27.
18. Bucciarelli V, Nasi M, Bianco F, Seferovic J, Ivkovic V, Gallina S, Mattioli AV. Depression pandemic and cardiovascular risk in the COVID-19 era and long COVID syndrome: gender makes a difference. *Trends Cardiovascul Med.* 2022;32(1):12-7.
19. Keshavarz-Bahaghighat H, Darwesh AM, Sosnowski DK, Seubert JM. Mitochondrial dysfunction and inflammaging in heart failure: novel roles of CYP-derived epoxy lipids. *Cells.* 2020;9(7):1565.
20. Feldheim TF, Denham M, Popescu WM. COVID 19: a stressor for both the patient and the anesthesiologist. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35(10):3125-8.
21. Morelen D, Najm J, Wolff M, Danie K. Taking care of the caregivers: The moderating role of reflective supervision in the relationship between COVID-19 stress and the mental and professional well-being of the IECMH workforce. *Infant Ment Health J.* 2022;43(1):55-68. Publ online 2022.
22. Almegewly W, Alhejji A, Alotaibi L, Almalki M, Alanezi M, Almotiri A, et al. Perceived stress and resilience levels during the COVID-19 pandemic among critical care nurses in Saudi Arabia: a correlational cross-sectional study. *Peer J.* 2022;10: e13164.
23. Mata J, Wenz A, Rettig T, Reifenscheid M, Möhring K, Krieger U, et al. Health behaviors and mental health during the COVID-19 pandemic: A longitudinal population-based survey in Germany. *Soc Sci Med.* 2021;287:114333.
24. Määttänen I, Henttonen P, Väliäho J, Palomäki J, Thibault M, Kallio J, et al. Positive affect state is a good predictor of movement and stress: combining data from ESM/EMA, mobile HRV measurements and trait questionnaires. *Heliyon.* 2021;7(2): e06243.
25. Ligeza N, Larson A, DeBeliso M. Resilience, psychological stress, physical activity, and BMI among United States air national guardsmen: The COVID-19 pandemic. *J Lifestyle Med.* 2022;12(1):26-36.
26. Reyes S, Park S, Johnson BD, Terzic A, Olson TM. K_{ATP} channel Kir6.2 E23K variant overrepresented in human heart failure is associated with impaired exercise stress response. *Hum Genet.* Author manuscript; available in PMC 2013. 2009;126(6):779-89.
27. O'Keefe EL, Torres-Acosta N, O'Keefe JH, Sturgess JE, Lavie CJ, Bybee KA. Takotsubo syndrome: cardiotoxic stress in the COVID era. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020;4(6):775-85.
28. Sharma K, Desai HD, Patoliya JV, Jadeja DM, Gadhiya D. Takotsubo syndrome a rare entity in COVID-19: a systemic review-focus on biomarkers, imaging, treatment, and outcome. *SN Compr Clin Med.* 2021;3(1): 62-72.
29. Neubauer S, Gianfrate G, Henn L. Successful IVC thrombus extraction with the angiovac device following five vessel coronary artery bypass graft: a case report. *J Cardiothorac Surg.* 2021;16(1):226.
30. Samokhina LM, Lomako VV. The effectiveness of rhythmic cold effects on the activity of proteinases and their inhibitors in rats with alcohol-dependent hypertension. *Fiziol Zh.* 2022;68(1):34-44. [Ukrainian].
31. Śliwicka E, Cisoń T, Straburzyńska-Lupa A, Pilaczyńska-Szcześniak Ł. Effects of whole-body cryotherapy on 25-hydroxyvitamin D, irisin, myostatin, and interleukin-6 levels in healthy young men of different fitness levels. *Sci Rep.* 2020;10:61-75.

-
32. Samokhina LM. Stress, hypertension and adaptation: enzymes of vasoconstriction and destruction under stress, hypo- and hypertension: rhythmic cold effects. Germany, Saarbrücken, Deutschland: LAP LAMBERT Acad Publ; 2015. [Russian].
33. Siqueira AF, Vieira A, Ramos GVR, Marqueti de Cássia, Salvini T de Fátima, Puntel GO, Durigan JLQ. Multiple cryotherapy applications attenuate oxidative stress following skeletal muscle injury. Redox Rep. 2017;22(6):323-9.
34. Kirsch M, Vitiello D. The COVID-19 pandemic lowers active behavior of patients with cardiovascular diseases, healthy peoples and athletes. Int J Environ Res Publ Health. 2022;19(3):1108.

*Матеріал надійшов до
редакції 25.07.2022*