

# Варианты течения хронической сердечной недостаточности у больных с сердечно-сосудистой патологией после перенесенной коронавирусной инфекции

Ю. Н. Панина, В. И. Вишнеvский

Медицинский институт ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орел

## РЕЗЮМЕ

В статье проанализированы значимые для клиницистов исследования, направленные на понимание этиопатогенетических механизмов, которые способствуют развитию ишемической, неишемической и вызванной вирусами или бактериями сердечной недостаточности. Проведен систематический поиск литературы за 2019–2021 годы в PubMed, EuropePMC, SCOPUS, Кокрановской центральной базе данных и medRxiv, используя поисковые запросы «сердечная недостаточность» и COVID-19, затем мы сконцентрировались на публикациях, которые содержат данные о вариантах течения хронической сердечной недостаточности у больных с сердечно-сосудистой патологией после перенесенной коронавирусной инфекции и провели их анализ с последующим теоретическим моделированием. Распространенность хронической сердечной недостаточности среди населения, восприимчивого к COVID-19, значительна, равно как и распространенность предрасполагающих состояний, которые подвергают инфицированных пациентов риску развития сердечной недостаточности во время болезни и в отдаленном периоде после выздоровления. По этой причине распространение глубоких знаний о клинических последствиях и прогностическом влиянии COVID-19 на эту уязвимую категорию является приоритетом.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая сердечная недостаточность, COVID-19, ремоделирование сердца, биомаркеры, фиброз миокарда, отсроченные послеинфекционные осложнения.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Variants of course of chronic heart failure in patients with cardiovascular pathology after coronavirus infection

Yu. N. Panina, V. I. Vishnevskii

Orel State University n.a. I. S. Turgenev, Orel, Russia

## SUMMARY

This article analyzes studies that are significant for clinicians aimed at understanding the etiopathogenetic mechanisms that contribute to the development of ischemic, non-ischemic and viral/bacterial-induced heart failure. A systematic search of literature for 2019–2021 was conducted in PubMed, EuropePMC, SCOPUS, the Cochrane Central Database and medRxiv using the search queries 'Heart Failure' and 'COVID-19'; then we focused on publications that contain data on variants of the course of chronic heart failure in patients with cardiovascular pathology after a coronavirus infection and analyzed them with subsequent theoretical modeling. The prevalence of chronic heart failure among the population susceptible to COVID-19 is significant, as is the prevalence of predisposing conditions that expose infected patients to the risk of developing heart failure during illness and in the long-term period after recovery. For this reason, the dissemination of in-depth knowledge about the clinical consequences and prognostic impact of COVID-19 on this vulnerable category is a priority.

**KEY WORDS:** chronic heart failure, COVID-19, cardiac remodeling, biomarkers, myocardial fibrosis, delayed postinfectious complications.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

## Введение

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) подвергаются более высокому риску заражения SARS-CoV-2, что является зловещим признаком, поскольку тяжелое респираторное заболевание само по себе может привести к декомпенсации ХСН [1]. С другой стороны, пациенты с COVID-19 могут быть подвержены формированию ХСН после окончания течения коронавирусной болезни, как показали ретроспективные данные различных исследований, проведенных в Китае и США. ХСН является признанным неблагоприятным фактором при респираторных вирусных инфекциях из-за физиопатологических механизмов, которые предрасполагают к декомпенсации сердечной недостаточности и увеличению аритмического

и ишемического риска [2]. Воспалительный статус и выработка цитокинов, вторичных по отношению к инфекции, увеличивают вязкость и свертываемость крови, вызывают эндотелиальную дисфункцию и способствуют электролитному и гемодинамическому дисбалансу [3].

## Материалы и методы исследования

Мы провели систематический поиск литературы за 2019–2021 год в PubMed, EuropePMC, SCOPUS, Кокрановской центральной базе данных и medRxiv, используя поисковые запросы «сердечная недостаточность» и COVID-19; затем мы сконцентрировались на публикациях, которые содержат данные о вариантах течения

хронической сердечной недостаточности у больных с сердечно-сосудистой патологией после перенесенной коронавирусной инфекции и провели их анализ с последующим теоретическим моделированием.

### **Основная часть**

На сегодняшний день учеными и практиками всего мира уже были проведены значимые для клиницистов исследования, направленные на понимание молекулярных механизмов, которые способствуют развитию ишемической, неишемической и вызванной вирусами и бактериями сердечной недостаточности [4, 5]. Хроническое воспаление является важным патогенетическим фактором развития сердечной недостаточности, приводящей к сердечному фиброзу, аномальному утолщению и рубцеванию сердечной ткани и в конечном итоге к сердечной дисфункции и смерти пациента [6]. Различные типы иммунных клеток играют важную роль в стимулировании и регулировании сердечного воспаления; время, а также характер инфильтрации воспалительных клеток в сердце могут варьироваться в зависимости от интенсивности патогенетического стимула.

#### *Механизмы воспаления, лежащие в основе ишемической сердечной недостаточности во время и после коронавирусной инфекции*

Ишемия сердца, вызванная образованием окклюзионного тромба в коронарной артерии, приводит к некрозу миоцитов, вызывая интенсивное стерильное воспаление и инфильтрацию иммунных клеток в сердце. В случае ишемического повреждения нейтрофилы являются первыми иммунными клетками, проникающими в сердечную ткань (от 12 ч до 3 дней после травмы) [7]. Помимо секреции соединений, помогающих ликвидировать мертвые клетки, нейтрофилы также продуцируют IL-6, который играет ключевую роль в привлечении моноцитов/макрофагов в сердце. При заживлении инфаркта миокарда были идентифицированы две различные фазы набора моноцитов. После ишемического повреждения первая фаза инфильтрации моноцитов и макрофагов включает СС-хемокиновый рецептор – 2 (CCR2<sup>+</sup>) – моноциты, которые экспрессируют высокие уровни комплекса лимфоцитарного антигена b (Ly6c<sup>hi</sup>) на своих мембранах.

Эти клетки достигают пика инфильтрации через 3 дня после ИМ и преимущественно способствуют острому воспалению и дальнейшему удалению мертвых клеток. Во второй фазе моноциты CCR2<sup>+</sup>, которые экспрессируют более низкие уровни Ly6C (Ly6C<sup>low</sup>), достигают пика инфильтрации к 7-му дню и носят более репаративный характер; они способствуют активации и трансформации фибробластов в миофибробласты, продуцирующие коллаген, для образования рубцовой ткани, что является важным этапом, необходимым для заживления ран [8]. Помимо инфильтрации клеток врожденного иммунитета, клетки адаптивного иммунитета, преимущественно Т-лимфоциты, также проникают в поврежденный миокард. В частности, количество CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-хелперных, CD8<sup>+</sup>-цитотоксических и Foxp3<sup>+</sup>-регуляторных Т-клеток в сердце значительно увеличивается (до 10 раз) к 7-му дню.

Показано, что на ранних стадиях ИМ CD4<sup>+</sup> Т-клетки способствуют заживлению ран и восстановлению ткани [9]. Однако при хронической ишемической сердечной недостаточности CD4<sup>+</sup> Т-клетки передают сердцу провоспалительные стимулы, способствующие неблагоприятному ремоделированию. Антитело-опосредованная абляция CD4<sup>+</sup> Т-клеток облегчает патологическое ремоделирование ЛЖ, что предполагает патологическую роль Т-клеток на этих более поздних стадиях ИМ [10].

Замена некротизированной сердечной ткани фиброзным миокардиальным рубцом абсолютно необходима для поддержания структурной целостности сердечной стенки, а ингибирование образования рубцов может привести к дилатации желудочков или даже разрыву желудочков [11]. Однако, наоборот, стойкая активация и размножение миофибробластов может привести к патологическому фиброзу, снижению сердечной функции, жесткости сердца и в конечном итоге вызвать сердечную недостаточность и смерть. Хотя точные молекулярные механизмы, лежащие в основе возникновения патологического фиброза, остаются неясными, считается, что трансформирующий фактор роста – бета (TGF-β) играет центральную роль в пролиферации фибробластов и превращении фибробластов в миофибробласты. Ингибирование TGF-β подавляет патологическое фиброзное ремоделирование, что позволяет предположить, что это может быть жизнеспособной терапевтической мишенью, хотя это еще предстоит определить в дальнейших исследованиях [12].

#### *Механизмы воспаления, лежащие в основе неишемической сердечной недостаточности во время и после коронавирусной инфекции*

Гипертония – частый фактор риска неишемического повреждения сердца и сердечной недостаточности. Гипертоническая болезнь сердца связана с гипертрофией сердца, сердечным фиброзом и клинически проявляется систолической или диастолической сердечной недостаточностью [13]. Трансаортальное сужение (ТАС), хирургическая процедура, при которой наложение эластичной ленты вокруг аорты для индукции перегрузки сердечным давлением, является хорошо известной моделью неишемической сердечной недостаточности [14]. ТАС вызывает легкое сердечное воспаление и дальнейшую прогрессирующую сердечную дисфункцию. Кроме того, инфузия ангиотензина II (АП II) является еще одной хорошо известной экспериментальной моделью неишемического повреждения сердца, опосредованного перегрузкой давлением. Вклад воспаления в сердечную недостаточность, вызванную перегрузкой, является хорошо изученным явлением, при котором в сердце проникают несколько типов иммунных клеток [15].

В отличие от ишемического повреждения, неишемическое повреждение вызывает минимальную некротическую гибель кардиомиоцитов и незначительную инфильтрацию сердечных нейтрофилов в сердце. Недавние исследования показали, что моноциты F4/80<sup>+</sup> CCR2<sup>+</sup> являются одними из первых типов иммунных клеток,

которые в значительном количестве инфильтрируют сердце после ТАС. Инфильтрация этих моноцитов опосредуется специфическим хемокином, хемоаттрактантным белком моноцитов – 1 (MCP-1), и они достигают пика инфильтрации через 7 дней после ТАС. В отличие от ишемического повреждения сердца, популяция макрофагов значительно увеличивается в ответ на ТАС, составляя более 80% всей популяции макрофагов в сердце через 6 дней после ТАС. Блокирование индуцированной ТАС инфильтрации сердца макрофагами CCR2<sup>+</sup> либо фармакологически с использованием антагониста CCR2 (RS-504393) облегчает дезадаптивное ремоделирование сердца и защищает сердце от недостаточности, вызванной перегрузкой давлением [15].

Адаптивная иммунная система также играет важную роль в регуляции сердечного микроокружения после ТАС. Хотя временные исследования инфильтрации адаптивных иммунных клеток в сердце после неишемического стресса не проводились широко, исследования подчеркнули роль Т-клеток в репаративном и дезадаптивном ремоделировании сердца после перегрузки давлением. Более того, блокирование костимуляции Т-клеток антиген-презентирующими клетками у мышей, подвергнутых ТАС, с использованием моноклонального антитела, которое блокирует активацию Т-клеток (Abatacept), продемонстрировало значительное сохранение сердечной функции и снижение фиброзного ответа, что подчеркивает важность адаптивной иммунной системы в патологическом ремоделировании сердца [16].

#### *Механизмы воспаления, лежащие в основе вирусной сердечной недостаточности во время и после коронавирусной инфекции*

Вирусные инфекции – одна из частых причин миокардита. Вирусные частицы коронавирусного патогена активируют как врожденную, так и адаптивную иммунную систему и вызывают повреждение сердца через воспалительные механизмы. Инфекция эндотелиальных клеток усиливает экспрессию антигена 1, ассоциированного с функцией лимфоцитов (LFA-1), что способствует экстравазации лейкоцитов и воспалению в сердце. Недавние сообщения показывают, что клетки CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> Treg оказывают защитное действие через TGF-β, который, как известно, подавляет воспаление. Вместе эти данные подчеркивают значительную и сложную роль иммунных клеток в регуляции сердечной функции.

Хотя прямых экспериментальных доказательств для понимания молекулярных механизмов, которые регулируют индуцированное COVID-19 ремоделирование сердца, пока нет, похоже, есть некоторая общность между иммунологическими механизмами, лежащими в основе повреждения миокарда, вызванного COVID-19, и ишемической или неишемической сердечной недостаточностью и вирусным миокардитом.

При ишемической и в меньшей степени при неишемической сердечной недостаточности инфильтрация миокарда нейтрофилами наблюдается в сердце пациентов с COVID-19, однако их конкретная идентичность

в настоящее время неизвестна [17]. Последние данные показывают, что сеть внеклеточных волокон, секретируемых нейтрофилами, также называемая внеклеточными ловушками нейтрофилов (NET), усугубляет ишемию/реперфузию миокарда у пациентов с ССЗ. Однако расщепление NET с помощью DNКазы I снижает приток нейтрофилов в пораженное сердце и улучшает сердечную функцию. Интересно, что недавний отчет продемонстрировал более высокий уровень биомаркеров NET у пациентов с COVID-19, которые находились на ИВЛ, по сравнению с госпитализированными пациентами, дышащими комнатным воздухом [18]. Вместе эти предварительные данные предполагают, что значительное увеличение количества нейтрофилов может усугубить тяжесть заболевания у пациентов с COVID-19, а также может способствовать повреждению миокарда.

Множественные аутопсийные исследования сообщают об инфильтрации макрофагов и CD4<sup>+</sup> – Т-лимфоцитов в миокарде пациентов с COVID-19. Повреждение миоцитов и лимфоцитарный миокардит также были независимо подтверждены недавними вскрытиями, проведенными у нескольких пациентов с COVID-19 из Сиэтла (США) и Германии [19]. Недавно вирусные частицы SARS-CoV-2 были идентифицированы в сердечных макрофагах, что позволяет предположить, что эти клетки могут быть напрямую инфицированы вирусом, потенциально передавая заболевание системно во многие ткани. Хотя точная молекулярная идентичность этих макрофагов в настоящее время неизвестна, корреляция инфильтрации макрофагов с некрозом кардиомиоцитов и системными гипервоспалительными состояниями у пациентов предполагает, что эти макрофаги могут иметь провоспалительную природу.

Инфильтрация нейтрофилов, макрофагов и CD4<sup>+</sup> – Т-лимфоцитов у пациентов с COVID-19 может способствовать активации фибробластов миофибробластов в сердце, что может привести к патологическому ремоделированию сердца и фиброзу в долгосрочной перспективе, что приведет к развитию сердечной недостаточности и усилит более раннюю смерть у пациентов (даже выздоровевших от коронавирусной инфекции) [20].

Помимо вышесказанного, повышенные уровни натрийуретического пептида (BNP) в сыворотке крови могут указывать на вклад сердечной недостаточности в отек легких, часто наблюдаемый у пациентов с COVID-19, что в основном связано с острым респираторным дистресс-синдромом (ARDS). Таким образом, очень важно своевременно оценить вклад ССЗ в процесс манифестации отека легких, который может иметь не вирусную, а вторичную природу. Одной из первых проблем, возникших после распространения SARS-CoV-2 у пациентов с ХСН, была необходимость отличить вирусное поражение легких от острого отека легких с помощью инструментального обследования, что позволило улучшить прогностическую стратификацию и терапевтическое определение [20].

Особенность SARS-CoV-2 может предрасполагать к стрессовой кардиомиопатии и цитокиновой дисфункции миокарда с последующей острой декомпенсацией

ХСН, ухудшающей субклинические ранее существовавшие повреждения у хорошо компенсированных пациентов. Наряду с воспалительным статусом дыхательная недостаточность, вызванная вирусной инфекцией, может еще больше усугубить дисбаланс между дефицитом кислорода и более высокой потребностью миокарда в энергии, вызывая дисфункцию миокарда [21]. Дополнительный аспект, который следует учитывать, заключался в повреждении миокарда, вызванном легочной гипертензией, особенно с вовлечением правых камер. Более того, использование повышенного положительного давления в конце выдоха во время искусственной вентиляции легких вызывает увеличение постнагрузки правого желудочка и напряжения стенки, что приводит к более высокому риску дальнейшего снижения сердечного выброса при сердечной недостаточности [22].

Недавно у 78 из 100 выздоравливающих пациентов, обследованных через 71 день после подтвержденного диагноза COVID-19, было выявлено сердечно-сосудистое поражение, обнаруженное с помощью магнитно-резонансной томографии, независимо от ранее существовавших состояний и тяжести заболевания COVID-19. 76 % пациентов имели обнаруживаемый высокочувствительный тропонин, биомаркер сердечного повреждения, а 60 % имели воспаление миокарда, отек и (или) диффузный фиброз миокарда, что определялось аномальными нативными измерениями T1 и T2.

По сравнению со здоровыми людьми и контрольными группами, сопоставимыми с факторами риска, пациенты, которые недавно выздоровели от COVID-19, имели более низкие фракции выброса левого и правого желудочков, более высокие объемы и массы левого желудочка [23]. Эти данные подчеркивают наличие у пациентов сердечно-сосудистой нагрузки, связанной с COVID-19, даже после выздоровления, а также возможность остаточной дисфункции левого желудочка и продолжающегося постинфекционного воспаления, которое может привести к новому заболеванию сердца и другим сердечно-сосудистым осложнениям в ближайшем будущем.

Таким образом, распространенность ХСН среди населения, восприимчивого к COVID-19, значительна, равно как и распространенность предрасполагающих состояний, которые подвергают инфицированных пациентов риску развития СН во время болезни и даже после выздоровления. По этой причине распространение глубоких знаний о клинических последствиях и прогностическом влиянии COVID-19 на эту уязвимую

катеорию является приоритетом. В частности, лечение таких пациентов должно быть основано на раннем обнаружении специфических клинических и инструментальных паттернов с помощью комплексного кардиологического мониторинга, который позволяет клиницисту предвидеть осложнения и нацеливать терапевтические процессы на дополнительные мишени.

#### Список литературы/References

1. Alon D. et al. Predictors and outcomes of infection-related hospital admissions of heart failure patients. *PLoS one* 2013; 8: e72476.
2. Mehra M.R., Ruschitzka F. COVID-19 illness and heart failure: a missing link? *JACC Heart Fail* 2020; 8: 512–4.
3. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y. et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 259–60.
4. Fung G. et al. Myocarditis. *Circulation research* 2016; 118: 496–514.
5. Sikder S. et al. Group G streptococcus induces an autoimmune carditis mediated by interleukin 17A and interferon  $\gamma$  in the Lewis rat model of rheumatic heart disease. *The Journal of infectious diseases* 2018; 218: 324–335.
6. Puntmann V.O. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology* 2020; 5: 1265–1273.
7. Maier C.L. et al. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *The Lancet* 2020; 395: 1758–1759.
8. Yonas E. et al. Effect of heart failure on the outcome of COVID-19 – a meta-analysis and systematic review. *The American journal of emergency medicine* 2021; 46: 204–211.
9. Weirather J. et al. Foxp3+ CD4+ T cells improve healing after myocardial infarction by modulating monocyte/macrophage differentiation. *Circulation research* 2014; 115: 55–67.
10. Bansal S.S. et al. Activated T lymphocytes are essential drivers of pathological remodeling in ischemic heart failure. *Circulation: Heart Failure* 2017; 10: e003688.
11. Bromage D.I. et al. The impact of COVID-19 on heart failure hospitalization and management: report from a Heart Failure Unit in London during the peak of the pandemic. *European journal of heart failure* 2020; 22: 978–984.
12. Messerli F.H., Rimoldi S.F., Bangalore S. The transition from hypertension to heart failure: contemporary update. *JACC: Heart Failure* 2017; 8: 543–551.
13. Patel B. et al. CCR2+ monocyte-derived infiltrating macrophages are required for adverse cardiac remodeling during pressure overload. *JACC: Basic to Translational Science* 2018; 2: 230–244.
14. Kallikourdis M. et al. T cell costimulation blockade blunts pressure overload-induced heart failure. *Nature communications* 2017; 8: 1–14.
15. Yao X.H. et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Chinese journal of pathology* 2020; 49R: E 009–E 009.
16. Inciardi R.M. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology* 2020; 7: 819–824.
17. Bradley B.T. et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *The Lancet* 2020; 10247: 320–332.
18. Li X., Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it typical ARDS? *Critical Care* 2020; 1: 1–5.
19. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 259–260.
20. Luecke T., Pelosi P. Clinical review: positive end-expiratory pressure and cardiac output. *crit. Care* 2005; 9: 607–621.
21. Puntmann V.O. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology* 2020; 11: 1265–1273.

Статья поступила / Received 22.02.22  
Получена после рецензирования / Revised 04.03.22  
Принята к публикации / Accepted 05.07.22

#### Сведения об авторах

Панина Юлия Николаевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней. ORCID: 0000-0003-0250-0052

Вишневецкий Валерий Иванович, д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней. ORCID: 0000-0001-5406-7065

Медицинский институт ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орел

Автор для переписки: Панина Юлия Николаевна. E-mail: doc.panina@yandex.ru

#### About authors

Panina Iuliia N., PhD Med, associate professor at Dept of Internal Diseases. ORCID: 0000-0003-0250-0052

Vishnevskii Valerii I., professor, holder of advanced doctorate in medical sciences, head of Dept of Internal Diseases. ORCID: 0000-0001-5406-7065

Orel State University n.a. I.S. Turgenev, Orel, Russia

Corresponding author: Panina Iuliia N. E-mail: doc.panina@yandex.ru

Для цитирования: Панина Ю.Н., Вишневецкий В.И. Варианты течения хронической сердечной недостаточности у больных с сердечно-сосудистой патологией после перенесенной коронавирусной инфекции. *Медицинский алфавит*. 2022; (17): 15–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-17-15-18>

For citation: Panina Yu. N., Vishnevsky V. I. Variants of course of chronic heart failure in patients with cardiovascular pathology after coronavirus infection. *Medical Alphabet*. 2022; (17): 15–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-17-15-18>

