

УДК 616.9:616.1-083.98

В. Й. ЦЕЛУЙКО

/Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина. Кафедра кардиологии, лабораторной и функциональной диагностики/

COVID-19 та серце

Резюме

Пандемія коронавірусу суттєво вплинула на ризик розвитку та клінічний перебіг хвороби серця та судин. У статті детально розглянуто основні положення впливу коронавірусу на серцево-судинну систему та особливості ведення пацієнтів з окремими захворюваннями серцево-судинної системи. Висвітлено пошкодження, які умовно можна поділити на декілька варіантів: міокардит, ішемія міокарда, пов'язана з порушенням кровопостачання, на тлі як атеросклеротично уражених, так і інтактних артерій, міокардитоподібні зміни як наслідок ендотеліту, та, нарешті, поєднання різних механізмів у одного хворого.

Ключові слова: COVID-19, пандемія, серцево-судинна система, захворювання

Пандемія коронавірусу не тільки змінила світ, соціально-економічний уклад людей, забрала життя майже 4 млн людей, але й суттєво вплинула на ризик розвитку та клінічний перебіг хвороби серця та судин. При цьому слід зазначити, що ураження серця при COVID-19 можуть спостерігатися як у хворих із хронічними захворюваннями серцево-судинної системи, так і у пацієнтів, в яких до цієї інфекції не було ознак ураження серця.

Патологічні зміни в серці при коронавірусній інфекції зумовлені різноманітними патогенетичними механізмами, які пов'язані з прямою токсичною дією вірусу, імунopatологічними порушеннями, запальними пошкодженнями ендотелію та розвитком його дисфункції, підвищенням коагуляції та зниженням фібринолітичної активності. Взаємодія цих факторів призводить як до запалення, так і до ішемії міокарда. Враховуючи гетерогенність впливу, включення численних патогенетичних механізмів, відмінностей у ступені тяжкості інфекційного процесу та індивідуального стану хворого на момент інфекції доцільно

детальніше зупинитися на основних положеннях впливу коронавірусу на серцево-судинну систему та особливостях ведення пацієнтів з окремими захворюваннями серцево-судинної системи.

Дія коронавірусу на серцево-судинну систему

Результати досліджень серця у хворих на COVID-19 свідчать, що більше половини пацієнтів мають пошкодження, які умовно можна поділити на декілька варіантів: міокардит, ішемія міокарда, пов'язана з порушенням кровопостачання, на тлі як атеросклеротично уражених, так і інтактних артерій, міокардитоподібні зміни як наслідок ендотеліту, та, нарешті, поєднання різних механізмів у одного хворого.

Складний механізм негативної дії SARS-CoV-2, представлений на рисунку 1, включає: ураження судин – ендотеліт, актива-

цію системи згортання, пригнічення фібринолізу за рахунок підвищення дії інгібітора активації плазміногену, пряму дію на кардіоміоцити, індукцію системного запалення, підвищення активності САС.

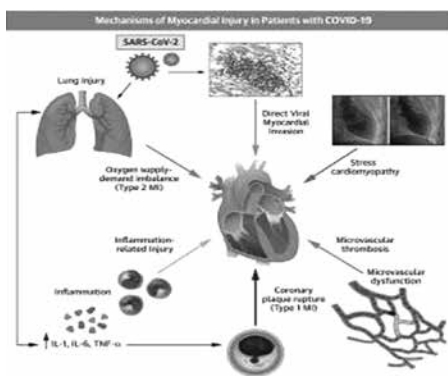
Ендотеліальна дисфункція є головним фактором, що зумовлює розвиток атеросклеротичних серцево-судинних захворювань. Порушення функцій мікросудинного ендотелію зумовлює дисба-

ланс між спазмом та дилатацією судин на користь звуження, що призводить до ішемії органів, запалення з набряком суміжних тканин і прокоагулянтного стану. Останні дані підтверджують гіпотезу прямого цитотоксичного ефекту SARS-CoV-2 на ендотеліальні клітини, і що це сприяє дифузному запаленню ендотелію. Результати досліджень свідчать про наявність вірусних елементів всередині ендотеліальних клітин і скупчення клітин з ознаками запалення та загибелі ендотеліоцитів. Крім того, індукція явищ апоптозу та некрозу може відіграти важливу роль у пошкодженні ендотеліальних клітин у хворих на COVID-19. У цьому

сенсі тяжке ураження ендотелію, пов'язане з наявністю внутрішньоклітинних вірусних частинок з розривом мембран ендотеліальних клітин, нещодавно описане в невеликій серії розтинів у померлих від COVID-19, а результати гістологічного аналізу свідчать про тромбоз і мікроангіопатію.

Ішемічна хвороба серця та COVID-19

Багатогранність механізмів негативної дії коронавірусної інфекції на серце та коронарні артерії (індукція атеротромбозу, мікроваскулярна ендотеліальна дисфункція, вазоконстрикція на тлі високого рівня ангіотензину II та системної гіпертензії, гіпоксемія на тлі тромбозу легеневої артерії, ураження легень і дихальної недостатності) лежить в основі різноманіття варіантів інфаркту міокарда при цій інфекції (інфаркт міокарда 1 типу, інфаркт міокарда 2 типу, інфаркт міокарда 3 та 4а типів). Негативний вплив



Giustino, G. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(17):2011-23.

Рис. 1. Механізм дії SARS-CoV-2

коронавірусної інфекції на атеросклеротичну бляшку (індукція запалення та синтезу цитокінів призводить до пошкодження цілісності покриття атеросклеротичної бляшки, вазоконстрикції та тромбозу) сприяє атеротромботичним ускладненням та розвитку інфаркту міокарда 1 типу.

Як відомо, інфаркт міокарда 2 типу – це невідповідність між потребами в кисні та його доставкою, що спричиняє загибель кардіоміоцитів, яка не пов'язана з атеротромбозом. Індукція вазоспазму епікардіальних артерій та мікровазкулярної дисфункції лежить в основі розвитку інфаркту міокарда 2 типу при коронавірусній інфекції. Крім того, відзначається зростання частоти кардіоміопатії Такотсубо, клінічні прояви якої нагадують інфаркт міокарда, що потребує проведення диференційної діагностики. Головною ознакою Такотсубо стрес-індукованої кардіоміопатії є зворотність змін в міокарді протягом 2-4 тижнів, тоді як за клінічними проявами, ЕКГ та ехокардіографією ознаки подібні до ІМ. COVID може сприяти розвитку синдрому Такотсубо, оскільки зумовлює ураження ендотелію судин. Тільки в одному центрі Нью-Йорка виявлено 118 випадків кардіоміопатії Такотсубо серед пацієнтів з коронавірусом.

Результати численних реєстрів (Шведський, Французький, Північно-Каліфорнійський), які охоплюють мільйони пацієнтів, свідчать, що за період пандемії дещо змінилася структура серцево-судинних ускладнень – частота інфарктів міокарда дещо знизилась, але перебіг захворювання став тяжчим з підвищенням летальності. У той же час на 27 % зросла частота раптової серцевої смерті (можливо і за рахунок смерті в ранній період інфаркту міокарда – 3 тип), а також частота тромбоемболії легеневих артерій – на 6 %. Як відомо, інфаркт міокарда 3 типу – це інфаркт міокарда, не підтверджений біомаркерами, коли раптова смерть настала на догоспітальному етапі.

Результати аналізу реєстрів свідчать, що, не зважаючи на зниження частоти інфаркту міокарда в період пандемії, перебіг їх став тяжчим, а летальність – вищою. Особливо у хворих з активною коронавірусною інфекцією та STEMI – 23,1 %, проти 5,7 % без COVID-19. Тому увагу в лікуванні хворих слід надавати антитромбоцитарній терапії, так як частота тромбозу стента – 4а тип інфаркту міокарда – значно зросла.

Є декілька настанов щодо ведення пацієнтів з інфарктом міокарда в період пандемії. На мій погляд, одна з найповніших – це американська – Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic: A Position Statement From the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP), яка опублікована в кінці 2020 р. (JACC, 2020 Vol. 76, No. 11).

У цій настанові відзначається, що головною стратегією лікування інфаркту міокарда у хворих з коронавірусною інфекцією залишається інвазивне втручання, але медичний персонал повинен максимально використовувати засоби безпеки.

Обов'язковим є використання подвійної антитромбоцитарної терапії. Перевага має більш сильний тикагрелор. Цікаво, що тикагрелор пригнічує тромбоутворення у хворих на COVID-19 як шляхом впливу на агрегацію тромбоцитів, так і нейтрофілів, що має надзвичайно важливе значення за умови інфекції.

Але слід враховувати можливість взаємодії між антитромбоцитарними препаратами (клопідогрелем, тикагрелором) та антиретровірусними засобами (лопінавір, ретіновір). У цьому випадку краще призначати празугрель.

Після стентування ПАТТ повинна призначатися щонайменше 3 міс., з подальшою монотерапією блокаторами P2Y₁₂ рецепторами. Враховуючи можливий негативний вплив цих препаратів на кількість тромбоцитів і можливість ковідної тромбоцитопенії, необхідно контролювати цей показник і в разі необхідності змінити схему лікування (при тромбоцитопенії менше 50 тис. – монотерапія, менше 25 тис. – відмінити). За умови тромбоцитопенії та необхідності відміни антитромбоцитарних препаратів слід призначити антикоагулянтну терапію і перевага в цьому випадку надається фондапаринуксу.

Установлено, що статини, які широко використовуються в первинній та вторинній кардіопрофілактиці та є стандартом лікування хворих на інфаркт міокарда, довели здатність знижувати ризик розвитку COVID-19, поліпшувати перебіг і достовірно впливати на смертність, знижуючи її майже в 2 рази. Є докази, що використання статинів асоціюється зі зниженням частоти раптової серцевої смерті в період пандемії. Статини включено до міжнародних та Українських протоколів лікування хворих на COVID-19.

Фібриляція передсердь і COVID-19

Згідно з датським загальнодержавним реєстром (M. Gawa ko et al. IJC Heart & Vasculature 30 (2020) 1006312 <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100631>), частота ФП, що виникла вперше, залежить від карантину і зменшилась на 47 % за перші три тижні національного локдауну, порівняно з тим же періодом попереднього року. Проте, чи віддзеркалює це істинну ситуацію, чи є результатом незвертання хворих до медичних закладів навіть за умови розвитку порушення ритму через страх зараження під час локдауну? Цей факт опосередковано підтверджує зростання частоти ішемічного інсульту на тлі нового випадку фібриляції передсердь під час пандемії. За результатами того ж реєстру 5,3 % з новою ФП перенесли ішемічний інсульт, а 2,7 % померли, що більше, ніж у період до пандемії (4,3 % та 1,3 % відповідно за період 2019 р.).

Ці результати, ймовірно, відображають той факт, що більшість пацієнтів з першими симптомами ФП відтермінувала звернення за допомогою або відмовлялася від неї. Можливо, вони боялися контакту з медичними службами через пандемію, тим самим відкладаючи початок антикоагуляції та збільшуючи ризик тромбоемболічних ускладнень. Дуже ймовірно, що лише ті, хто мав кардіоемболічний інсульт як ускладнення, врешті-решт були госпіталізовані.

Немає конкретних звітів про виникнення ФП під час зараження SARS-CoV-2. Виходячи з наявної літератури, ФП була виявлена у 19–21 % усіх пацієнтів з COVID-19; в одному дослідженні повідомлялося про поширеність до 36 % у хворих із серцево-судинними захворюваннями, при цьому ФП спостерігалась у 42 % осіб, які не вижили.

Таким чином, серед хворих на COVID-19 ФП реєструється в 2–4 рази частіше, ніж у загальній популяції. Кожні 3–4 хворих з 10, які захворіли на COVID-19, мають ФП.

Механізм розвитку ФП у хворих на COVID-19

COVID-19 – це гостре захворювання з інкубаційним періодом у середньому від п'яти до шести діб, у деяких випадках – до 14 діб. Цей відносно короткий проміжок часу недостатній для збільшення ризику ФП, наприклад, викликаючи фіброз, для розвитку якого зазвичай потрібні тижні чи місяці. Хоча структурна перебудова передсердь важлива для забезпечення субстрату, що підтримує ФП, початок ФП та її пароксизми часто тимчасово пов'язані з гострою інфекцією SARS-CoV-2. Слід зазначити, що хворі на COVID-19, у яких розвинулась ФП, були старшими, і більшість із них мала принаймні один раніше існуючий фактор ризику, включаючи гіпертензію. У деяких хворих раніше не було жодного захворювання серцево-судинної системи. Отже, група хворих з ФП та коронавірусом досить гетерогенна – у частини пацієнтів з COVID-19 із нещодавно діагностованою ФП може бути вже існуючий субстрат для ФП, а гостра SARS-CoV-2-інфекція може бути пусковим механізмом для ініціювання ФП, що узгоджується із тимчасовим співвідношенням між новим епізодом ФП та COVID-19.

Патофізіологія ФП, пов'язаної з COVID-19, недостатньо зрозуміла (M. Gawaiko et al. *IJC Heart & Vasculature* 30 (2020) 1006312 <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100631>). Зазвичай виділяють декілька механізмів, які взаємно підсилюють один одного: пряме вірусне ураження ендотелію, запальний цитокиновий шторм, гіперактивація САС, гіпоксемія, зменшення доступності рецепторів до ангіотензинперетворювального ферменту 2 (ACE2), взаємодія CD147- та білка із сіаловою кислотою та посилення запальної відповіді, порушення електrolітів та кислотно-лужного балансу у гострій фазі тяжкої хвороби (Atrial arrhythmia and its association with COVID-19 outcome: a pooled analysis De Gruyter | Published online: January 19, 2021 DOI: <https://doi.org/10.1515/dx-2020-015>).

На сьогодні є багато публікацій про вивчення впливу фібриляції передсердь на перебіг COVID-19. Цьому питанню присвячено дослідження Northwell Health, до якого включено 9 564 пацієнти, госпіталізованих з позитивним ПЛР-тестом на SARS-CoV-2 у період з 1 березня по 27 квітня 2020 р., згідно із загальною системою медичних карток 13 лікарень Northwell Health. Пацієнти були класифіковані як такі, що мають ФП чи ні. Далі аналізували, чи це нова ФП, чи анамнестичне порушення ритму. Серед осіб, госпіталізованих з позитивним ПЛР-тестом на SARS-CoV-2, ФП спостерігалася у 1 687 з 9 564 пацієнтів (17,6%). З них 1 109 хворих (65,7%) мали ФП, що з'явилася вперше.

Спеціально зіставлені 1 238 пар пацієнтів з ФП та без ФП показали вищу внутрішньолікарняну смертність у групі ФП (54,3% проти 37,2%; $P < 0,001$). Крім того, вища смертність спостерігалася у пацієнтів з новою ФП, порівняно з тими, хто мав ФП в анамнезі (55,2% проти 46,8%, $P = 0,009$). При порівнянні внутрішньолікарняної смертності у групі хворих з новим епізодом ФП та пацієнтів із синусовим ритмом встановлено, що показники смертності при цьому порушенні ритму на 56% вищі. Ця закономірність не залежала від наявності серцево-судинного захворювання в анамнезі. Таким чином, ФП, особливо її новий випадок, була незалежним предиктором смертності в лікарні.

Тому хворі з ФП та COVID-19 потребують ретельнішого спостереження та обов'язкового призначення антикоагулянтної терапії.

Алгоритм ведення хворих з ФП, що виникла вперше, наведений на схемі (рис. 2). При цьому слід зазначити, що інвазивні процедури при ФП та COVID-19 за можливості слід відтермінувати принаймні на три місяці. Менш ніж за три місяці абляція проводиться лише за умови медикаментозно рефрактерної ФП з повторними епізодами, що вимагають надання невідкладної допомоги.

У стаціонарі всі хворі з ФП повинні отримувати гепарин чи НМГ. Оскільки не передбачається взаємодія гепаринів з препаратами, що використовуються для лікування хворих на COVID-19, їх можна вважати безпечною та привабливою альтернативою пероральним антикоагулянтам для профілактики інсульту у пацієнтів з ФП, госпіталізованих до ковідних стаціонарів. Більше того, встановлено, що протеоглікани сульфату гепарину зв'язуються з білками-спайками SARS-CoV-2 і можуть знизити здатність їх взаємодії з білком хазаїна, а також зменшити прозапальну активність, пов'язану з пошкодженням молекулярних структур, хемокінів, хемотаксису нейтрофілів і міграції лейкоцитів. Цікаво, що додаткова до антитромботичного ефекту протизапальна дія гепарину може також мати значення у цій ситуації. Терапія НМГ пов'язана зі зниженням 28-денної смертності у хворих, інфікованих SARS-CoV-2, які мають ознаки коагулопатії. Після одужання від COVID-19 тривалу антикоагулянтну терапію слід продовжувати на основі оцінки HA2DS2-VaSc.

Згідно із рекомендаціями ESC HOAK (рис. 3), терапія у пацієнтів з фібриляцією передсердь і супутнім COVID-19 може включати будь-який з препаратів.

Апіксабан – стандартну дозу (2×5 мг) слід зменшити до $2 \times 2,5$ мг, якщо виконуються два з трьох критеріїв:

- 1) маса тіла ≤ 60 кг, вік ≥ 80 років;
- 2) сироватковий креатинін ≥ 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл);
- 3) CrCl становить 15-29 мл/хв).

Дабігатран – стандартні дози 2×150 мг та 2×110 мг. Немає заздалегідь заданих критеріїв зменшення дози, згідно з інструкцією, низька доза має бути призначена пацієнтам > 80 років, у разі супутнього прийому верапамілу, наявності підвищеного ризику шлунково-кишкових кровотеч.

Стандартну дозу едоксабану (1×60 мг) слід зменшити до 1×30 мг, якщо вага < 60 кг, CrCl < 50 мл/хв, здійснюється супутня терапія сильним інгібітором P-гр.

Стандартну дозу ривароксабану (1×20 мг) слід зменшити до 1×15 мг, якщо CrCl < 50 мл/хв.

Слід пам'ятати, що препарати, які раніше використовували для лікування хворих на COVID-19, можуть мати взаємодію з ПОАК. Зокрема, це доведено для лопінавіру/ритонавіру через взаємодію цитохрому P450 CYP3A4 та для антималярійних препаратів через пригнічення P-глікопротеїну. У таких випадках ризик кровотечі може зростати. Крім того, при COVID-19 можуть уражатися як печінка, так і нирки. Тому при виборі того чи іншого препарату слід враховувати шлях виведення засобу, коморбідні стани та результати лабораторних тестів.

Відомо, що як SARS-CoV-2, так і SARS-CoV зв'язуються із рецепторами АПФ, щоб потрапити в клітини-мішені верхніх дихальних шляхів, де починається реплікація вірусу. Рецептори АПФ-2 також

виявлені в гепатобілярній системі (з високим вмістом у клітинах жовчних проток, холангіоцитів, порівняно з клітинами печінки). Холангіоцити відіграють вирішальну роль у регенерації печінки та імунних реакціях. Потенційне пошкодження холангіоцитів коронавірусом може призвести до глибоких наслідків для печінки, навіть за відсутності прямого впливу вірусу на гепатоцити.

У дослідженні, проведеному в 552 лікарнях Китаю, включаючи 1 099 пацієнтів (середній вік 47 років), значне збільшення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) виявлено в 21,3 % та 22,2 %, відповідно, незважаючи на те, що лише 2,1 % осіб мали в анамнезі гепатит В. Пошкодження печінки частіше реєструється у хворих із тяжким або критичним перебігом COVID-19. Ретроспективне дослідження, проведене у 5 771 дорослого із пневмонією COVID-19, показало, що спочатку зростали рівні АСТ, а потім – рівні АЛТ в осіб з тяжким ступенем захворювання без суттєвих змін рівня лужної фосфатази або загального білірубину. Зміни АСТ були пов'язані з вищою смертністю. Рекомендується контролювати ці лабораторні параметри під час госпіталізації хворих на COVID-19.

Ковід та венозний тромбоемболізм

На сьогодні абсолютно доведений високий ризик тромботичних ускладнень у хворих на COVID-19. Є декілька мета-аналізів, в яких оцінювали частоту вено-тромботичних подій у госпіталізованих хворих, тоді як частота тромбозів серед амбулаторних пацієнтів невідома.

Один із перших мета-аналізів включав оригінальні статті англійською мовою, опубліковані з 1 січня 2020 р. по 15 червня 2020 р. в PubMed/MEDLINE, Embase, Web of science та Cochrane. Результатами були основні ВТЕ, що визначаються як будь-яка об'єктивно ТЕЛА та/або проксимальний тромбоз глибоких вен (ТГВ). Первинний аналіз оцінював ризик розвитку ВТЕ, стратифікованого гострими та критично хворими пацієнтами (G. Longchamp et al., Trombosis Journal 19, Art. 15,2021). Вторинні аналізи досліджували окремий ризик проксимального ТГВ та ТЕЛА.

У 33 дослідженнях (n=4 009 пацієнтів) з гетерогенними тромботичними факторами ризику захворюваність на ВТЕ становила 9 % загалом, та 21 % для пацієнтів, ушпиталених до реанімації. Частота проксимального тромбозу нижньої кінцівки становила 3 % та 8 % відповідно, а частота ТЕЛА – 8 % та 17 % відповідно. Відсутність антикоагулянтів у лікуванні супроводжувалася більшою частотою ВТЕ.

Результати подальших досліджень показали ще вищу частоту тромботичних подій – до третини пацієнтів з COVID-19, переважно



Рис. 2. Алгоритм ведення хворих з ФП, що виникла вперше, та COVID-19

ТЕЛА. Частіше це ставалося у хворих із супутньою патологією та було пов'язане з тяжким ступенем недуги.

При COVID-19 може бути не тільки тромбоемболічне порушення кровотоку, але й імунотромбоз *in situ*, ініційований імунопатологічною відповіддю, часто спадково зумовленою. Зараз немає визначеності щодо того, чи пов'язані з COVID-19 тромботичні події, обумовлені звичайною ВТЕ, імунотромбозом або їх комбінацією, та що має важливе значення для діагностики та стратегії лікування.

Відомо, що FРB1-CoV-2 має тропність до дихальних шляхів, посилюється клітинний вхід через рецептор ACE-2, який експресується на поверхні епітеліальних клітин дихальних шляхів. Патологічні зміни при COVID-19 включають дифузне пошкодження альвеол, активацію II типу пневмоцитів, утворення гіалінової мембрани та відкладання фібрину, що призводить до розвитку мікросудинних аномалій. Легеневі мікросудинні аномалії включають внутрішньосудинне відкладання фібрину, периваскулярну інфільтрацію моноцитів, ангиогенез та утворення мікротромбів. Запалення легневих ендотеліальних клітин, порушення мембрани та пошкодження можуть бути результатом прямої дії вірусу, що пов'язана з експресією ендотеліального рецептора АПФ-2, або непрямим імунопатологічним запальним ефектом.

Якщо згадати класичну тріаду Вірхова, як запоруку тромбоутворення, умови патологічного тромбоутворення, то ураження при COVID-19 можуть бути класичним ілюстративним матеріалом, де є і порушення кровотоку, і зміни стінки судин із запаленням, і порушення процесів коагуляції та фібринолізу, а також функції тромбоцитів і нейтрофілів.

Результати автопсії хворих на COVID-19 свідчать про системне порушення функції ендотелію.

Додатковим активатором тромбозу при COVID-19 є гіпоксія, яка виникає при помірному та тяжкому перебігу COVID-19 і тому може призвести до поглиблення дисфункції ендотелію та гіперкоагуляції. Активація ендотеліального Р-селектину та молекул адгезії (наприклад, молекула міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1)) при гіпоксії призводить до адгезії тромбоцитів і лейкоцитів. Моноцити прилипають до активованих ендотеліальних клітин через глікопротеїн Р-селектину ліганд-1, і додатково виділяють протромботичні фактори. Гіпоксія сприяє тромбозу, збільшуючи вивільнення ендотелію PAI-1 та запальних цитокінів (наприклад, ФНП, інтерлейкіну (ІЛ)-2), одночасно знижуючи регуляцію тромбомодуліну. Крім того, підвищення активності протромботичних факторів може ініціювати імунні порушення, активацію та локальну адгезію макрофагів, стимулювання виділення прозапальних цитокінів, включаючи ІЛ-6 та TNF-α.

Категорія Чайльд-Пью	Дабігратан	Апіксабан	Едобісан	Ривароксабан
A (3-6 балів)	Знижений доз не зазначається	Знижений доз не зазначається	Знижений доз не зазначається	Знижений доз не зазначається
B (7-9 балів)	Застосовувати в обмеженому	Застосовувати в обмеженому	Застосовувати в обмеженому	Не застосовувати
C (10-15 балів)	Не застосовувати	Не застосовувати	Не застосовувати	Не застосовувати

Параметри	Розширений показник Чайльд-Туротт-Пью з балів		
	1 бал	2 бали	3 бали
Відвізаність	Ні	Клас 1-2 (тривалі предпасти)	Клас 3-4 (стійкі дурення)
Асцит	Ні	Плохий (реакт на дурення)	Плохий (стійкий дурення)
Білірубін	<2 мг/дл	2-3 мг/дл	>3 мг/дл
Протромбін	<1,5 сек	1,5-1,8 сек	>1,8 сек
Альбумін	>3,5 г/дл	2,8-3,5 г/дл	<2,8 г/дл
МНВ	>35 г/л	28-35 г/л	<28 г/л
	>17	1,7-1,30	<1,30

Рис. 3. Практичне керівництво EHRA 2018. Застосування НОАК при печінковій недостатності

Підвищені титри антифосфоліпідних антитіл (АРА) були описані у хворих на COVID-19, а діагностика антифосфоліпідного синдрому при гострій інфекції вимагає повторного вимірювання АРА.

Тромбопрофілактика може позитивно змінити перебіг та поліпшити стан хворих на COVID-19. Тому стандартизовані протоколи тромбопрофілактики повинні застосовуватися у всіх пацієнтів із COVID-19 за відсутності протипоказань для зменшення ризику розвитку тромбоемболії та зменшення ризику смертності, пов'язаного із тромбоемболією та COVID-19.

Відповідно до консенсусу із антикоагулянтів, при COVID-19 рекомендовано таке.

1. Парентеральні антикоагулянти показані будь-яким гостро госпіталізованим пацієнтам, тобто при середній, тяжкій формах захворювання та критичному стані.

2. НМГ/фондапарину надають перевагу над UFH через менший контакт пацієнта з медичним персоналом і відсутність необхідності моніторингу АЧТЧ (необхідність контактів з пацієнтом).

3. Еноксапарин має переваги.

Дозування антикоагулянта

Середній ступінь тяжкості хвороби – відрегульована на вагу профілактична доза (наприклад, еноксапарин 40 мг один раз на день для дорослого масою 70 кг із в CrCl>30 мл/хв).

Тяжке та критичне захворювання (пацієнт із високим ризиком, який потребує інвазивної вентиляції з постійним позитивним тиском у дихальних шляхах (CPAP) чи неінвазивної вентиляції): проміжна доза НМГ (еноксапарин 40 мг два рази на день для дорослої людини вагою 70 кг із показником CrCl>30 мл/хв).

Діагностований чи підозрюваний макротромбоз (ТЕЛА/ТПВ): терапевтична доза (еноксапарин 1 мг/кг через 12 год підшкірно або 1,5 мг/кг підшкірно один раз на день).

Ниркова недостатність: еноксапарин із зменшенням дози має переваги перед іншими препаратами НМГ/фондапаринуксом. При тяжкій нирковій недостатності (ШКФ менше 15 мл) призначають нефракційний гепарин під контролем АЧТЧ.

Терапевтичні дози антикоагулянтів показані у таких випадках.

1. Хворим із документованим гострим ТПВ/ТЕЛА.

2. Хворим, які до госпіталізації отримували профілактичні дози антикоагулянтів (ФП, механічні клапани серця, повторний ВТЕ тощо).

Антикоагулянти показані також хворим з ТЕЛА в анамнезі та пацієнтам високого ризику, який визначається за модифікованою шкалою IMPROVE:

1) модифікований показник ризику VTE ≥ 4 ;

2) модифікований показник ризику VTE ≥ 2 зі значенням рівня D-димеру, що понад 2 рази перевищує верхню межу норми (ВМН) або:

- модифікований показник ризику VTE ≥ 2 + вік ≥ 75 років;

- модифікований показник ризику VTE ≥ 2 + вік > 60 років із значенням D-димеру > 2 рази ВМН;

- модифікований показник ризику VTE ≥ 2 + вік 40–60 років зі значенням D-димеру > 2 рази ВМН та онкологією.

Таким чином, антикоагулянти після виписки призначають залежно від ризику вено-тромботичних ускладнень. При цьому

слід враховувати ще й ризик кровотечі за оцінкою VTE BLEED або HAS-BLED.

Якщо немає кровотечі та встановлено високий ризик ТЕ, пацієнт повинен приймати антикоагулянти після виписки.

Основні підстави та положення для подовження антикоагулянтної терапії після вибуття зі стаціонару.

- ВТУ, після COVID-19, призвела до вищої смертності.

- Більшість пацієнтів не має тромбоемболії після COVID-19.

- Рекомендується антикоагулянтна терапія при середній тяжкості, тяжких та критичних випадках COVID-19.

- Еноксапарин – найкращий низькомолекулярний гепарин серед антикоагулянтів у гострій фазі венозної тромбоемболії.

- Профілактика після виписки може бути розглянута у пацієнтів з високим ризиком тромбоемболічних явищ після оцінки ризику кровотечі.

- Ривароксабан та апіксабан є кращими для профілактики після виписки пацієнта.

Враховуючи те, що під час лікування антагоністами вітаміну К (АВК) необхідний регулярний моніторинг МНВ, який може сприяти поширенню інфекції, цей клас препаратів слід розглядати у певних групах пацієнтів, таких як ті, у кого є механічні протезні клапани або антифосфоліпідний синдром.

Хоча даних про ефекти АВК у пацієнтів з COVID-19 бракує, можна підозрювати, що дефіцит вітаміну К пов'язаний з гіршим результатом COVID-19. Ціком ймовірно, що вітамін К може відігравати ключову роль у патогенезі COVID-19.

Нещодавно голландське дослідження виявило, що низькі рівні вітаміну К, оцінені шляхом вимірювання десфосфонекарбоксільованого МРР, частіше спостерігаються у пацієнтів з COVID-19 (порівняно зі здоровим контролем).

Результати двох досліджень у хворих на COVID-19 (НМГ з переходом на варфарин) суперечливі. На відміну від першого дослідження, яке продемонструвало сприятливий вплив антикоагулянтів (НМГ із подальшим лікуванням VKA) на смертність, друге дослідження продемонструвало підвищену смертність у пацієнтів, які отримували лише VKA.

Важливо, що дефіцит вітаміну К, зумовлений введенням АВК, спричиняє як погіршення еластичного волокна, так і кальцифікацію на тваринній моделі, що може сприяти погіршенню прогнозу у пацієнтів.

У літературі описаний дуже цікавий випадок розвитку ТЕЛА у хворого, який приймав АВК та захворів на COVID-19. 89-річний пацієнт з фібриляцією передсердь та штучним клапаном серця, госпіталізований до відділення інтенсивної терапії з приводу дихальної недостатності через COVID-19, отримував варфарин; при госпіталізації спостерігалися ознаки передозування варфарину (МНВ > 10). Раніше доза варфарину була підібрана під контролем МНВ – 2.

Хворому призначено вітамін К per os, значення МНВ дуже коливалось, що вимагало багаторазового введення вітаміну К. Після досягнення МНВ нижче 2,0 пацієнту призначили еноксапарин у лікувальній дозі. Але розвинулася гостра двобічна та проксимальна ТЕЛА з ризиком збільшенням рівня D-димеру.

На думку авторів, передозування варфарину могло бути спровоковане поєднанням прийому азитроміцину, відомого інгібітора CYP2C9, який може спричинити гіперчутливість до варфарину, і

сприяло передозуванню варфарину та труднощам блокади дії препарату.

Цей клінічний випадок ілюструє складність патофізіології COVID-19 та контролю терапії, особливо у пацієнтів, які отримують антагоністи вітаміну К.

Інфекція, одночасне вживання ліків та фармакогенетичні фактори, що беруть участь у метаболізмі АВК та фармакодинаміці, можуть призвести до втрати контролю над антикоагуляцією.

Загроза легеневої емболії повинна розглядатися у пацієнтів з COVID-19 навіть при ефективній антикоагулянтній терапії.

Тому у хворих на COVID-19, яким показаний прийом антикоагулянтів, при можливості слід відмовитися від прийому АВК, у стаціонарі замінити їх НМГ, а на амбулаторному етапі – ПОАК.

Резюме

COVID-19 и сердце

В. И. Целуйко

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

Пандемия коронавируса существенно повлияла на риск развития и клиническое течение болезни сердца и сосудов. В статье подробно рассмотрены основные положения влияния коронавируса на сердечно-сосудистую систему и особенности ведения пациентов с отдельными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Освещены повреждения, которые условно можно разделить на несколько вариантов: миокардит, ишемия миокарда, связанная с нарушением кровоснабжения, на фоне как атеросклеротически пораженных, так и интактных артерий, миокардитоподобные изменения как следствие эндотелиита, и, наконец, сочетание различных механизмов у одного больного.

Ключевые слова: COVID-19, пандемия, сердечно-сосудистая система, заболевания

Підстави для такої рекомендації:

- у хворих на COVID-19 знижується рівень вітаміну К – ключового механізму дії варфарину;
- взаємодія з іншими препаратами, зокрема з азитроміцином, – значно підвищується чутливість до варфарину;
- підвищується ризик негативного впливу препарату на нирки – кальциноз судин нирок;
- труднощі інтерпретації МНВ, оскільки при COVID-19 можливе ураження печінки.

На жаль, навіть при МНВ на рівні 10 може розвинутися тромбоз.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Summary

COVID-19 and heart

V. Y. Tseluyko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

The coronavirus pandemic has significantly affected the risk of developing and the clinical course of cardiovascular disease. The article considers in detail the main provisions of the effect of coronavirus on the cardiovascular system and the peculiarities of the management of patients with certain diseases of the cardiovascular system. The injuries can be divided into several variants: myocarditis, myocardial ischemia associated with impaired blood supply, against the background of both atherosclerotic and intact arteries, myocardial changes as a result of endothelium, and, finally, a combination of different mechanisms.

Key words: COVID-19, pandemic, cardiovascular system, diseases