

Связь вариантов скрытой контрактильной дисфункции левого желудочка и признаков иммунного воспаления у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию

Широков Н. Е., Ярославская Е. И., Криночкин Д. В., Мусихина Н. А., Петелина Т. И., Осокина Н. А.

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия

Цель. Исследовать связь показателей эхокардиографии и лабораторных признаков иммунного воспаления у пациентов, перенесших пневмонию новой коронавирусной инфекции (COVID-19, Corona Virus Disease 2019) в зависимости от вариантов поражения левого желудочка (ЛЖ) по данным метода отслеживания движения пятен (speckle tracking echocardiography, STE).

Материал и методы. В исследование включены 216 пациентов (51,1% мужчин, средний возраст 50,1±11,1 года). Обследование проведено у пациентов через 3 мес. после COVID-19-пневмонии. Пациенты с диффузным угнетением (≥4 сегментов одного уровня ЛЖ) продольной деформации (longitudinal strain, LS) по данным STE составили группу I (n=41); пациенты с региональным поражением (снижение LS ≥3 сегментов, соответствующих бассейнам кровоснабжения передней, огибающей либо правой коронарных артерий) — группу II (n=67); пациенты без визуального поражения ЛЖ — группу III (n=108).

Результаты. Не обнаружено статистически значимых различий по фракции выброса ЛЖ — 68,9±4,1% в группе I, 68,5±4,4% в группе II и 68,6±4,3 в группе III (p=0,934). Снижение глобальной продольной деформации ЛЖ выявлялось статистически значимо чаще в группах I и II в сравнении с группой III (-17,8±2,0, -18,5±2,0 и -20,8±1,8%, соответственно; p<0,001). При этом угнетение LS базального уровня ЛЖ (-14,9±1,5, -16,8±1,2% и -19,1±1,7%; p<0,001), а также снижение LS нижне-задних отделов ЛЖ в группе с диффузным поражением выявлялось достоверно чаще в сравнении с группами II и III. При анализе лабораторных признаков иммунного воспаления между группами была выявлена статистически значимая разница в кон-

центрации интерлейкина-6 — 3,1 [2,5;4,0], 3,1 [2,4;3,8] и 2,5 [3,8;1,7] пг/мл, (p=0,033), С-реактивного белка — 4,0 [2,2;7,9], 5,7 [3,2;7,9] и 2,4 [1,1;4,7] мг/л, (p<0,001), фактора некроза опухоли-α — 5,9±1,9, 6,2±1,9 и 5,2±2,0 пг/мл, (p=0,004) и ферритина — 130,7 [56,5;220,0], 92,2 [26,0;129,4] и 51,0 [23,2;158,9] мкг/л, соответственно (p=0,025).

Заключение. Выявлена связь диффузного и регионального поражения ЛЖ по данным STE с признаками иммунного воспаления у пациентов через 3 мес. после пневмонии COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, продольная деформация, иммунное воспаление, хроническая воспалительная кардиомиопатия, микро-васкулярная дисфункция.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 26/09-2022

Рецензия получена 05/10-2022

Принята к публикации 20/11-2022



Для цитирования: Широков Н. Е., Ярославская Е. И., Криночкин Д. В., Мусихина Н. А., Петелина Т. И., Осокина Н. А. Связь вариантов скрытой контрактильной дисфункции левого желудочка и признаков иммунного воспаления у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(3):3434. doi:10.15829/1728-8800-2023-3434. EDN RGDYKN

Relationship between latent left ventricular contractile dysfunction and signs of immune inflammation in patients with COVID-19 pneumonia

Shirokov N. E., Yaroslavskaya E. I., Krinochkin D. V., Musikhina N. A., Petelina T. I., Osokina N. A.
Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Aim. To investigate the relationship between echocardiographic parameters and laboratory immune inflammation signs in patients after coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia depending on the left ventricular (LV) involvement according to speckle tracking echocardiography (STE).

Material and methods. The study included 216 patients (men, 51,1%, mean age, 50,1±11,1 years). The examination was carried out in patients 3 months after COVID-19 pneumonia. Patients were divided in 3 groups: group I (n=41) — diffuse decrease (≥4 segments the same LV level) of longitudinal strain (LS) according to STE; group II (n=67) — patients

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: shirokov.ne@mail.ru

[Широков Н. Е.* — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-4325-2633, Ярославская Е. И. — д.м.н., врач ультразвуковой диагностики, в.н.с., зав. лабораторией инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-1436-8853, Криночкин Д. В. — к.м.н., зав. отделением ультразвуковой диагностики, с.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-4993-056X, Мусихина Н. А. — к.м.н., в.н.с., зав. отделением неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-8280-2028, Петелина Т. И. — д.м.н., в.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности, зав. лабораторией клинико-диагностических и молекулярно-генетических исследований научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-6251-4179, Осокина Н. А. — м.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-3928-8238].

with regional decrease (LS reduction ≥ 3 segments corresponding to systems of the anterior, circumflex or right coronary arteries); group III — patients without visual left ventricle involvement (n=108).

Results. There were no significant differences in LV ejection fraction — 68,9 \pm 4,1% in group I, 68,5 \pm 4,4% in group II and 68,6 \pm 4,3 in group III (p=0,934). A decrease in the global longitudinal left ventricle strain was detected significantly more often in groups I and II compared with group III (-17,8 \pm 2,0, -18,5 \pm 2,0 and -20,8 \pm 1,8%, respectively; p<0,001). At the same time, LS depression of LV basal level (-14,9 \pm 1,5, -16,8 \pm 1,2% and -19,1 \pm 1,7%; p<0,001), as well as a decrease in LS of LV inferior-posterior segments in group with diffuse involvement was detected significantly more often than in groups II and III. In addition, we revealed a significant difference in interleukin-6 concentration — 3,1 [2,5;4,0], 3,1 [2,4;3,8] and 2,5 [3,8;1,7] pg/ml, (p=0,033), C-reactive protein — 4,0 [2,2;7,9], 5,7 [3,2;7,9] and 2,4 [1,1;4,7] mg/l, (p<0,001), tumor necrosis factor- α — 5,9 \pm 1,9, 6,2 \pm 1,9 and 5,2 \pm 2,0 pg/ml, (p=0,004) and ferritin — 130,7 [56,5;220,0], 92,2 [26,0;129,4] and 51,0 [23,2;158,9] μ g/l, respectively (p=0,025).

Conclusion. A relationship was found between diffuse and regional left ventricular involvement according to STE and signs of immune inflammation in patients 3 months after COVID-19 pneumonia.

Keywords: COVID-19, longitudinal strain, immune inflammation, chronic inflammatory cardiomyopathy, microvascular dysfunction.

Relationships and Activities: none.

Shirokov N. E. * ORCID: 0000-0002-4325-2633, Yaroslavskaya E. I. ORCID: 0000-0003-1436-8853, Krinochkin D. V. ORCID: 0000-0003-4993-056X, Musikhina N. A. ORCID: 0000-0002-8280-2028, Petelina T. I. ORCID: 0000-0001-6251-4179, Osokina N. A. ORCID: 0000-0002-3928-8238.

*Corresponding author:
shirokov.ne@mail.ru

Received: 26/09-2022

Revision Received: 05/10-2022

Accepted: 20/11-2022

For citation: Shirokov N. E., Yaroslavskaya E. I., Krinochkin D. V., Musikhina N. A., Petelina T. I., Osokina N. A. Relationship between latent left ventricular contractile dysfunction and signs of immune inflammation in patients with COVID-19 pneumonia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(3):3434. doi:10.15829/1728-8800-2023-3434. EDN RGDYKN

АГ — артериальная гипертония, ДИ — доверительный интервал, ИЛ — интерлейкин, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, СРБ — С-реактивный белок, ФНО- α — фактор некроза опухоли α , ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — COrona Virus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г), GLS — global longitudinal strain (глобальная продольная деформация), LS — longitudinal strain (продольная деформация), NETs — Neutrophil extracellular traps (нейтрофильные внеклеточные сети), STE — speckle tracking echocardiography (метод отслеживания движения пятен).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Ранее была обнаружена связь между субклинической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и лабораторными признаками иммунного воспаления у пациентов, перенесших пневмонию COVID-19 (COrona Virus Disease 2019).

Что добавляют результаты исследования?

- Диффузный вариант поражения ЛЖ (преимущественно базального уровня) через 3 мес. после COVID-19-пневмонии может указывать на хроническую воспалительную кардиомиопатию.
- Региональный вариант поражения ЛЖ (согласно бассейнам коронарных артерий) в сочетании с признаками иммунного воспаления после перенесенной пневмонии COVID-19, вероятно, указывает на микроваскулярную дисфункцию.

Key messages

What is already known about the subject?

- An association has previously been found between subclinical left ventricular (LV) dysfunction and laboratory evidence of immune inflammation in patients with COVID-19 pneumonia.

What might this study add?

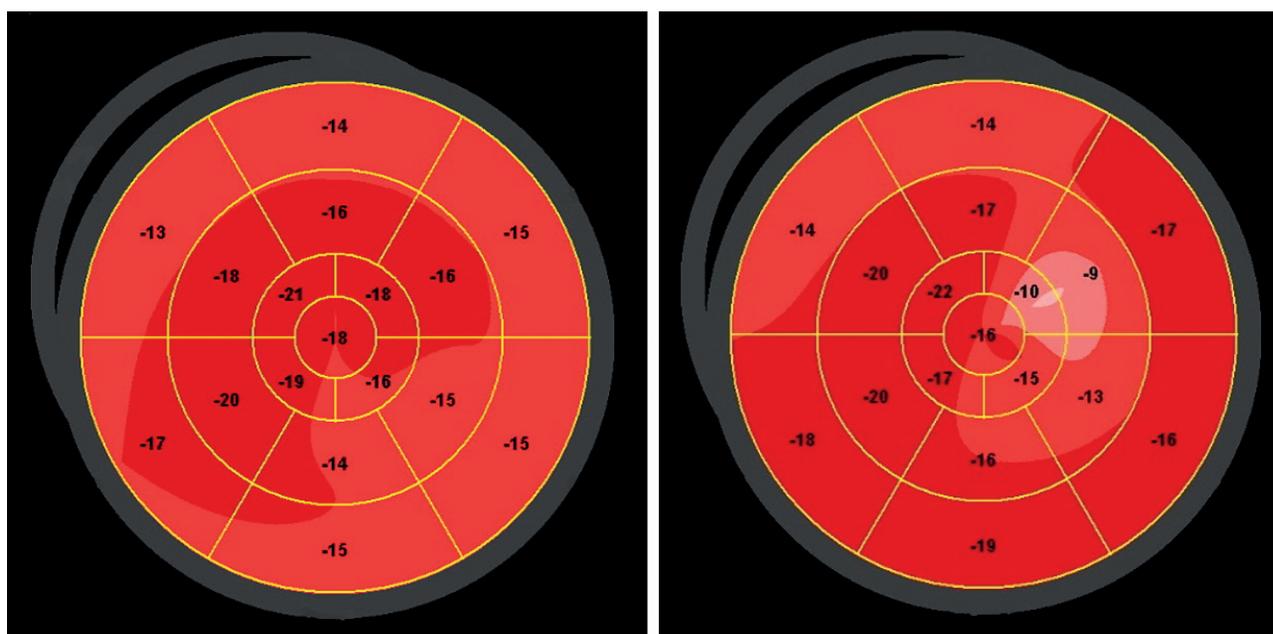
- Diffuse LV involvement (mainly basal level) 3 months after COVID-19 pneumonia may indicate chronic inflammatory cardiomyopathy.
- Regional left ventricular involvement (according to the coronary artery systems) in combination with signs of immune inflammation after COVID-19 pneumonia probably indicates microvascular dysfunction.

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19, COrona Virus Disease 2019) является актуальной моделью для демонстрации взаимоотношений иммунной системы и системы коагуляции [1]. Приоритетную роль в интенсификации воспаления и микроваскулярного тромбоза имеют нейтрофильные внеклеточные сети (Neutrophil extracellular traps, NETs). Важно указать, что обнаружена грубая корреляция признаков NETs с концентрацией С-реактивного белка (СРБ) [2]. Кроме того, значительный вклад в иммунную дисрегуля-

цию вносит провоспалительный цитокин — интерлейкин (ИЛ)-6 [3]. Высокие уровни ИЛ-6 и СРБ связаны со снижением глобальной продольной деформации (longitudinal strain, LS) через 30-45 дней после перенесенной COVID-19. Поэтому предлагается более длительный период наблюдения за пациентами со скрытой дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [4].

Наряду с миокардитом в рамках острого COVID-19 Благовой О. В. и др. впервые описаны случаи морфологически подтвержденного "постковидного" миокардита с длительной персистенцией



А

Б

Рис. 1 Полярные карты ЛЖ при использовании STE.

Примечание: диффузное поражение преимущественно базального уровня миокарда ЛЖ, GLS -16,3% (А). Региональное поражение апикально-передне-перегородочных отделов миокарда ЛЖ, GLS -15,8% (Б).

вируса в миокарде [5]. Миокардит-подобное накопление гадолиния по данным магнитно-резонансной томографии выявляется в субэпикардальном и среднем слоях миокарда ЛЖ у 30-50% пациентов через 3 мес. после COVID-19 [6, 7]. При проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) с использованием метода отслеживания движения пятен (speckle tracking echocardiography, STE) также обнаруживается преимущественно субэпикардальное снижение сократимости ЛЖ [8]. При этом рядом авторов было отмечено угнетение LS с различными вариантами преимущественной локализации поражения ЛЖ [9, 10].

Цель — исследовать связь показателей ЭхоКГ и лабораторных признаков иммунного воспаления у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию, в зависимости от вариантов поражения ЛЖ по данным STE.

Материал и методы

Исследование одномоментное, наблюдательное; соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и положениям Хельсинкской Декларации; зарегистрировано в международном реестре клинических исследований Национального института здоровья США (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04501822). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (№ протокола 159 от 23.07.2020). Информированное согласие получено от всех пациентов, включенных в исследование.

Обследование проведено у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию, через 3 мес. после получения

двух отрицательных результатов теста полимеразной цепной реакции — 51,1% мужчин, средний возраст $50,1 \pm 11,1$ года. Метод STE применен у 273 (71,8%) из 380 больных (с высоким качеством визуализации при ЭхоКГ), включенных в "Перспективный регистр лиц, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию", свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021622535. Впоследствии исключены больные с подтвержденной ишемической болезнью сердца [11] и артериальной гипертензией (АГ) с увеличенной массой миокарда ЛЖ по данным ЭхоКГ [12]; таким образом, в исследование включено 216 (56,8%) пациентов.

ЭхоКГ была проведена на ультразвуковом аппарате экспертного класса Vivid S70, использован матричный датчик M5Sc-D (1,5-4,6 МГц), данные сохранялись в формате DICOM. Оценка LS осуществлялась при помощи STE в соответствии с действующими рекомендациями [13].

При проведении STE использовалась 17-сегментарная модель ЛЖ для визуальной оценки вариантов его поражения (рисунок 1). Пациенты с диффузным угнетением LS (≥ 4 сегментов одного уровня ЛЖ) составили группу I (n=41); пациенты с региональным поражением ЛЖ (снижение LS ≥ 3 сегментов, соответствующих бассейнам кровоснабжения передней, огибающей либо правой коронарных артерий) — группу II (n=67); пациенты без визуального поражения ЛЖ — группу III (n=108). Клиническая, функциональная и лабораторная характеристики пациентов представлены в таблицах 1-4.

Лабораторные исследования включали общий и биохимический анализы крови. Определяли биохимические маркеры воспаления: СРБ, измеренный высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом с помощью набора "C-reactive protein hs" (BioSystem, Ис-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию

Показатель	Группа I (n=41)	Группа II (n=67)	Группа III (n=108)	p
Возраст, лет	51,3±10,8	51,3±10,9	48,8±11,2	0,278
Пол, муж, %	73,2	59,7	36,1	<0,001
ИМТ, кг/м ²	30,4 [28,4;32,9]*	30,1 [27,8;33,8]^	27,5 [24,3;31,2]	<0,001
КТ ОГК во время госпитализации, %	52,0 [36,0;65,0]	52,0 [32,0;70,0]	49,0 [30,5;60,0]	0,387
КТ ОГК на первой контрольной точке, %	8,0 [6,0;25,0]	18,0 [8,0;35,0]	8,0 [5,0;24,0]	0,429
АГ, %	82,9	77,6	54,6	<0,001
СД, %	7,3	10,4	5,6	0,486
БА, %	7,3	4,5	3,7	0,643
ХОБЛ, %	0	3,0	0	0,106
ФК ХСН по NYHA	1,1±0,25	1,2±0,5	1,3±0,5	0,084

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, БА — бронхиальная астма, ИМТ — индекс массы тела, КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца), статистически значимые различия: * — между группами I и III, ^ — между группами II и III.

Таблица 2

ЭхоКГ характеристика пациентов, перенесших COVID-19 пневмонию

Показатель	Группа I (n=41)	Группа II (n=67)	Группа III (n=108)	p
Толщина МЖП, мм	10,0 [10,0;12,0]*	10,0 [10,0;11,0]^	10,0 [9,0;10,8]	<0,001
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	10,0 [9,0;10,0]*	10,0 [9,0;10,0]^	9,0 [9,0;10,0]	<0,001
ИМТ ЛЖ, г/м ²	77,6±14,0*	76,6±14,4^	70,1±12,5	0,001
КДО ЛЖ, мл	85,0 [78,0;117,5]*	94,0 [77,0;110,0]^	81,5 [68,0;100,8]	<0,001
КДО ЛП, мл	45,0 [37,0;57,0]	42,0 [37,0;58,0]	44,5 [36,0;53,0]	0,612
TDI e', МЖП, см/с	8,0 [5,5;9,0]*	7,0 [6,0;9,0]^	9,0 [8,0;12,0]	<0,001
TDI e', боковая стенка ЛЖ, см/с	9,0 [7,0;12,5]*	10,0 [8,0;11,0]^	12,0 [10,0;15,0]	<0,001
ФВ ЛЖ, %	68,9±4,1	68,5±4,4	68,6±4,3	0,934
LS, базальный уровень, %	-14,9±1,5**	-16,8±1,2^	-19,1±1,7	<0,001
LS, средний уровень, %	-17,6±1,9*	-18,4±1,7^	-20,7±1,7	<0,001
LS, апикальный уровень, %	-21,5±3,9*	-20,9±4,2^	-23,3±3,6	<0,001
GLS, %	-17,8±2,0*	-18,5±2,0^	-20,8±1,8	<0,001
Снижение GLS <-18,0%, %	53,7	35,8	4,6	<0,001
Количество визуально пораженных сегментов ЛЖ, n	6,0 [5,0;8,0]**	5,0 [4,0;5,0]^	1,0 [0,0;2,0]	<0,001

Примечание: ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, КДО — конечный диастолический объем, ФВ — фракция выброса, TDI e' — left ventricular annular velocity assessed by tissue Doppler imaging, peak e' (ранняя диастолическая скорость движения кольца митрального клапана), статистически значимые различия: # — между группами I и II, * — между группами I и III, ^ — между группами II и III.

пания) на полуавтоматическом анализаторе открытого типа Clima MC-15 (Испания), референсные значения 0-3,0 мг/л; ИЛ-1 (0-5 пг/мл), ИЛ-6 (≥9,7 пг/мл), ИЛ-8 (0-62 пг/мл); фактор некроза опухоли α (ФНО-α, 0-8,11 пг/мл), гомоцистеин (5,0-15,0 мкмоль/л), N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида — конкурентным методом (твердофазного хемилюминисцентного иммуноферментного анализа) на анализаторе IMMULITE 2000 (Siemens Diagnostics, США), ферритин (мужчины 30-400 нг/мл, женщины 15-150 нг/мл).

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistical Package for the Social Sciences — IBM SPSS Statistics 23. Для определения нормальности распределения был использован критерий Колмогорова-Смирнова. При анализе количественных величин при их нормальном распределении использован однофакторный дисперсионный анализ; результаты представлены в виде

M±SD (M — среднее арифметическое, SD — среднее квадратичное отклонение). При анализе количественных величин при распределении, отличном от нормального, использован критерий Краскала-Уиллиса; результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25;Q75). Качественные величины сравнивали критерием χ² Пирсона. При сравнении трех групп использовали поправку на множественные сравнения. Для выявления независимой связи использовали логистический регрессионный анализ. При оценке диагностической значимости полученных в регрессии показателей использовался ROC-анализ. За уровень статистической значимости различий переменных принимали значение p<0,05.

Результаты

Группы были сопоставимы по основным клиническим и функциональным характеристикам

Таблица 3

Сегментарная продольная деформация ЛЖ у пациентов, перенесших COVID-19 пневмонию

Показатель	Группа I (n=41)	Группа II (n=67)	Группа III (n=108)	p
1, %	-15,0 [-12,0;-17,0]*	-16,0 [-13,0;-19,0]^	-18,0 [-17,0;-21,0]	<0,001
2, %	-14,0 [-12,0;-16,0]**	-16,0 [-14,0;-18,0]^	-18,0 [-16,0;-20,0]	<0,001
3, %	-15,0 [-13,0;-16,5]*	-16,0 [-14,0;-18,0]^	-18,0 [-16,0;-19,0]	<0,001
4, %	-16,0 [-15,0;-18,0]**	-19,0 [-17,0;-22,0]^	-20,0 [-19,0;-22,0]	<0,001
5, %	-14,0 [-13,5;-16,0]**	-18,0 [-15,0;-20,0]^	-20,0 [-17,3;-22,0]	<0,001
6, %	-15,0 [-11,5;-17,0]*	-16,0 [-14,0;-18,0]^	-19,0 [-17,0;-21,0]	<0,001
7, %	-16,0 [-13,5;-18,5]*	-15,0 [-13,0;-19,0]^	-19,0 [-17,0;-22,0]	<0,001
8, %	-18,0 [-17,0;-21,0]*	-20,0 [-17,0;-23,0]^	-21,0 [-19,0;-23,0]	<0,001
9, %	-19,0 [-17,0;-21,0]*	-20,0 [-18,0;-21,0]^	-21,0 [-20,0;-23,0]	<0,001
10, %	-20,0 [-16,5;-21,0]**	-21,0 [-19,0;-23,0]	-22,0 [-20,0;-24,0]	<0,001
11, %	-17,0 [-15,0;-19,0]*	-18,0 [-15,0;-20,0]^	-21,0 [-19,0;-23,0]	<0,001
12, %	-15,7±3,5*	-16,2±3,4^	-19,5±3,2	<0,001
13, %	-20,6±4,5	-19,3±5,6^	-22,0±4,9	0,003
14, %	-23,3±4,5	-22,9±4,5^	-24,7±4,0	0,020
15, %	-21,0 [-19,0;-25,0]*	-22,0 [-19,0;-25,0]^	-24,0 [-22,0;-27,0]	<0,001
16, %	-20,0 [-17,0;-22,5]*	-19,0 [-16,0;-22,0]^	-23,0 [-19,3;-25,0]	<0,001
17, %	-21,6±3,9	-20,8±3,4^	-23,3±3,7	<0,001

Примечание: использование 17-сегментарной модели ЛЖ согласно действующим рекомендациям [13]: 1 — базальный передний сегмент, 2 — базальный передне-перегородочный сегмент, 3 — базальный перегородочный сегмент, 4 — базальный нижний сегмент, 5 — базальный задний сегмент, 6 — базальный боковой сегмент, 7 — средний передний сегмент, 8 — средний передне-перегородочный сегмент, 9 — средний перегородочный сегмент, 10 — средний нижний сегмент, 11 — средний задний сегмент, 12 — средний боковой сегмент, 13 — апикальный передний сегмент, 14 — апикальный перегородочный сегмент, 15 — апикальный нижний сегмент, 16 — апикальный боковой сегмент, 17 — верхушка, статистически значимые различия: * — между группами I и II, ** — между группами I и III, ^ — между группами II и III.

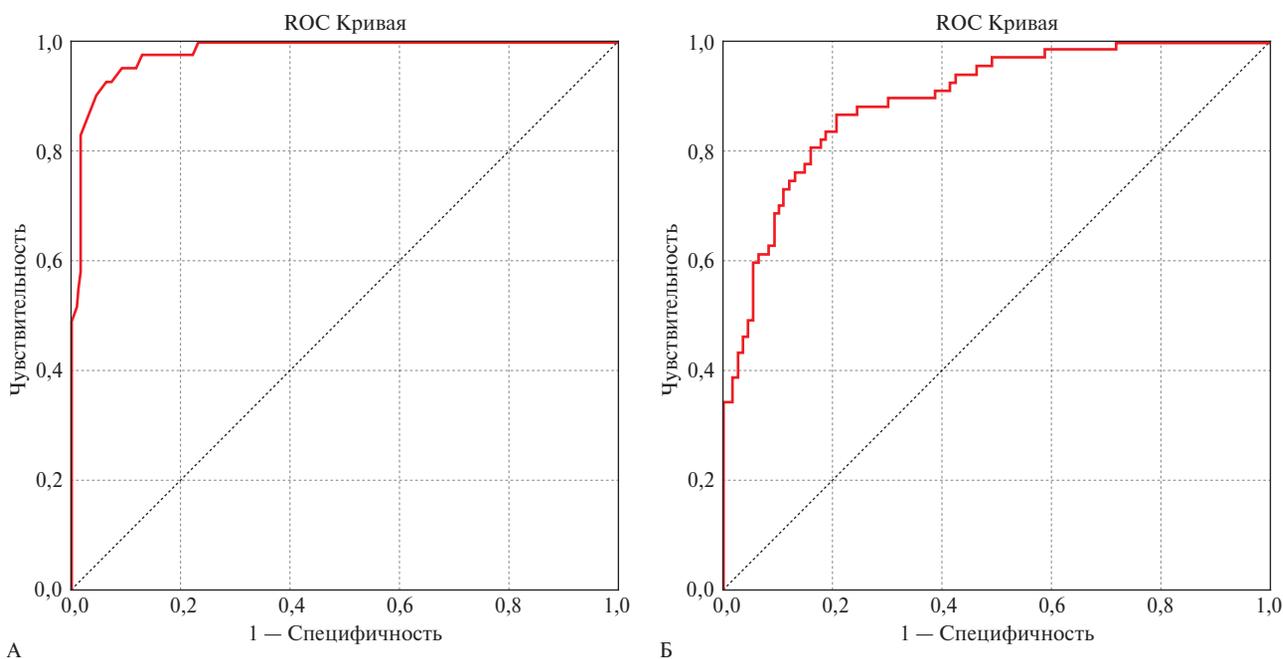


Рис. 2 Модели связи вариантов поражения ЛЖ: А — модель 1 (выделение групп I и III), Б — модель 2 (выделение групп II и III).

через 3 мес. после COVID-19-пневмонии, за исключением пола, АГ, индекса массы тела, которые статистически значимо чаще встречались в группах I и II. Не было выявлено достоверных различий по выраженности поражения легких по данным компьютерной томографии грудной клетки во время госпитализации и на контрольной точке (таблица 1).

Индекс массы миокарда ЛЖ и конечный диастолический объем ЛЖ были статистически значимо большими у пациентов групп I и II в сравнении с группой III. Наряду с этим было выявлено достоверное снижение ранней диастолической скорости движения кольца митрального клапана по данным тканевой доплерографии в указанных группах в сравнении с группой III (таблица 1).

Таблица 4

Лабораторные показатели пациентов, перенесших COVID-19 пневмонию

Показатель	Группа I (n=41)	Группа II (n=67)	Группа III (n=108)	p
Эритроциты, *10 ¹² /л	5,1±0,4*	5,0±0,4^	4,8±0,4	<0,001
Гемоглобин, г/л	149,7±10,4**	142,2±12,8^	136,3±12,4	<0,001
Гематокрит, %	47,4±3,1*	45,7±3,8^	43,6±3,9	<0,001
Ферритин, мкг/л	130,7 [56,5;220,0]**	92,2 [26,0;129,4]	51,0 [23,2;158,9]	0,025
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	5,5±1,5	5,6±1,6	5,2±1,4	0,400
Нейтрофилы, %	53,9±8,0	53,3±9,2	54,9±8,3	0,483
Лимфоциты, %	35,7±7,8	36,8±8,4	35,1±7,5	0,400
Эозинофилы, %	3,0 [1,0;4,0]	2,0 [1,0;3,0]	2,0 [2,0;3,0]	0,121
Тромбоциты, 10 ⁹ клеток/л	230,0 [195,0;260,0]	230,0 [197,0;266,0]	228,5 [192,8;263,3]	0,995
КФК, Ед/л	106,0 [80,2;150,0]	100,9 [71,5;142,7]	99,5 [73,4;140,7]	0,519
КФК-МВ, Ед/л	10,6 [8,3;13,2]	11,5 [8,8;14,9]	12,0 [9,1;15,5]	0,315
АСТ, Ед/л	21,1 [17,9;26,2]	20,7 [16,0;27,1]	20,0 [15,9;23,8]	0,177
АЛТ, Ед/л	24,5 [17,1;32,3]	21,1 [15,3;32,3]	21,2 [15,9;26,6]	0,189
Фибриноген, г/л	2,7±0,5	2,8±0,6	2,6±0,6	0,306
ПТИ, %	102,0 [92,8;105,0]	103,5 [96,6;109,0]	101,0 [90,3;108,0]	0,508
Общий ХС, ммоль/л	5,7±1,2	5,6±1,2	5,5±1,3	0,717
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 [1,0;1,4]*	1,2 [1,1;1,4]^	1,3 [1,1;1,7]	0,005
ХС ЛНП, ммоль/л	3,6±1,0	3,5±1,0	3,4±1,1	0,785
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,7 [0,5;1,1]*	0,6 [0,5;1,0]^	0,5 [0,4;0,7]	0,001
ТГ, ммоль/л	1,6 [1,1;2,5]*	1,4 [1,1;2,1]^	1,1 [0,8;1,5]	0,001
Д-димер, мкг/мл	0,2 [0,1;0,3]	0,2 [0,1;0,4]	0,2 [0,1;0,4]	0,824
НУП, пг/мл	77,4 [28,6;157,7]	66,3 [31,1;130,4]	63,1 [15,1;146,0]	0,616
вчСРБ, мг/л	4,0 [2,2;7,9]*	5,7 [3,2;7,9]^	2,4 [1,1;4,7]	<0,001
ФНО-α, пг/мл	5,9±1,9	6,2±1,9^	5,2±2,0	0,004
Гомоцистеин, мкмоль/л	12,0 [10,5;15,2]	12,9 [10,1;14,8]	11,7 [9,0;14,5]	0,508
ИЛ-1, пг/мл	2,1 [1,7;3,0]	1,8 [1,5;2,7]	2,0 [1,6;2,7]	0,474
ИЛ-6, пг/мл	3,1 [2,5;4,0]*	3,1 [2,4;3,8]^	2,5 [3,8;4,7]	0,033
ИЛ-8, пг/мл	13,5 [9,0;19,1]	14,2 [11,6;17,3]	14,3 [9,9;18,7]	0,644

Примечание: АСТ — аспаратаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ — интерлейкин, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — МВ-изофермент КФК, НУП — натрийуретический пептид, ПТИ — протромбиновый индекс, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ТГ — триглицериды, ФНО-α — фактор некроза опухоли α, ХС — холестерин, статистически значимые различия: * — между группами I и II, * — между группами I и III, ^ — между группами II и III.

При анализе контрактильной функции ЛЖ достоверных различий по фракции выброса ЛЖ обнаружено не было, но было выявлено угнетение как глобальной продольной деформации (global longitudinal strain, GLS), так и LS всех уровней ЛЖ в группах I и II в сравнении с группой III (таблицы 1, 2). При анализе сегментарной LS было обнаружено угнетение сократимости большинства сегментов ЛЖ групп I и II в сравнении с группой III (таблица 3). При этом нижнезадние отделы ЛЖ в группе с диффузным поражением страдали достоверно чаще в сравнении с группами II и III. В группе II региональное снижение LS соответствовало бассейнам коронарных артерий: передней нисходящей артерии — в 56,7% случаев, огибающей артерии — в 34,3%, правой коронарной артерии — в 9,0%.

При анализе лабораторных показателей в группах I и II в сравнении с группой III были выявле-

ны статистически значимо более высокие концентрации ИЛ-6, триглицеридов, высокочувствительного СРБ и ряда других показателей (таблица 4). Уровень ФНО-α был достоверно выше в группе II в сравнении с группой III; уровень ферритина — статистически значимо выше в группе I в сравнении с группами II и III.

Для выявления факторов, связанных с диффузным и региональным поражением ЛЖ, проанализировали данные с помощью логистического регрессионного анализа.

По данным логистической регрессии (включение групп I и III) в исходной совокупности переменных, характеризующих контрактильный статус ЛЖ, лабораторных признаков иммунного воспаления, а также клинических характеристик (GLS, GLS <18,0%, LS базального, среднего, апикального уровней ЛЖ, уровней триглицеридов, высокочувствительный СРБ, ферритина, ИЛ-6, ФНО-α, АГ,

мужской пол, индекс массы тела) только LS базального уровня ЛЖ — отношение шансов (ОШ) 6,907; 95% доверительный интервал (ДИ): 2,886-16,532 ($p < 0,001$), имел независимую связь с диффузным поражением ЛЖ (модель 1). При проведении ROC-анализа чувствительность и специфичность этой модели составили 92,7 и 93,5%, соответственно. Площадь под кривой была равна 0,980; $p < 0,001$, что соответствует отличному качеству предсказательной модели (рисунок 2).

При проведении логистической регрессии с включением групп II и III комплекс из LS базального уровня ЛЖ (ОШ 1,918; 95% ДИ: 1,171-3,140; $p = 0,010$), LS среднего уровня ЛЖ (ОШ 1,679; 95% ДИ: 1,125-2,505; $p = 0,011$) и ФНО- α (ОШ 1,365; 95% ДИ: 1,057-1,764; $p = 0,017$) был независимо связан с региональным поражением ЛЖ (модель 2). При проведении ROC-анализа чувствительность и специфичность этой модели составили 86,6 и 79,2%, соответственно. Площадь под кривой была равна 0,894; $p < 0,001$, что также соответствует отличному качеству предсказательной модели (рисунок 2).

Обсуждение

Как известно, СРБ синтезируется в ответ на высвобождение ИЛ-6 и ФНО- α [14]. Важно отметить, что локальная продукция указанных цитокинов может играть роль в перераспределении десмосомального белка плакоглобина и способствовать повреждению кардиомиоцитов [15, 16]. Согласно нашим данным, у пациентов с диффузным и региональным поражением ЛЖ выявлены более высокие показатели маркеров иммунного воспаления (в рамках референсных значений, за исключением СРБ), а также снижение контрактильности большинства сегментов ЛЖ без визуального маркирования их дисфункции.

При проведении STE Caiado LDC, et al. выявили преимущественное поражение базального уровня ЛЖ [9]. При этом, по данным Gryfou ES, et al. чаще страдают задняя и боковая стенки ЛЖ [10], что согласуется с полученными нами данными у больных с диффузным угнетением сократимости. Более того, такая локализация по данным магнитно-резонансной томографии характерна для миокардита [7]. Отечественные исследователи указывают на возможный патогенетический механизм "постковидного" миокардита — прямое повреждение кардиомиоцитов при COVID-19 с последующей воспалительной реакцией, которая может поддерживаться и после элиминации вируса из миокарда [17, 18]. Вероятно, диффузное поражение ЛЖ по данным ЭхоКГ с использованием STE (преимущественно базального уровня) через 3 мес. после COVID-19 пневмонии указывает на хроническую воспалительную кардиомиопатию (КМП) [19]. Согласно

согласованному мнению экспертов по ведению пациентов с миокардитом и хронической воспалительной КМП от 2020г, такая КМП характеризуется признаками воспаления миокарда; снижением контрактильной функции/дилатацией ЛЖ; продолжительностью симптомов > 1 мес. [19].

Коган Е.А. и др. [17] представили данные морфологического исследования, согласно которому особенностью ассоциированного с SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) миокардита является его сочетание с коронаритом, в т.ч. мелких веток коронарных артерий. Более того, обнаружена связь между инфицированием эндотелиальных клеток SARS-CoV-2 и микроваскулярным тромбозом коронарных артерий [20]. Несмотря на отсутствие единого мнения относительно определения микроваскулярной дисфункции коронарных артерий, классифицируют несколько ее типов. Основной тип обусловлен нарушением функции эндотелия и гладкомышечных клеток, что приводит к сосудистому ремоделированию [21]. По нашим данным, региональное поражение ЛЖ (согласно бассейнам коронарных артерий) в сочетании с признаками иммунного воспаления могут указывать на микроваскулярную дисфункцию после перенесенной COVID-19-пневмонии.

Важно отметить, что иммунное воспаление и сердечная недостаточность тесно связаны и взаимно усиливают друг друга [22], поэтому актуальным представляется продолжение наблюдения за пациентами со скрытой дисфункцией ЛЖ [23]. Кроме того, дальнейшие исследования необходимы для разработки стратегий лечения и реабилитации больных с "постковидным" синдромом [24].

Ограничения исследования. Отсутствие исходных данных (до COVID-19, во время госпитализации) приводит к потере комплексного представления о динамике исследуемых показателей ЭхоКГ и признаков иммунного воспаления. Выделение групп по принципу вариантов поражения ЛЖ при использовании метода STE у пациентов после COVID-19-пневмонии ранее не описано. Поэтому полученные результаты, их описание и обсуждение могут только указать на возможное течение COVID-19.

Заключение

Таким образом, в работе выявлена связь диффузного и регионального поражения ЛЖ по данным STE с признаками иммунного воспаления у пациентов через 3 мес. после COVID-19-пневмонии.

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

Литература/References

- Jayarangaiah A, Kariyanna PT, Chen X, et al. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response. *Clin Appl Thromb/Hemost*. 2020;26:1076029620943293. doi:10.1177/1076029620943293.
- Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. doi:10.1172/jci.insight.138999.
- Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020;368(6490):473-4. doi:10.1126/science.abb8925.
- Mahajan S, Kunal S, Shah B, et al. Left ventricular global longitudinal strain in COVID-19 recovered patients. *Echocardiography*. 2021;38(10):1722-30. doi:10.1111/echo.15199.
- Blagova OV, Kogan EA, Lutokhina YuA, et al. Subacute and chronic post-covid myoendocarditis: clinical presentation, role of coronavirus persistence and autoimmune mechanisms. *Kardiologiya*. 2021;61(6):11-27. (In Russ.) Благова О.В., Коган Е.А., Лутохина Ю.А. и др. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов. *Кардиология*. 2021;61(6):11-27. doi:10.18087/cardio.2021.6.n1659.
- Haberka M, Rajewska-Tabor J, Wojtowicz D, et al. Perimyocardial Injury Specific for SARS-CoV-2-Induced Myocarditis in Comparison With Non-COVID-19 Myocarditis: A Multicenter CMR Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;4:S1936-878X(21)00827-5. doi:10.1016/j.jcmg.2021.11.002.
- Wang H, Li R, Zhou Z, et al. Cardiac involvement in COVID-19 patients: mid-term follow up by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Res*. 2021;23(1):14. doi:10.1186/s12968-021-00710-x.
- Li R, Wang H, Ma F, et al. Widespread myocardial dysfunction in COVID-19 patients detected by myocardial strain imaging using 2-D speckle-tracking echocardiography. *Acta Pharmacol Sin*. 2021;42(10):1567-74. doi:10.1038/s41401-020-00595-z.
- Caiado LDC, Azevedo NC, Azevedo RRC, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-19 identified using left ventricular longitudinal strain. *J Echocardiogr*. 2021;14:1-6. doi:10.1007/s12574-021-00555-4.
- Tryfou ES, Kostakou PM, Chasikidis CG, et al. Biventricular myocardial function in Covid-19 recovered patients assessed by speckle tracking echocardiography: a prospective cohort echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;23:1-9. doi:10.1007/s10554-021-02498-4.
- Barbarash OL, Karpov YuA, Kashtalap VV, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J-Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-71. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Ridker PM. C-Reactive protein: Eighty eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. *Clin Chem*. 2009;55:209-15. doi:10.1373/clinchem.2008.119214.
- Asimaki A, Tandri H, Duffy ER, et al. Altered desmosomal proteins in granulomatous myocarditis and potential pathogenic links to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(5):743-52. doi:10.1161/CIRCEP.111.964890.
- Campian ME, Verberne HJ, Hardziyenka M, et al. Assessment of inflammation in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(11):2079-85. doi:10.1007/s00259-010-1525-y.
- Kogan EA, Kukleva AD, Berezovsky YuS, et al. Clinical and morphological characteristics of SARS-CoV-2-related myocarditis proven by the presence of viral RNA and proteins in myocardial tissue. *Arkhiv Patologii*. 2021;83(4):5-13. (In Russ.) Коган Е.А., Куклева А.Д., Березовский Ю.С. и др. Клинико-морфологическая характеристика SARS-CoV-2-ассоциированного миокардита, подтвержденного наличием РНК и белков вируса в ткани миокарда. *Архив патологии*. 2021;83(4):5-13. doi:10.17116/patol2021830415.
- Blagova OV, Ainetdinova DK, Kogan EA, et al. Infective and nonbacterial thrombotic endocarditis in patients with post-COVID-19 viral-immune myocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):4827. (In Russ.) Благова О.В., Айнетдинова Д.Х., Коган Е.А. и др. Инфекционный и небактериальный тромбоембокардит у больных с постковидным вирусно-иммунным миокардитом. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):4827. doi:10.15829/1560-4071-2022-4827.
- Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail*. 2020;13(11):e007405. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405.
- Bearse M, Hung YP, Krauson AJ, et al. Factors associated with myocardial SARS-CoV-2 infection, myocarditis, and cardiac inflammation in patients with COVID-19. *Mod Pathol*. 2021;34(7):1345-57. doi:10.1038/s41379-021-00790-1.
- Camicci PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356(8):830-40. doi:10.1056/NEJMra061889.
- Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation — Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(4):251-65. doi:10.1007/s11897-017-0337-9.
- Serezhina EK, Obrezan AG. Cardiovascular pathology in patients with COVID-19. *Kardiologiya*. 2020;60(8):23-6. (In Russ.) Сerezжина Е.К., Обрезан А.Г. Патофизиологические механизмы и нозологические формы сердечно-сосудистой патологии при COVID-19. *Кардиология*. 2020;60(8):23-6. doi:10.18087/cardio.2020.8.n1215.
- Kim OT, Drapkina OM, Rodionova YuV. Russian-language publication activity of medical researchers in during the COVID-19 pandemic: "post-COVID-19 syndrome". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(6):3299. (In Russ.) Ким О.Т., Драпкина О.М., Родионова Ю.В. Публикационная активность исследователей по медицинским специальностям на русском языке во время пандемии COVID-19: "постковидный синдром". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(6):3299. doi:10.15829/1728-8800-2022-3299.