

## Острый коронарный синдром у пациентов с COVID-19

Чащин М. Г.<sup>1</sup>, Горшков А. Ю.<sup>2</sup>, Драпкина О. М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; <sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

Развитие острого коронарного синдрома (ОКС) обусловлено острым несоответствием потребности миокарда в кислороде и его доставкой. Данный механизм в большей мере связан с прогрессированием коронарного атеросклероза в сочетании с воспалительным ответом, гипоксемией, прокоагулянтным состоянием плазмы крови и тромбоцитозом. Пациенты с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019), отягощенные по сердечно-сосудистым заболеваниям и коморбидной патологии, представляют группу высокого риска развития ОКС.

**Цель.** Провести анализ опубликованной литературы, в которой отражены данные о развитии ОКС у пациентов с COVID-19, его патогенезе, особенностях клинического течения.

**Материал и методы.** Поиск литературных данных осуществлялся с помощью сервисов Google Scholar, PubMed, ScienceDirect и Cyberleninka. В анализ были включены данные клинических рекомендаций по ведению пациентов с COVID-19, данные клинических исследований, отчетов и систематических обзоров.

**Результаты.** В настоящем литературном обзоре обобщены и систематизированы данные, представленные в современных научных публикациях, освещены аспекты клинического течения и особенности патогенетических механизмов, лежащих в основе ОКС у больных с COVID-19.

**Заключение.** Патогенез COVID-19 неразрывно связан с распространенным цитопатическим действием SARS-CoV-2 (Severe Acute

Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром), генерацией патологического неконтролируемого иммунного ответа, который обуславливает системное воспаление, а также реализацией прокоагулянтной активации системы гемостаза. У пациентов с COVID-19, наряду с атеросклеротическим процессом, данные механизмы значительно повышают риск развития ОКС и могут ухудшать его течение на госпитальном этапе.

**Ключевые слова:** COVID-19, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, цитокиновый шторм, вирус-индуцированный эндотелиит, COVID-19-ассоциированная коагулопатия, тромботические осложнения.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 12/02-2021

Рецензия получена 17/03-2021

Принята к публикации 26/03-2021



**Для цитирования:** Чащин М. Г., Горшков А. Ю., Драпкина О. М. Острый коронарный синдром у пациентов с COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2806. doi:10.15829/1728-8800-2021-2806

### Acute coronary syndrome in COVID-19 patients

Chashchin M. G.<sup>1</sup>, Gorshkov A. Yu.<sup>2</sup>, Drapkina O. M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; <sup>2</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Acute coronary syndrome (ACS) is caused by an acute mismatch between myocardial oxygen demand and its supply. This mechanism is largely associated with the progression of coronary atherosclerosis in combination with an inflammatory response, hypoxemia, and blood procoagulation. Patients with the coronavirus disease 2019 (COVID-19), aggravated by cardiovascular diseases and comorbidities, are at high risk of ACS.

**Aim.** To analyze the publications, which reflects the development of ACS in patients with COVID-19, its pathogenesis, and clinical course.

**Material and methods.** Literature data were searched using Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, and Cyberleninka services. The analysis included data from clinical guidelines on COVID-19, data from clinical studies, reports, and systematic reviews.

**Results.** This literature review summarizes and systematizes the data presented in modern publications, highlights the aspects of

the clinical course and pathogenetic mechanisms underlying ACS in patients with COVID-19.

**Conclusion.** The pathogenesis of COVID-19 is inextricably associated with the widespread cytopathic effect of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), uncontrolled immune response that causes systemic inflammation, as well as the coagulation system activation. In patients with COVID-19, along with the atherosclerosis, these mechanisms significantly increase the risk of ACS and can worsen its in-hospital course.

**Keywords:** COVID-19, acute coronary syndrome, myocardial infarction, unstable angina pectoris, cytokine storm, viral endotheliitis, COVID-19-associated coagulopathy, thrombotic complications.

**Relationships and Activities:** none.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dr.chaschin@gmail.com

Тел.: +7 (977) 433-11-18

[Чащин М. Г.\* — врач-анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0001-6292-3837, Горшков А. Ю. — к.м.н., н.с. отдела фундаментальных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Chashchin M. G.\* ORCID: 0000-0001-6292-3837, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author: dr.chaschin@gmail.com

Received: 12/02-2021

Revision Received: 17/03-2021

Accepted: 26/03-2021

**For citation:** Chashchin M. G., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M. Acute coronary syndrome in COVID-19 patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2806. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2806

АГ — артериальная гипертензия, ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбнСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОКС — острый коронарный синдром, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, СРБ — С-реактивный белок, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент-2, COVID-19 — COronaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром), Тп — тропонин.

## Введение

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) системы здравоохранения всех стран встретились с тяжелым испытанием. На момент написания статьи, по данным университета Джона Хопкинса, эта инфекция выявлена у >103 млн человек по всему миру, ~2,3 млн из них скончались [1]. Несмотря на то, что бессимптомно болезнь протекает, в среднем, в 50% случаев, а легкое течение заболевания наблюдается у 80% пациентов, достаточно значимая часть инфицированных переносит COVID-19 в тяжелой форме [2]. В подавляющем большинстве исследований сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ожирение являются основными факторами риска, а коморбидность — ключевым независимым предиктором тяжелого течения и даже летальных исходов при COVID-19 [3-5]. Течение инфекционного процесса может служить как причиной декомпенсации хронических ССЗ, так и провоцировать возникновение острых. Несмотря на поступающие, на первый взгляд, оптимистичные статистические данные из различных стран о снижении более чем на 40% госпитализаций пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в период всеобщего локдауна, данное снижение вполне можно считать тревожным признаком потенциального увеличения частоты внезапной сердечной смерти, ухудшения течения ОКС, увеличения количества осложнений в будущем [6, 7].

Целью настоящего обзора является анализ и систематизация актуальных литературных данных о связи новой коронавирусной инфекции COVID-19 с ОКС, его патогенезе и клиническом течении.

## Материал и методы

Сбор источников литературы проводили с помощью поисковых систем Google Scholar, PubMed, ScienceDirect и Cyberleninka. В качестве поисковых запросов использовали выражения “COVID-19”, “SARS-CoV-2” (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), “influenza”, “viral respiratory infections” в сочетании с “acute coronary syndrome”, “myocardial infarction”, “complications”, “coa-

gulopathy”. Поиск всех ключевых терминов проводили по заголовкам, ключевым словам и текстам аннотаций. Для последующего анализа были отобраны 260 публикаций. Источники, содержащие только абстракты, тезисы, дублирующую информацию или публикации, не отвечающие на вопросы настоящего исследования, были исключены. Таким образом, в настоящий описательный обзор вошла обобщенная и систематизированная информация из 52 литературных источников, среди которых данные актуальных клинических рекомендаций по ведению пациентов с COVID-19, последних клинических исследований, отчетов и систематических обзоров.

### Этиология и патогенез повреждения миокарда

SARS-CoV-2 — одноцепочечный (+)РНК-вирус, относящийся к бета-коронавирусам, который наряду с SARS-CoV и MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome COronaVirus, коронавирус ближневосточного респираторного синдрома) способен вызывать тяжелый респираторный синдром у человека [8]. Основным распространителем инфекции является человек. Основной путь передачи — воздушно-капельный, однако ряд исследований подтверждает возможность распространения воздушно-пылевым и контактным путем. Входными воротами для вируса преимущественно являются клетки респираторного тракта [2].

Проникновение SARS-CoV-2 в клетку обусловлено комплементарностью домена его S-белка к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ2) человека [9].

АПФ2 — это мембранный белок, ключевой ролью которого является превращение ангиотензина II в ангиотензин 1-7. АПФ2 наиболее широко экспрессируется в пневмоцитах, эндотелиоцитах, макрофагах, миоцитах. Повышенная экспрессия АПФ2 на поверхности клеточных мембран, с одной стороны, может повышать риски инфицирования SARS-CoV-2, а с другой — она же является компенсаторным механизмом, возникающим в ответ на прессорные эффекты при усилении продукции и избытке ангиотензина II [10, 11]. Активность АПФ2 значительно повышается у лиц с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), АГ и СД [10]. Инвазия вируса существенно снижает количество рецепто-

ров АПФ2 на поверхности клеток, что также ведет к дестабилизации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, декомпенсации хронических форм ишемической болезни сердца, усилению тяжести АГ и прогрессированию атеросклероза, а также повышает риск развития ИМ. Дисфункция и гибель пораженных вирусом клеток ведет к возникновению новых и декомпенсации хронических заболеваний.

По данным ретроспективного анализа, проведенного в госпитале Тунцзи [12] на 150 пациентах с легким и тяжелым течением COVID-19, у 20% отмечались признаки повреждения миокарда, что сопровождалось повышением уровня NT-proBNP (N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида) и сердечного тропонина (Tn) I, которые в последующем были определены как независимые маркеры тяжести клинического течения заболевания. Эти данные нашли свое подтверждение в ряде других исследований [13-15].

Одним из наиболее тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ССО) COVID-19 является ОКС, который может проявляться ИМ с подъемом (ИМпST) или без подъема (ИМбпST) сегмента ST, а также нестабильной стенокардией. Патофизиология ИМ при COVID-19 в настоящее время вызывает много вопросов ввиду комплекса механизмов, способных приводить к повреждению миокарда.

#### **Роль воспаления**

Ключевую роль в патогенезе COVID-19 играет воспалительный процесс. Одним из важнейших его звеньев наряду с тяжелым системным неконтролируемым ответом является эндотелиальная дисфункция. Механизмом, вызывающим эндотелиальную дисфункцию, и, как следствие, повреждение и тромбозы в легочной ткани, миокарде, головном мозге, почках, является вирус-индуцированный эндотелиит, ассоциированный с COVID-19 [16]. Активация и поддержание эндотелиита связано с продукцией провоспалительных цитокинов — интерлейкинов-6, -2 (ИЛ-6, ИЛ-2), фактора некроза опухоли  $\alpha$ , хемокинов из поврежденных эндотелиоцитов, повышением активности фактора фон Виллебранда и VIII фактора, увеличением их концентрации в кровотоке [17]. Все это, в свою очередь, способствует активации лейкоцитов и напрямую приводит к дисбалансу антикоагулянтов и прокоагулянтов, что ведет к потенцированию и поддержанию провоспалительного и прокоагулянтного состояния.

Системный воспалительный ответ при COVID-19 на данный момент признан ключевым звеном, обуславливающим тяжесть течения заболевания. В результате чрезмерного неконтролируемого синтеза цитокинов развивается явление, ранее обозначенное в литературе как “цитокиновый шторм”. Подобное состояние гиперактивации иммунной системы на-

блюдалось при ряде неопластических и аутоиммунных процессов, а также при осложненном течении гриппа и тяжелом остром респираторном синдроме, вызываемом предыдущим коронавирусом SARS-CoV [18].

Цитокиновый шторм у пациентов с тяжелым течением COVID-19 напрямую связан с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [19].

В исследовании, проведенном в Китае, у всех пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 в крови выявлялось выраженное увеличение таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1B, ИЛ-1RA, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10,  $\gamma$ -интерферона,  $\beta$ -хемокинов, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , фактора роста фибробластов, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора роста эндотелия сосудов. Кроме того, было доказано, что высокий уровень ИЛ-6 коррелировал с повышенной летальностью [8, 20]. В других исследованиях указывают на наличие прямой корреляции уровня сердечного Tn I и D-димера с тяжестью течения заболевания, а также на неспецифическую цитокин-опосредованную кардиотоксичность [13].

В настоящее время атеросклероз рассматривается как хронический воспалительный процесс, характеризующийся накоплением липидов в суб-эндотелиальном пространстве артериальной стенки в результате повышения ее проницаемости для липопротеинов низкой плотности и моноцитов, которые затем дифференцируются в макрофаги. Интенсивность роста бляшки прямо коррелирует с интенсивностью воспалительного процесса, более выраженной инфильтрацией, продукцией цитокинов, протеаз и накоплением свободных радикалов. Все это может провоцировать разрыв фиброзной покрышки бляшки и, как следствие, приводить к атеротромбозу и развитию ОКС.

Важную роль в поддержании воспаления и развитии атеросклероза играет дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) — гликопротеин, представленный как в виде мембранного белка, так и растворимого фермента. Помимо регуляции функции бета-клеток поджелудочной железы, ДПП-4 широко экспрессируется на поверхности эндотелия, эндокарда, а также миелоидных клетках, обладает провоспалительным действием, которое может способствовать прогрессированию атеросклероза [20-22].

Воспаление, вызванное непосредственным повреждением эндотелиальных клеток в результате проникновения SARS-CoV-2 через АПФ2, вызывает протромботические изменения в крови. Также ДПП-4 может служить функциональным рецептором для SARS-CoV-2 и облегчать проникновение вируса в клетку. Все это приводит к повышенной

миграции моноцитов, усилению выработки хемокина SDF-1 (stromal cell-derived factor-1), стремительному росту бляшки, ее дестабилизации и, в конечном итоге, к развитию ОКС. В свою очередь, системное воспаление значительно усиливает тромботическую активность и совместно с вышеперечисленными факторами также способствует развитию тромбоза в месте повреждения эндотелия коронарных артерий [17, 23].

В ряде исследований было установлено, что повышенные уровни С-реактивного белка (СРБ) и ИЛ-6 являются независимыми факторами риска развития ОКС, а также факторами, определяющим тяжесть течения ИМ [24-29]. Несмотря на доказанную патогенетическую связь воспаления и развития атеросклероза, а также патогистологические свидетельства цитопатического действия SARS-CoV-2, в настоящее время убедительных данных о непосредственном влиянии COVID-19 на прогрессирование атеросклероза не существует.

#### **Респираторный синдром**

Респираторный синдром является ведущим в клиническом течении COVID-19. Как упоминалось ранее, помимо непосредственного цитопатического действия на клетки респираторного тракта с развитием местного воспаления, генерализация инфекции и развитие цитокинового шторма приводит к развитию дыхательной недостаточности различной степени выраженности и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [19]. Патопатология ОРДС связана с повышением проницаемости эндотелия на фоне увеличения синтеза тромбина, цитокинов и хемокинов, что стимулирует миграцию лейкоцитов из крови в ткани; как следствие, развивается острая легочная недостаточность, вызванная некардиогенным отеком легких, что требует подключения вспомогательных методов оксигенации. Пациенты со значительным поражением легочной ткани имеют низкий уровень насыщения крови кислородом и, как правило, нуждаются в дополнительной инсуффляции кислородом [9]. Все это ведет к нарастанию респираторной гипоксии. Снижение количества эритроцитов и гемоглобина в результате гемофагоцитарного синдрома способствует уменьшению кислородной емкости крови и приводит к гемической гипоксии. Повреждение легочной ткани также нарушает газообмен, вследствие чего происходит повышение  $p\text{CO}_2$  в крови, нарастание ацидоза, блокирование гликолиза и окисления, а в последствии, развитие тканевой гипоксии. У пациентов с неокклюзирующим поражением коронарных артерий нарастание гипоксемии может усиливать дисбаланс между доставкой и потреблением кислорода и впоследствии приводить к возникновению клиники нестабильной стенокардии, а также ишемическому повреждению миокарда. Это важно учитывать на догоспи-

тальном этапе при первом контакте с пациентом для определения адекватной маршрутизации и выбора оптимальной стратегии лечения.

#### **Коагулопатия**

Проявлением коагулопатии при COVID-19 является развитие как артериальных и венозных тромбозов, так и тромбозов на уровне микроциркуляторного русла.

Многосоставной сложный характер коагулопатии представлен сочетанием явлений диссеминированного внутрисосудистого свертывания, антифосфолипидного синдрома, тромботической микроангиопатии, гемофагоцитарного синдрома, что дает предпосылки к выделению такого понятия, как COVID-19-ассоциированная коагулопатия [30, 31]. В дальнейшем, по мере проведения исследований, перечень синдромов и механизмов развития коагулопатии, несомненно, будет расширяться. В настоящее время непосредственное влияние вируса SARS-CoV-2 на систему коагуляции остается недоказанным. В исследовании, проведенном Хуачжунским университетом науки и технологии в период распространения инфекции SARS-CoV в 2008г, было выявлено значительное укорочение времени свертывания крови в связи с непосредственной активацией нуклеокапсидным белком SARS-CoV протромбиназы F2 и иных цитокинов, что, в свою очередь, значительно увеличивало риск тромботических осложнений у инфицированных пациентов [32]. Реализацию подобных механизмов у SARS-CoV-2 также еще предстоит доказать в будущем.

Неоспоримым остается тот факт, что коагуляционная система непосредственно вовлечена в развитие осложнений COVID-19, в т.ч. ОКС. Отчеты ряда клинических исследований связывают тяжелое течение инфекции и летальные исходы COVID-19 со значительно повышенными уровнями ферритина, D-димера и иных продуктов распада фибрина, что потенциально предрасполагает к тромбоэмболическим осложнениям, а также повышает риск развития ОКС [19, 33, 34].

#### **Прямое вирусное повреждение миокарда**

По мере роста числа публикаций появляется все больше данных о прямой способности SARS-CoV-2 поражать ткань миокарда. Об этом свидетельствует повышение уровня сердечного Tn в плазме крови, развитие аритмий, девиации сегмента ST, в т.ч. при отсутствии обструктивного поражения артерий коронарного русла [35]. Повышение уровня сердечного Tn I у пациентов с COVID-19 коррелирует с тяжелым течением инфекции, а его нарастание в динамике является предиктором летальных исходов [36], однако эти данные не могут достоверно свидетельствовать о непосредственном цитопатическом влиянии вируса на клетки миокарда.



Опубликованные данные патогистологических исследований указывают на то, что наряду с легочной тканью, высокий титр РНК SARS-CoV-2 обнаруживался в миокарде, почках и печени [37, 38]. Несмотря на это, вопрос инвазии вируса непосредственно в кардиомиоциты остается дискуссионным. В своем отчете Chen L, et al. [11] привели результаты анализа межклеточного вещества образцов миокарда, на которых проводилось исследование потенциальных механизмов повреждения. Наиболее высокая степень экспрессии АПФ2 была обнаружена в перипитах миокарда, что делает их потенциальной мишенью для SARS-CoV-2 и может обуславливать ССО течения COVID-19.

В многоцентровом исследовании, проведенном в США, описаны результаты аутопсии 23 пациентов, у которых выявлена вирусная инвазия не только в периваскулярных клетках, но и в интерстициальных и эндотелиальных. Описано развитие микрососудистой дисфункции, эндотелиита, миокардита, перикардита, а также прямого и косвенного поражения кардиомиоцитов. Подобные морфологические изменения соответствовали изменениям, характерным для вирусного миокардита [16]. COVID-19-ассоциированный миокардит может протекать как латентно, так и иметь фульминантное течение, что определяет значительное снижение сократительной способности сердца и нарастание явлений недостаточности кровообращения [35]. Клинически развитие вирусного миокардита может маскироваться клиникой ОКС и инфаркт-подобными изменениями на электрокардиограмме, что затрудняет диагностику и может привести к неверно выбранной первичной терапевтической тактике и развитию тяжелых осложнений.

#### **Клиническое течение ОКС**

Наряду с COVID-19 приводимые в литературе данные исследований течения вирусных инфекций прошлых лет подтверждают высокие риски ССО. Так, вирус гриппа значительно увеличивал риски развития ОКС и внезапной сердечной смерти как в раннем, так и в отсроченном периоде течения болезни [39-41]. Результаты исследования 133562 случаев ИМ в период эпидемии сезонным гриппом показали более высокую частоту ИМ в периоды с наибольшим количеством зарегистрированных случаев гриппа. Эти данные коррелировали с результатами наблюдений за >33 тыс. пациентов, которые указывают на значительное увеличение риска развития ИМ в течение 3-7 сут. после обращения к врачу по поводу появления симптомов острой респираторной вирусной инфекции [42]. В другом проспективном исследовании приводятся результаты наблюдения за 75 пациентами с атипичной пневмонией, вызванной SARS-CoV во время вспышки в 2003г, из них 2 человека умерли от острого ИМ на 13 и 17 сут. болезни [43].

Данные европейского ретроспективного регистра ISACS-STEMI (International Study on Acute Coronary Syndromes — ST-segment Elevation Myocardial Infarction) COVID-19, включающего в общей сложности 6609 пациентов с ИМпСТ, проходивших лечение в 77 сосудистых центрах из 18 стран, показали значительное снижение количества поступлений пациентов с ИМпСТ и числа проведенных первичных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в 2020г по сравнению с аналогичным периодом в 2019г [44]. С одной стороны, это может быть следствием возможной недооценки симптомов ОКС в условиях пандемии, нежеланием пациентов вступать в контакт с медицинскими работниками из-за потенциальной опасности инфицирования, снижением физической активности и отсутствием адекватной возможности оценки прогрессирования симптомов стенокардии. С другой стороны, пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском и коморбидной патологией чаще подвержены тяжелому течению COVID-19. Таким образом, пациенты высокого риска чаще могут госпитализироваться по поводу COVID-19, а не ОКС, кроме того, повреждение миокарда у этой категории больных на фоне течения инфекции может чаще проявляться в виде ИМ 2 типа.

Британское исследование, проведенное на основании анализа данных 117327 пациентов с ИМпСТ и ИМбпСТ, включенных в общенациональный регистр с 1 января 2017г по 22 мая 2020г, показало, что с введением изоляции в Великобритании среднее количество ежедневных госпитализаций по поводу ИМбпСТ значительно снизилось — с 69 до 35 (относительный риск развития заболевания составил 0,51; 95% доверительный интервал: 0,47-0,54), в сравнении с ИМпСТ — с 35 до 25 (относительный риск =0,74; 95% доверительный интервал: 0,69-0,80). В целом, пациенты были моложе и значительно реже имели факторы риска ССЗ, однако 30-суточная летальность у пациентов с ИМпСТ снизилась с 10,2 до 7,7%, а в группе ИМбпСТ возросла с 5,4 до 7,5% [45].

Результаты многоцентрового Итальянского исследования также подтверждают значительное снижение общего количества госпитализаций пациентов с ИМ, но между тем указывают на значимое увеличение общей летальности от ИМпСТ по сравнению с 2019г (с 4,1 до 13,7%). Летальность в группе пациентов с выявленным COVID-19 и ИМпСТ была также значимо выше, чем у неинфицированных больных — 28,6 vs 11,9%. Также авторы приводят данные об увеличении времени от появления симптомов до коронароангиографии на 39,2%, а от первого медицинского контакта до ЧКВ на 31,5% в сравнении с 2019г, что, в свою очередь, может быть одной из причин повышения летальности [46].

Одноцентровое обсервационное исследование, включающее 106 пациентов, поступивших

с ОКС в период с 1 марта по 20 апреля 2020г, и 174 пациента за аналогичный период в 2019г, свидетельствует о том, что частота ИМпСТ и ИМбпСТ была одинаковой среди пациентов с верифицированным COVID-19 и без него, однако, в сравнении с предыдущим периодом ИМ 2 типа чаще встречался в группе пациентов с COVID-19 — 29 vs 4% ( $p=0,0497$ ). У всех пациентов с COVID-19 отмечался более высокий уровень СРБ и D-димера, в сравнении с неинфицированными пациентами [47].

Результаты многоцентрового исследования, проведенного в 11 больницах США на когорте 1533 пациентов, поступавших с ИМ, указывают на более выраженное повышение маркеров воспаления, уровня NT-proBNP, более тяжелое течение и значительно более высокую смертность среди COVID-19-положительных пациентов (27,9%) в сравнении с пациентами без COVID-19 за тот же период — 3,7% ( $p<0,001$ ) [48].

В другом исследовании, включавшем 115 пациентов, поступивших с подтвержденным диагнозом ИМпСТ, проведено сравнение исходных характеристик, ангиографических, лабораторных и клинических результатов исследований среди больных с диагностированным и недиагностированным COVID-19. У 39 (33,9%) пациентов клинически и лабораторно подтверждена новая коронавирусная инфекция с помощью полимеразной цепной реакции. В группе пациентов с COVID-19 отмечалась более высокая частота и выраженность тромбоза коронарных артерий, а также острого и подострого тромбоза стента, значительно чаще требовалось введение ингибиторов гликопротеиновых рецепторов Пб/Ша и проведение тромбаспирации. По данным лабораторных исследований инфицированная группа имела более высокие уровни СРБ, D-димера, Tn T, а также лимфопению. Пациенты с ИМ и COVID-19 имели более тяжелое клиническое течение, а продолжительность госпитализации была значительно выше, чем в неинфицированной группе. Больные с COVID-19 демонстрировали более высокую летальность (17,9 vs 6,5%, однако, несмотря на высокие количественные показатели, различия не достигли статистической значимости ( $p=0,1$ ) [49].

Ограничением указанного исследования является небольшой объем выборки, а также различия по частоте сопутствующих патологий среди пациентов и в группе сравнения. Так, в группе пациентов с COVID-19 чаще встречалась АГ (72 vs 42%,  $p=0,003$ ), СД (46 vs 26%,  $p=0,038$ ), гиперлипидемия (62 vs 37%,  $p=0,038$ ), кроме того, эти пациенты чаще имели в анамнезе ранее перенесенные ЧКВ (23 vs 7%,  $p=0,016$ ).

На основании постоянно обновляющихся данных о течении ОКС у пациентов с COVID-19 разрабатываются стратегии лечения, однако оптимальная тактика до сих пор остается не определенной.

Кроме того, открытым остается вопрос оправданности применения тромболитиков у пациентов с ИМпСТ [50].

Стентирование коронарных артерий у пациентов с ИМ и COVID-19 сопряжено с увеличением тромботических рисков как в раннем, так и позднем послеоперационном периоде. Выбор интервенционной тактики лечения ОКС также требует дальнейшего изучения [50, 51]. Согласно современным клиническим рекомендациям, использование стентов с лекарственным покрытием является приоритетным при проведении ЧКВ на инфаркт-ответственной артерии, однако применение стентов с лекарственным покрытием сопряжено с более высоким риском тромбоза в отдаленном периоде, чем при применении голометаллических стентов [52]. Кроме того, в будущих исследованиях предстоит выяснить эффективность, безопасность и оправданность применения антикоагулянтов в сочетании с классической антитромботической терапией у пациентов с ишемической болезнью сердца и COVID-19.

## Заключение

В настоящее время определено множество потенциальных предикторов для стратификации сердечно-сосудистого и тромботического риска у пациентов с COVID-19, однако большинство исследований имеет ряд ограничений, основными из которых являются небольшие объемы выборки, как правило, ограниченность регионом проживания пациентов, эндемичность региона по тем или иным инфекционным и неинфекционным заболеваниям, популяционные особенности.

Согласно изученной литературе, течение COVID-19 неразрывно связано со значительным риском развития ОКС как у пациентов с предшествующим кардиологическим анамнезом, так и без него. Наблюдаемые тяжелые нарушения в системе гемостаза у пациентов с COVID-19 и атеросклерозом оказывают значимое влияние на клиническое течение заболевания, в т.ч. за счет атеротромботических осложнений. Миокардиальное поражение реализуется за счет вовлечения множества патологических механизмов, которые требуют привлечения мультидисциплинарной врачебной команды и определения комплексного подхода к лечению и профилактике возможных осложнений. Особую группу риска развития ССО составляют лица с коморбидной патологией, которые подвержены не только более тяжелому течению заболевания, но и потенциально высокому риску возникновения осложнений в отдаленном периоде. Проведение анализа характера изменений, вызванных COVID-19, тяжести поражения органов и систем, а также возможных осложнений в периоде реконвалесценции на данный момент является одной из

актуальнейших исследовательских задач. Своевременная иммунопрофилактика, коррекция и модификация неинфекционных факторов риска, предупреждение развития и компенсация хронических патологий может способствовать значительному снижению частоты тяжелого течения и летальности при COVID-19.

Особый научный интерес в настоящее время представляет наблюдение за пациентами, которые

перенесли COVID-19, изучение изменения их коагуляционного статуса в динамике, анализ частоты тромботических осложнений, а также особенностей течения хронических и частоты выявления новых ССЗ в отдаленном периоде.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- COVID-19 Map — Johns Hopkins Coronavirus Resource Center n.d. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed February 3, 2021).
- Interim guidelines prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) Version 10 (08.02.2021). (In Russ.) Временные методические рекомендации профилактики, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 10 (08.02.2021). [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/804/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.10%29-08.02.2021-2.1\\_%28003%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/804/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021-2.1_%28003%29.pdf)
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-13. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323:2052. doi:10.1001/jama.2020.6775.
- Braiteh N, Rehman W ur, Alom M, et al. Decrease in acute coronary syndrome presentations during the COVID-19 pandemic in upstate New York. *Am Heart J*. 2020;226:147-51. doi:10.1016/j.ahj.2020.05.009.
- Metzler B, Siostrzonek P, Binder RK, et al. Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage. *Eur Heart J*. 2020;41:1852-3. doi:10.1093/eurheartj/ehaa314.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- An update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11. doi:10.1186/s40779-020-00240-0.
- Uri K, Fagyas M, Kertesz A, et al. Circulating ACE2 activity correlates with cardiovascular disease development. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2016;17. doi:10.1177/1470320316668435.
- Chen L, Li X, Chen M, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020;116:1097-100. doi:10.1093/cvr/cvaa078.
- Chen C, Yan JT, Zhou N, et al. Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19. *Zhonghua* Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2020;48:567-71. doi:10.3760/cma.j.cn112148-20200225-00123.
- Li C, Jiang J, Wang F, et al. Longitudinal correlation of biomarkers of cardiac injury, inflammation, and coagulation to outcome in hospitalized COVID-19 patients. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;147:74-87. doi:10.1016/j.yjmcc.2020.08.008.
- Cao J, Zheng Y, Luo Z, et al. Myocardial injury and COVID-19: Serum hs-cTnl level in risk stratification and the prediction of 30-day fatality in COVID-19 patients with no prior cardiovascular disease. *Theranostics*. 2020;10:9663-73. doi:10.7150/thno.47980.
- Li L, Zhou Q, Xu J. Changes of Laboratory Cardiac Markers and Mechanisms of Cardiac Injury in Coronavirus Disease 2019. *Biomed Res Int*. 2020;2020:7413673. doi:10.1155/2020/7413673.
- Buja LM, Wolf D, Zhao B, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol*. 2020;48:107233. doi:10.1016/j.carpath.2020.107233.
- Zhang J, Tecson KM, McCullough PA. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21:315-9. doi:10.31083/j.rcm.2020.03.126.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033-4. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58:1021-8. doi:10.1515/cclm-2020-0369.
- Wang MT, Lin SC, Tang PL, et al. The impact of DPP-4 inhibitors on long-term survival among diabetic patients after first acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):89. doi:10.1186/s12933-017-0572-0.
- Aghili N, Devaney JM, Alderman LO, et al. Polymorphisms in dipeptidyl peptidase IV gene are associated with the risk of myocardial infarction in patients with atherosclerosis. *Neuropeptides*. 2012;46:367-71. doi:10.1016/j.npep.2012.10.001.
- Dai Y, Wang X, Ding Z, et al. DPP-4 inhibitors repress foam cell formation by inhibiting scavenger receptors through protein kinase C pathway. *Acta Diabetol*. 2014;51:471-8. doi:10.1007/s00592-013-0541-3.
- Du H, Wang DW, Chen C. The potential effects of DPP-4 inhibitors on cardiovascular system in COVID-19 patients. *J Cell Mol Med*. 2020;24:10274-8. doi:10.1111/jcmm.15674.
- Kaminski KA, Kozuch M, Bonda T, et al. Coronary sinus concentrations of interleukin 6 and its soluble receptors are affected by reperfusion and may portend complications in patients with myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2009;206:581-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.033.

25. Anderson DR, Poterucha JT, Mikuls TR, et al. IL-6 and its receptors in coronary artery disease and acute myocardial infarction. *Cytokine*. 2013;62:395-400. doi:10.1016/j.cyto.2013.03.020.
26. Van Den Berg VJ, Umans VAWM, Brankovic M, et al. Stabilization patterns and variability of hs-CRP, NT-proBNP and ST2 during 1 year after acute coronary syndrome admission: Results of the BIOMArCS study. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58:2099-106. doi:10.1515/cclm-2019-1320.
27. Zhao X, Liu C, Zhou P, et al. Estimation of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Risk Prediction Score Model From a Derivation and Validation Study. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7. doi:10.3389/fcvm.2020.603621.
28. Reynoso-Villalpando GL, Padilla-Gutiérrez JR, Valdez-Haro A, et al. Relationship between C-Reactive Protein Serum Concentration and the 1846 C>T (rs1205) Polymorphism in Patients with Acute Coronary Syndrome from Western Mexico. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017;21:334-40. doi:10.1089/gtmb.2016.0312.
29. Fontes JA, Rose NR, Čiháková D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine*. 2015;74:62-8. doi:10.1016/j.cyto.2014.12.024.
30. Iba T, Levy JH, Connors JM, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020;24:360. doi:10.1186/s13054-020-03077-0.
31. Lobastov K V, Schastlivtsev IV, Porembskaya OY, et al. COVID-19-associated coagulopathy: review of current recommendations for diagnosis, treatment and prevention. *Hospital-Replacing Technol Surg*. 2020;2020. doi:10.21518/1995-1477-2020-3-4.
32. Han M, Yan W, Huang Y, et al. The Nucleocapsid Protein of SARS-CoV Induces Transcription of hfg12 Prothrombinase Gene Dependent on C/EBP Alpha. *J Biochem*. 2008;144:51-62. doi:10.1093/jb/mvn042.
33. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130:2620-9. doi:10.1172/JCI137244.
34. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020;75:1730-41. doi:10.1111/all.14238.
35. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, et al. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020;141:1903-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349.
36. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
37. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173:268-77. doi:10.7326/M20-2003.
38. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3):2000045. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
39. Chughtai AA, Tan TC, Hitchen EM, et al. Association of influenza infection and vaccination with cardiac biomarkers and left ventricular ejection fraction in patients with acute myocardial infarction. *IJC Heart Vasc*. 2020;31:100648. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100648.
40. Sharma Y, Horwood C, Chua A, et al. Prognostic impact of high sensitive troponin in predicting 30-day mortality among patients admitted to hospital with influenza. *IJC Heart Vasc*. 2021;32. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100682.
41. Vejpongsa P, Kitkungvan D, Madjid M, et al. Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Patients with Influenza and Other Viral Respiratory Infections. *Am J Med*. 2019;132:1173-81. doi:10.1016/j.amjmed.2019.05.002.
42. Mohammad MA, Tham J, Koul S, et al. Association of acute myocardial infarction with influenza: A nationwide observational study. *PLoS One*. 2020;15:e0236866. doi:10.1371/journal.pone.0236866.
43. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: A prospective study. *Lancet*. 2003;361:1767-72. doi:10.1016/S0140-6736(03)13412-5.
44. De Luca G, Cercek M, Jensen LO, et al. Impact of COVID-19 pandemic and diabetes on mechanical reperfusion in patients with STEMI: insights from the ISACS STEMI COVID 19 Registry. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19:1-13. doi:10.1186/s12933-020-01196-0.
45. Wu J, Mamas M, Rashid M, et al. Patient response, treatments, and mortality for acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *Eur Hear J Qual Care Clin Outcomes*. 2021;7(3):238-246. doi:10.1093/ehjqcc/qcaa062.
46. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J*. 2020;41:2083-8. doi:10.1093/eurheartj/ehaa409.
47. Matsushita K, Hess S, Marchandot B, et al. Clinical features of patients with acute coronary syndrome during the COVID-19 pandemic. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;1-10. doi:10.1007/s11239-020-02340-z.
48. Case BC, Yerasi C, Forrestal BJ, et al. Comparison of Characteristics and Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction With Versus Without Coronavirus-19. *Am J Cardiol*. 2020. doi:10.1016/j.amjcard.2020.12.059.
49. Choudry FA, Hamshere SM, Rathod KS, et al. High Thrombus Burden in Patients With COVID-19 Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1168-76. doi:10.1016/j.jacc.2020.07.022.
50. Rodríguez-Leor O, Cid-Álvarez B, Ojeda S, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on interventional cardiology activity in Spain. *REC Interv Cardiol*. 2020;2:82-9. doi:10.24875/RECICE.M20000123.
51. Secco GG, Tarantini G, Mazzarotto P, et al. Invasive strategy for COVID patients presenting with acute coronary syndrome: The first multicenter Italian experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;ccd.28959. doi:10.1002/ccd.28959.
52. Ozaki Y, Katagiri Y, Onuma Y, et al. CVIT expert consensus document on primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute myocardial infarction (AMI) in 2018. *Cardiovasc Interv Ther*. 2018;33:178-203. doi:10.1007/s12928-018-0516-y.