

Оценка уровня антикардиальных антител у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 (корреляции с клинической картиной и прогнозом)Благова О. В.¹, Вариончик Н. В.¹, Зайденов В. А.², Савина П. О.¹, Саркисова Н. Д.¹

Несмотря на высокую иммунно-воспалительную активность и закономерно частое поражение сердца, в т.ч. по типу миокардита, уровень и значение антикардиальных антител (АКАт) у больных с новой коронавирусной инфекцией до сих пор не изучались.

Цель. Оценить уровень различных АКАт в крови у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 и выявить корреляции спектра антител с клинической картиной и прогнозом.

Материал и методы. В исследование включены 86 больных (38 женщин и 48 мужчин, 60,2±16,6 лет, от 20 до 90), находившихся на стационарном лечении по поводу COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения (коронавирусной пневмонии) в апреле-июне 2020г. При исследовании назофарингеальных мазков диагноз подтвержден в 59,3%. Помимо стандартного обследования, электрокардиографии и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, 34 больным методом иммуноферментного анализа проведено исследование в крови уровня антител к ядрам кардиомиоцитов (антинуклеарный фактор, АНФ), антигенам эндотелия (АтЭ), кардиомиоцитов (АтК), гладкой мускулатуры (АтГМ) и волокон проводящей системы (АтВПС). Эхокардиография выполнена 17 больным. Лечение проводилось в соответствии с рекомендациями Минздрава России. Средний срок пребывания в стационаре составил 14 [12; 18] дней. В качестве первичной конечной точки рассматривалась смерть.

Результаты. Частота всех сердечно-сосудистых заболеваний и симптомов (включая гипертонию и ишемическую болезнь сердца) составила 45,3%. К проявлениям коронавирусного повреждения сердца можно отнести аритмии (наджелудочковая экстрасистолия в 3,6%, мерцательная аритмия при поступлении в 9,3%), сердечную недостаточность (9,3%), низкий вольтаж комплексов QRS (11,4%), нарушения реполяризации (41,9%), выпот в перикарде (30% обследованных). Повышение уровня тропонина отмечено лишь в единичных случаях. Все виды сердечно-сосудистой патологии коррелировали с максимальным уровнем Д-димера (AUC 0,752, $p < 0,01$). Титры двух и более видов АКАт были повышены в 3 и более раза у 25 (73,5%) больных. Выявлены достоверные ($p < 0,05$) корреляции уровня АНФ с наличием сердечно-сосудистых симптомов/заболеваний в целом ($r = 0,459$), АтК — с распространенностью пневмонии по данным КТ ($r = 0,472$), выраженностью одышки ($r = 0,370$), дыхательной недостаточности ($r = 0,387$), потребностью в кислородотерапии ($r = 0,388$) и искусственной вентиляции легких ($r = 0,469$), а также наличием боли в грудной клетке ($r = 0,374$), снижением вольтжа комплексов QRS ($r = 0,415$), максимальным уровнем С-реактивного белка (СРБ) ($r = 0,360$) и лактатдегидрогеназы ($r = 0,360$). Для АтГМ отмечена корреляция с наличием мерцательной аритмии ($r = 0,414$, $p < 0,05$). Уровни АНФ и АтК сильно коррелировали с выпотом в перикарде ($r = 0,721$ и $r = 0,745$, соответственно, $p < 0,05$). Летальность составила 9,3%. Сердечная недостаточность была одной из причин смерти в 37,5%. Уровень АтК и АтГМ коррелировал с летальностью ($r = 0,363$ и $r = 0,426$, $p < 0,05$) и обладал прогностической значимостью. Смертность при наличии сердечно-сосудистой патологии составила 17,9%, без нее 2,2%, $p < 0,05$. Наиболее мощная прогностическая модель неблагоприятных исходов COVID-19 включает возраст, сахарный диабет, объем кислородотерапии, максимальный уровень лейкоцитов, СРБ и Д-димера. Однако модель, включающая только возраст, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания, также имеет достаточную прогностическую силу (коэффициент корреляции 0,568, $p < 0,001$).

Заключение. Повышение титров АКАт выявлено у 73,5% обследованных, коррелирует с летальностью, в большинстве случаев отражает общую активность и тяжесть болезни и может расцениваться в рамках общего иммунно-воспалительного ответа при COVID-19. В то же время прямая корреляция с признаками поражения миокарда, наличием и объемом выпота в перикарде подтверждает непосредственную роль АКАт в развитии воспалительного поражения сердца (миоперикардита).

Ключевые слова: COVID-19, SARS-Cov2, антикардиальные антитела, повреждение миокарда, миокардит, перикардит, прогностическая модель.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы статьи приносят искреннюю благодарность всем врачам отделения для лечения новой коронавирусной инфекции № 5 (М.М. Берая, И.В. Новиковой, А.В. Седову, Д.А. Царегородцеву, П.А. Шелухе, И.Г. Юдину) и другим инфекционным отделений, врачам лучевой и функциональной диагностики УКБ № 1 COVID-19 госпиталя Сеченовского университета, принимавшим непосредственное участие в обследовании и лечении больных, включенных в настоящее исследование.

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва; ²Городская клиническая больница № 52 департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия.

Благова О. В.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач-инфекционист отделения для лечения больных новой коронавирусной инфекцией № 5 УКБ № 1, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Вариончик Н. В. — старший лаборант кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач-инфекционист отделения для лечения больных новой коронавирусной инфекцией № 5 УКБ № 1, ORCID: 0000-0002-8868-0623, Зайденов В. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории иммуногистохимии Городской клинической больницы № 52 департамента здравоохранения Москвы, ORCID: 0000-0002-0102-9740, Савина П. О. — ординатора по кардиологии кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач-инфекционист отделения для лечения больных новой коронавирусной инфекцией № 5 УКБ № 1, ORCID: нет, Саркисова Н. Д. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 2 Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова, зав. отделением для лечения больных новой коронавирусной инфекцией № 5 УКБ № 1, ORCID: 0000-0002-5979-1180.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): blagovao@mail.ru

АКАт — антикардиальные антитела, АНФ — антинуклеарный фактор, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АтВПС — антитела к антигенам волокон проводящей системы, АтГМ — антитела к антигенам гладкой мускулатуры, АтК — антитела к антигенам кардиомиоцитов, АтЭ — антитела к антигенам эндотелия, КТ — компьютерная томография, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МА — мерцательная аритмия, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 (CoRoNaVirus Disease 2019) — коронавирусное заболевание 2019, SARS-Cov-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) — коронавирус 2, ассоциированный с тяжелым острым респираторным синдромом.

Рукопись получена 11.08.2020

Рецензия получена 17.08.2020

Принята к публикации 12.09.2020



Для цитирования: Благова О. В., Вариончик Н. В., Зайденов В. А., Савина П. О., Саркисова Н. Д. Оценка уровня антикардиальных антител у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 (корреляции с клинической картиной и прогнозом). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4054. doi:10.15829/1560-4071-2020-4054

Anticardiac antibodies in patients with severe and moderate COVID-19 (correlations with the clinical performance and prognosis)

Blagova O.V.¹, Varionchik N.V.¹, Zaydenov V.A.², Savina P.O.¹, Sarkisova N.D.¹

The level and significance of anticardiac antibodies (ACA) in patients with COVID-19 infection have not yet been studied.

Aim. To assess the level of various ACA in patients with severe and moderate COVID-19 infection and to identify the correlation of antibody profile with the clinical performance and prognosis.

Material and methods. The study included 86 (38 women and 48 men) patients aged 20-90 years (60,2±16,6 years) who were hospitalized for moderate and severe COVID-19 infection in April-June 2020. Nasopharyngeal swab confirmed the disease in 59,3% of patients. In addition to the standard examination, electrocardiography and chest scan, level of antinuclear antibodies (ANA), antiendothelial cell antibodies (AECA), anti-cardiomyocyte antibodies, antibodies to anti-smooth muscles (ASMA) and cardiac conduction system fibers. Echocardiography was performed in 17 patients. Mean length of stay was 14 [12; 18] days. Death was considered as the primary endpoint.

Results. Prevalence of heart disease and symptoms (including hypertension and coronary artery disease) was 45,3%. The manifestations of coronavirus heart damage include arrhythmias (supraventricular premature beats, 3,6%; atrial fibrillation, 9,3%), heart failure (9,3%), low QRS voltage (11,4%), repolarization abnormalities (41,9%), pericardial effusion (30%). An increase in troponin levels was observed in low number of patients. All types of cardiovascular disease correlated with the maximum D-dimer level (AUC, 0,752, p<0,01). Titers of two or more types of ACA were increased by 3 or more times in 25 (73,5%) patients. Significant (p<0,05) correlations of ANA level with cardiovascular symptoms/diseases in general (r=0,459), anti-cardiomyocyte antibodies — with the prevalence of pneumonia (r=0,472), shortness of breath severity (r=0,370), respiratory failure (r=0,387), oxygen therapy (r=0,388) and mechanical ventilation (r=0,469), as well as the presence of chest pain (r=0,374), QRS voltage decrease (r=0,415), maximum level of CRP (r=0,360) and LDH (r=0,360). ANA and anti-cardiomyocyte antibody levels strongly correlated with pericardial effusion (r=0,721 and r=0,745, respectively, p<0,05). The mortality rate was 9,3%. Heart failure was one of the death causes in 37,5%. The level of anti-cardiomyocyte antibodies and ASMA correlated with mortality (r=0,363, and r=0,426, p<0,05) and had a predictive value. Mortality in patients with cardiovascular disease was 17,9%, without — 2,2% (p<0,05). The most powerful predictive model for COVID-19 adverse outcomes includes age, diabetes, oxygen therapy extent, maximum leukocyte, C-reactive

protein and D-dimer levels. However, a model that includes only age, diabetes, and cardiovascular disease also has sufficient predictive power (correlation coefficient, 0,568, p<0,001).

Conclusion. An increase in ACA titers was detected in 73,5% of patients, correlated with mortality, in most cases reflects the general activity and severity of the disease and can be regarded as part of response in COVID-19. At the same time, a direct correlation with signs of myocardial damage, the presence and volume of pericardial effusion confirms the direct role of ACA in the development of myopericarditis.

Key words: COVID-19, SARS-Cov2, anticardiac antibodies, myocardial injury, myocarditis, pericarditis, prognostic model.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors express their sincere gratitude to all doctors of the department for the COVID-19 infection treatment № 5 (M. M. Beraya, I. V. Novikova, A. V. Sedov, D. A. Tsaregorodtsev, P. A. Shelukhe, I. G. Yudin) and other infectious disease departments, specialists of diagnostic radiology and functional diagnostics of the Sechenov University COVID-19 hospital.

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia.

Blagova O.V.* ORCID: 0000-0002-5253-793X, Varionchik N.V. ORCID: 0000-0002-8868-0623, Zaydenov V.A. ORCID: 0000-0002-0102-9740, Savina P.O. ORCID: none, Sarkisova N.D. ORCID: 0000-0002-5979-1180.

*Corresponding author: blagovao@mail.ru

Received: 11.08.2020 **Revision Received:** 17.08.2020 **Accepted:** 12.09.2020

For citation: Blagova O.V., Varionchik N.V., Zaydenov V.A., Savina P.O., Sarkisova N.D. Anticardiac antibodies in patients with severe and moderate COVID-19 (correlations with the clinical performance and prognosis). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4054. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4054

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-Cov-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) и получившая название COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), поставила врачей всего мира и всех специальностей перед совершенно новой реальностью. Невольно вспоминаются слова Е. М. Тареева о том, что в наше время “новая нозология рождается в муках”. Данная нозология с крайне яркой и своеобразной клинической картиной была явлена миру сразу во всей полноте и оформленности, с быстро установленным возбудителем, геном которого расшифрован еще до объявления пандемии. Однако можно с уверенностью предполагать, что многие годы уйдут на всестороннее изучение болезни.

Яркий иммунно-воспалительный ответ (hyperinflammation, цитокиновый шторм) является одной из самых характерных особенностей COVID-19 и во многом определяет ее неблагоприятные исходы [1]. Подобная реакция макроорганизма может быть

обусловлена не только неизвестностью нового вируса для человека, но и генетической предрасположенностью. В частности, предполагают роль полиморфизма гена интерлейкина-6, что позволяет говорить о триггерной роли вируса в запуске аутовоспалительных механизмов [2]. Другими генетическими детерминантами могут быть полиморфизм расположенного в X-хромосоме гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) 2, который играет роль тканевого вирусного рецептора [3]; врожденные дефекты системы комплемента [4], полиморфизмы в системе HLA [5]. На мысль о генетической основе фатального течения болезни наводят и случаи гибели трех отдельно живущих родных братьев [6].

Исследователи приходят к выводу о комплексной иммунной дисрегуляции при COVID-19 [7]. Спектр воспалительных и иммунных реакций включает повышение уровней интерлейкинов 1, 2, 6, 7, 10, 12, 18, фактора некроза опухолей альфа, интерферона

гамма, VEGF и других биомаркеров [8]. С другой стороны, у больных с тяжелым течением COVID-19 снижается количество CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, что сближает SARS-Cov-2 с вирусом иммунодефицита человека [9]. Выявляются и общие для многих вирусных инфекций закономерности: у больных с тяжелым (фатальным) течением COVID-19 мы наблюдали повышенную экспрессию toll-подобных рецепторов 9-го и особенно 4-го типов, которая свидетельствует об активации врожденного противовирусного иммунитета [10].

Все эти особенности создают весьма своеобразный спектр органических поражений. В отношении основного органа-мишени — легких — отмечают сходство изменений при компьютерной томографии (КТ) с пневмонитами при системных иммунных заболеваниях (двустороннее периферическое поражение по типу “матового стекла”, консолидация и расширение сосудов) [2]. Вслед за легкими сердце столь же закономерно страдает при COVID-19 [11]. Предпосылками к этому служат большое количество АПФ 2 в миокарде, индуцированный гипоксемией оксидативный стресс, патология микрососудов [12].

Сценарии повреждения миокарда включают развитие миокардита (как прямого вирусного, так и вирус-негативного лимфоцитарного), не достигающее критериев миокардита слабо выраженное воспаление при наличии вируса в миокарде, поражение в рамках генерализованного эндотелиита, обусловленное воздействием цитокинов и аутоантител повреждение миокарда [13]. Вместе с тем спектр антикардиальных антител (АКАт) у больных с COVID-19 в специальных исследованиях не изучался, их роль в развитии миокардита, опосредованном повреждении миокарда, течении COVID-19 в целом, диагностическое и прогностическое значение не ясны.

Цель: оценить уровень различных АКАт в крови у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 и выявить корреляции спектра антител с клинической картиной и прогнозом.

Материал и методы

Больные, включенные в исследование. В исследование включены 86 больных (38 женщин и 48 мужчин, средний возраст $60,2 \pm 16,6$ лет, от 20 до 90 лет), находившихся на стационарном лечении по поводу COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения преимущественно в отделении для лечения новой коронавирусной инфекции № 5 Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) в апреле-июне 2020г.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, наличие типичной (согласно данным КТ) коронавирусной пневмонии, которая послужила причиной госпитализации, в сочетании с характерными клиническими

симптомами, согласие пациентов. Диагностика и степень тяжести COVID-19, распространенность пневмонии по КТ оценивались согласно Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава РФ от 24.04.2020 (6 версия). Критерием исключения служил острый коронарный синдром, возникший менее чем за 3 мес. до госпитализации, либо в процессе наблюдения у больных с верифицированным коронарным атеросклерозом.

Основную группу исследования составили 34 больных (23 мужчины и 11 женщин, средний возраст $58,3 \pm 17,6$ лет, от 20 до 87 лет), которым проведено исследование в крови уровня антител к ядрам кардиомиоцитов (антинуклеарный фактор, АНФ), антител к антигенам эндотелия (АтЭ), кардиомиоцитов (АтК), гладкой мускулатуры (АтГМ) и волокон проводящей системы (АтВПС). Определение уровня антител проводилось методом иммуноферментного анализа с применением чистых антител против IgG человека, меченых ФИТЦ (флюоресцеинизотиоцианатом) или его аналогами (препарат “Алекса 480”), а также люминесцирующих сывороток против IgG человека производства НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалея. Отбор больных для проведения исследования проводился случайным методом.

Методы обследования. При повторных исследованиях назофарингеальных мазков методом полимеразной цепной реакции на SARS-Cov-2 диагноз подтвержден у 51 пациента (59,3%). Всем больным проводились общий и биохимический анализы крови с определением уровней С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, креатинина, глюкозы, ферритина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), коагулограмма с определением уровня Д-димера, протромбинового индекса и времени, международного нормализованного отношения, пульсоксиметрия, электрокардиография (ЭКГ), мультиспиральная КТ органов грудной клетки. Дополнительно по показаниям выполнены определение в крови уровня тропонина Т (n=18), интерлейкина-6 (n=4), пресепсина/прокальцитонина (n=4), эхокардиография (ЭхоКГ) (n=17). Данные посмертного морфологического исследования доступны на данный момент у 2 больных.

Лечение и исходы. Лечение коронавирусной инфекции назначалось в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России и регламентирующими приказами по COVID-госпиталю Сеченовского университета. Лечение нарушений ритма, хронической сердечной недостаточности (ХСН) проводилось согласно рекомендациям Европейского и Российского кардиологических обществ. Подробнее оно будет охарактеризовано в разделе

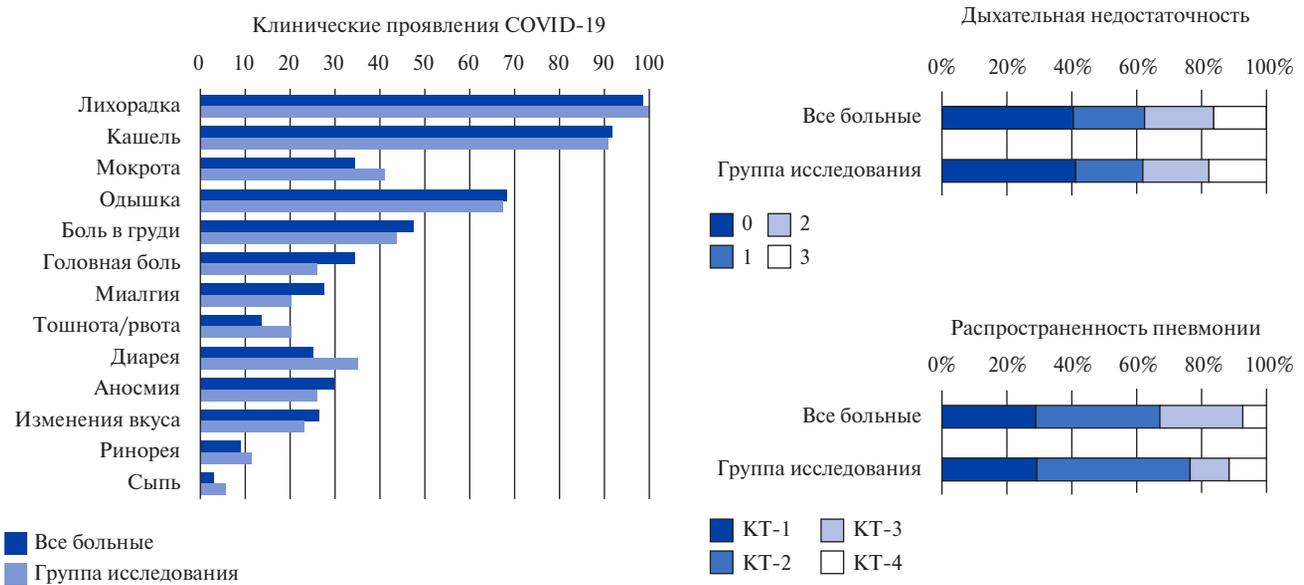


Рис. 1. Основные легочные проявления и внелегочные симптомы COVID-19.
Сокращение: КТ — компьютерная томография.

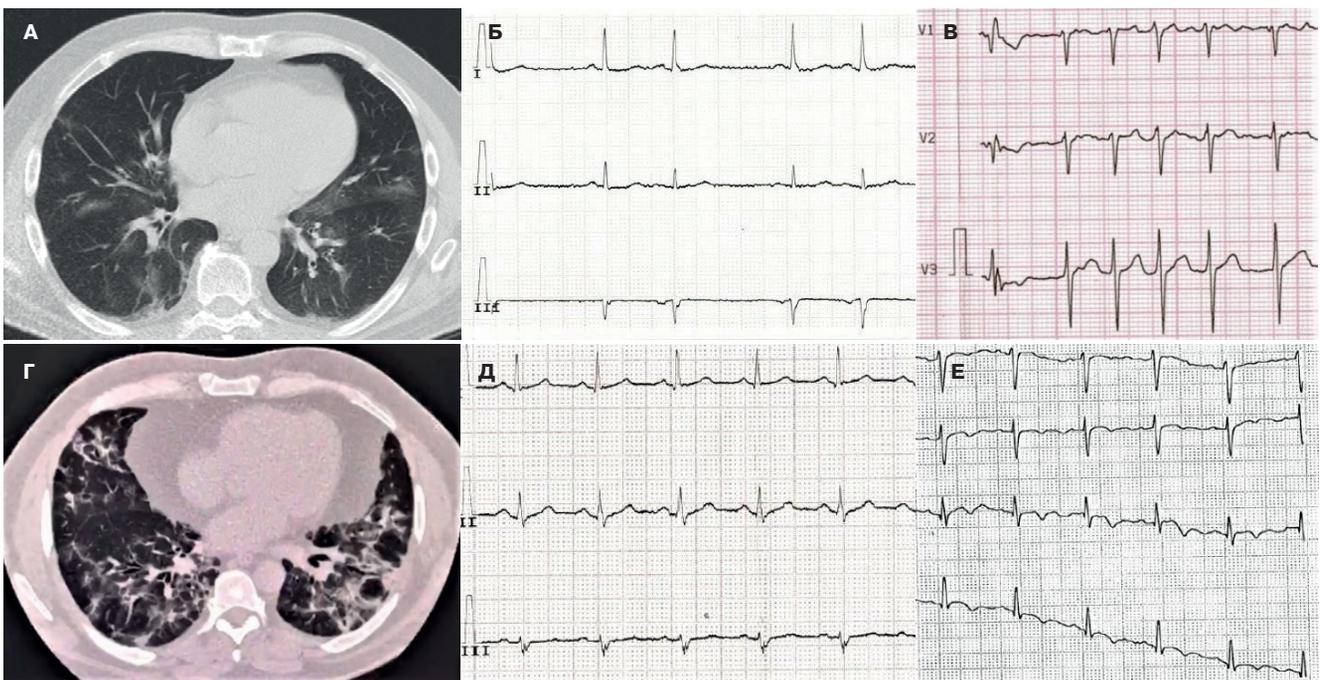


Рис. 2. Результаты инструментального обследования больных с COVID-19.
А, Г — КТ органов грудной клетки, **Б, В, Д, Е** — ЭКГ, скорость записи 25 мм/с. Двусторонняя коронавирусная пневмония, степень КТ-2 (**А**), наджелудочковая экстрасистолия у того же больного (**Б**); впервые зарегистрированная МА (**В**); впервые зарегистрированная МА (**В**); тяжелая двусторонняя коронавирусная пневмония (КТ-3) в стадии разрешения (**Г**), нормальная ЭКГ у того же больного (**Д**); ЭКГ больной с перенесенным ранее инфарктом миокарда (**Е**).

“Результаты”. Пациенты выписывались на амбулаторное долечивание по достижении соответствующих критериев (согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава РФ). Средний срок лечения в стационаре составил 14 [12; 18] дней. В качестве первичной конечной точки при оценке прогноза рассматривалась смерть.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы SPSS Statistics 21. Количественные признаки представлены как $M \pm \delta$ (среднее \pm одно стандартное отклонение), либо в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Нормальность распределения оценивалась с помощью теста Колмогорова-Смирнова, достоверность различий — с по-

Таблица 1

Общая клиническая характеристика больных и исходы заболевания

Параметр	Группа исследования	В целом	p
n	34	86	
Мужчины/женщины (%)	23/11 (68/32%)	48/38 (56/44%)	нд
Диагноз подтвержден	17 (50%)	51 (59%)	нд
День болезни (при поступлении)	7 [5; 9]	7 [6; 10]	нд
Максимальная температура тела, °С	38,8 [38,5; 39,2]	38,8 [38,1; 39,2]	нд
Продолжительность лихорадки, дней	12 [10; 13]	12 [10; 14]	нд
Бронхиальная астма в анамнезе	1 (2,9%)	5 (5,9%)	нд
Опухоль в анамнезе	4 (11,8%)	6 (7,0%)	нд
НТГ/сахарный диабет	1/8 (26,6%)	5/16 (25,0%)	нд
Ожирение 1/2/3 степени	12/1/1 (41,2%)	29/7/3 (45,3%)	нд
ИМТ, кг/м ²	28,6±5,2	29,2±5,8	нд
Гиперлипидемия	10 (29,4%)	32 (37,2%)	нд
Лейкоциты (миним.), тыс. ×10 ⁹ /л	4,3 [3,0; 5,1]	4,3 [3,6; 5,3]	нд
Лимфоциты (миним.), тыс. ×10 ⁹ /л	0,8 [0,6; 1,1]	0,9 [0,6; 1,2]	нд
СОЭ (макс.), мм/ч	351 [26; 42]	41 [34; 48]	нд
СРБ (макс.), мг/л	71 [32; 124]	77 [28; 127]	нд
Фибриноген (макс.), г/л	7,41 [5,83; 9,37]	6,69 [5,35; 8,68]	нд
Д-димер (макс.), мкг/мл	0,79 [0,33; 1,57]	0,69 [0,39; 1,64]	нд
Креатинин (макс.), мкмоль/л	105,5 [88,6; 127,0]	102,0 [88,5; 113,4]	нд
СКФ, мл/мин (СКД-EPI)	66,0 [47,8; 80,0]	66,5 [53,8; 83,3]	нд
АСТ (макс.), ед./л	58 [36; 86]	58 [36; 86]	нд
АЛТ (макс.), ед./д	70 [42; 91]	64 [35; 107]	нд
ЛДГ (макс.), ед./л	657 [500; 842]	615 [496; 815]	нд
КФК (макс.), ед./л	167 [66; 276]	144 [73; 301]	нд
Ферритин (макс.), мкг/л	537 [382; 628]	498 [336; 602]	нд
Срок лечения в стационаре, дней	14 [13; 18]	14 [12; 18]	нд
Пребывание в ОАиР	4 (11,8%)	11 (12,8%)	нд
Кислородотерапия (назально)	19 (55,9%)	48 (55,8%)	нд
Кислородотерапия (маска)	6 (17,6%)	10 (11,6%)	нд
СРАР-терапия	1 (2,9%)	4 (4,7%)	нд
ИВЛ	2 (5,9%)	8 (9,3%)	нд
Летальность	3 (8,8%)	8 (9,3%)	нд

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИМТ — индекс массы тела, КФК — креатинфосфокиназа, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОАиР — отделение анестезиологии и реанимации, СКФ — скорость оседания эритроцитов, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

мощью критериев Стьюдента, Манна-Уитни, Уилкоксона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для оценки прогностической значимости в группе исследования и общей группе использовались ROC-анализ, многофакторный анализ методом линейной логистической регрессии, построение кривых выживаемости Каплана-Майера.

Этические нормы. Все пациенты подписали информированное согласие на обследование и различные виды проводившейся им терапии новой коронавирусной инфекции.

Результаты

Общая клиническая характеристика больных. Частота различных симптомов COVID-19, степень дыхательной недостаточности и распространенность

пневмонии по данным КТ в группе исследования были сопоставимы с полной когортой больных (рис. 1). Пациенты поступали в клинику в среднем на 7-й день болезни. Наиболее часто встречались лихорадка (практически у всех), кашель и одышка. Объем пневмонии по данным КТ был различным (рис. 2а, г), однако явления дыхательной недостаточности имелись почти у 60% больных, что требовало проведения кислородотерапии, преимущественно через назальные канюли (табл. 1). Нарушения углеводного обмена и ожирение были наиболее частым фоном для развития заболевания. Степень повышения лабораторных маркеров воспаления как правило отражала тяжесть болезни (см. ниже). При исследовании уровня пресепсина/прокальцитонина значимого повышения выявлено не было.

Таблица 2

Кардиологические заболевания, данные ЭКГ и ЭхоКГ

Параметр	Группа исследования	В целом	p
n	34	86	
ГБ 1/2/3 степени в анамнезе	3/9/6 (54,5%)	8/19/22 (57,0%)	нд
ХСН IА/IБ стадии, 2/3 ФК	2/2, 4/0 (11,8%)	5/3, 6/2 (9,3%)	нд
ИБС/ПИКС в анамнезе	5/3 (14,7/8,8%)	15/11 (17,4/12,8%)	нд
Стентирование/шунтирование	0/1 (2,9%)	3/2 (5,9%)	нд
ОНМК в анамнезе	3 (8,8%)	4 (4,7%)	нд
Имплантиция ЭКС	3 (8,8%)	4 (4,7%)	нд
РЧА в анамнезе	1 (2,9%)	2 (2,3%)	нд
МА/ТП	7 (21,2%)/0	14 (16,9%)/1 (1,2%)	нд
МА на момент госпитализации	2 (5,9%)	8 (9,3%)	нд
Наджелудочковая экстрасистолия	1 (2,9%)	3 (3,6%)	нд
Желудочковая экстрасистолия	3 (8,8%)	5 (6,2%)	нд
Блокада ЛНПГ/ПНПГ	1/3 (2,9/8,8%)	2/6 (2,3/7,0%)	нд
Низкий вольтаж QRS	3 (8,8%)	9 (11,4%)	нд
Признаки гипертрофии ЛЖ	3 (8,8%)	9 (11,3%)	нд
Сглаженные/отрицательные зубцы Т	1/11 (35,3%)	22/14 (41,9%)	нд
Патологические Q/QS	3 (8,8%)	6 (7,0%)	нд
Депрессия сегмента ST	2 (5,8%)	9 (11,4%)	нд
КДР ЛЖ, см	4,9 [4,8; 5,2]	4,8±0,8	нд
ФВ ЛЖ, %	56±8%	56 [53; 62]	нд
Левое/правое предсердие, мл	67 [50; 96]/57 [40; 75]	63 [51; 83]/56 [42; 71]	нд
Правый желудочек, см	3,0±0,7	2,9 [2,5; 3,5]	нд
СДЛА, мм рт.ст.	26 [25; 37]	35 [25; 38]	нд
Выпот в перикарде	2 (5,9% или 20% обследованных)	5 (6,2% или 29,4% обследованных)	нд

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДР — конечный диагностический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, МА — мерцательная аритмия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ПНПГ — правая ножка пучка Гиса, РЧА — радиочастотная абляция, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТП — трепетание предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЭКС — электрокардиостимулятор.

Кардиологическая характеристика больных. Общее число пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и/или симптомами составило 39 (45,3%). Для врачей-кардиологов доля пациентов с ишемической болезнью сердца в анамнезе оказалась необычно низкой (табл. 2). Более чем у половины имелась гипертония той или иной степени выраженности, однако на момент госпитализации высокие цифры регистрировались у единичных пациентов. Приступы стенокардии отсутствовали у всех больных. В отдельных случаях проводился дифференциальный диагноз болей в грудной клетке и одышки, которые были расценены в рамках COVID-19 либо ХСН. Боль в груди (почти у половины пациентов) не носила характера ангинозной или плевральной/перикардиальной и не сопровождалась динамикой на ЭКГ. У 4 больных исходно имелся хронический миокардит, по поводу которого проводилась иммуносупрессивная терапия.

Изменения на ЭКГ, помимо немногих случаев постинфарктного кардиосклероза (рис. 2е), состояли в сглаженных/отрицательных зубцах Т более чем у 40% больных (преимущественно в нижних отделе-

ниях), минимальной, как правило, депрессии сегмента ST, снижении вольтажа комплексов QRS. Признаки гипертрофии левого желудочка были выявлены лишь у каждого десятого (включая больного с впервые выявленной гипертонией 3 степени). Мерцательная аритмия (МА) диагностирована у 14 больных, в т.ч. у 8 — на момент поступления (рис. 2в); в одном случае она была зарегистрирована впервые, как и наджелудочковая экстрасистолия у 3 пациентов (рис. 2б). Желудочковые аритмии в анамнезе имелись у 5 больных, но регистрировались в клинике лишь у одного. Из нарушений проводимости наиболее частой оказалась блокада правой ножки пучка Гиса; четверым больным был имплантирован стимулятор (двоим — накануне заболевания). Двоим ранее выполнялась радиочастотная абляция (по поводу МА и наджелудочковой тахикардии) без эффекта.

В большинстве случаев пациенты не были полноценно обследованы ранее, судить о давности появления аритмии не представляется возможным. Исследование уровня тропонина проводилось у больных с кардиальной симптоматикой и/или тяжелым тече-

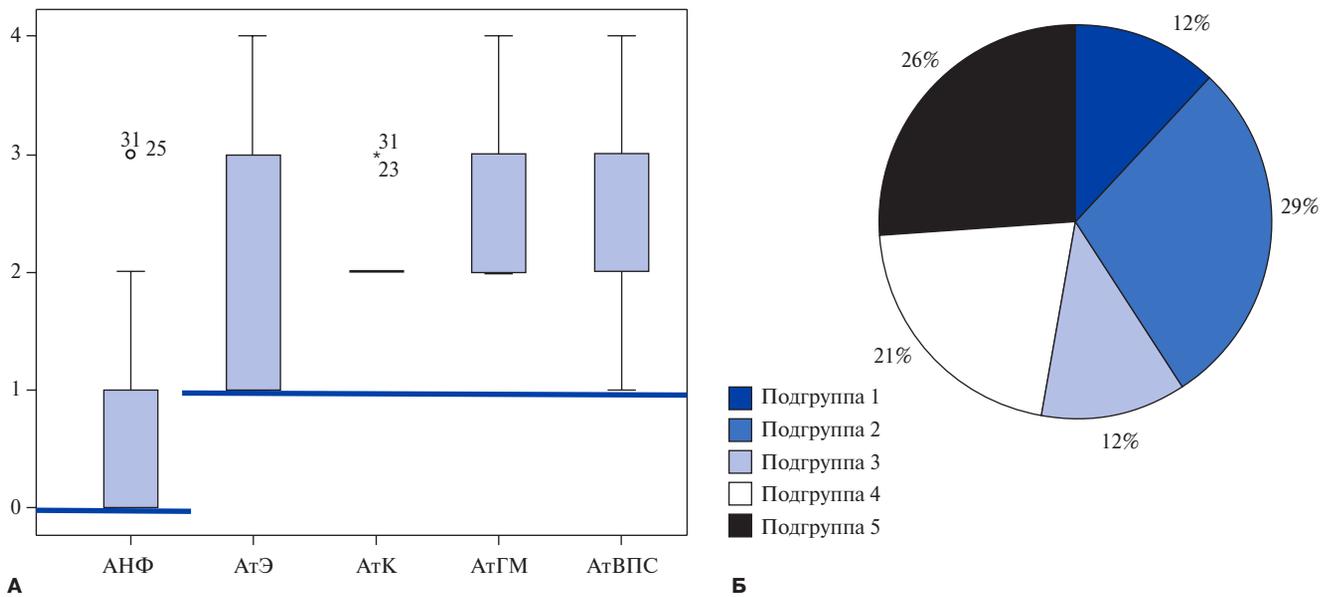


Рис. 3. Уровень АКAt у больных с COVID-19.

А — средние титры антител. По оси абсцисс отложены разы повышения титра антител по сравнению с нормой: 1 — 1:40 (норма для всех видов антител, кроме отсутствующего в норме АНФ), 2 — 1:80, 3 — 1:160, 4 — 1:320. Жирной чертой обозначен нормальный уровень для каждого вида антител. АНФ спец. — специфический антинуклеарный фактор (антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов), AtЭ — антитела к антигенам эндотелия, AtК — кардиомиоцитов, AtГМ — гладкой мускулатуры (сосудов), AtВПС — волокон проводящей системы. **Б** — распределение больных по титрам антител в сопоставлении с клинической картиной (пояснение в тексте).

нием пневмонии и лишь в 2 случаях показало небольшое повышение его уровня. При ЭхоКГ средние показатели находились в пределах нормы, за исключением небольшого повышения систолического давления в легочной артерии (табл. 2). Почти у 30% больных, которым выполнено исследование, обнаружена избыточная жидкость в полости перикарда, которая не коррелировала с наличием застоя по большому кругу и рассматривалась как проявление острого перикардита. В основной группе исследования частота указанных изменений достоверно не отличалась от всей когорты.

Уровень АКAt и его корреляция с клиническими данными. Титры всех видов АКAt в среднем по группе превышали норму — в большей степени это касалось AtК, AtГМ и AtВПС (рис. 3А). В целом титры двух и более видов антител оказались повышены в 3 и более раза у 25 (73,5%) из обследованных больных.

С учетом клинической картины и уровня АКAt выделены несколько групп больных (рис. 3Б):

1. Пациенты с предшествующим хроническим миокардитом, находящиеся на иммуносупрессивной терапии (n=4): умеренное повышение титров отмечено лишь в одном случае у больного, получавшего монотерапию гидроксихлорохином. Фракция выброса обратимо снизилась до 50%, клинических проявлений ХСН и аритмии не отмечено. У больных с более агрессивной терапией, включающей стероиды, повышения титров не отмечено, несмотря на высокую активность COVID-19 в одном случае.

2. Пациенты с тяжелым течением и высокой воспалительной активностью COVID-19, у которых степень повышения антител соответствовала общей активности болезни и коррелировала с некоторыми кардиальными симптомами (см. ниже).

3. Пациенты с высокой активностью COVID-19, у которых значимого повышения титров, а также клинических признаков повреждения сердца не отмечено.

4. Пациенты с невысокой активностью COVID-19, у которых предшествующие кардиальные симптомы/заболевания и обнаруженные высокие титры АКAt могут отражать наличие хронического латентного миокардита, не связанного с SARS-Cov2.

5. Пациенты с невысокой активностью COVID-19 и близкими к нормальным/нормальными титрами АКAt в отсутствие кардиальных симптомов.

Выявлены достоверные и значимые корреляции уровня АНФ с наличием сердечно-сосудистых симптомов/ССЗ в целом ($r=0,459, p<0,01$), AtК — с распространенностью пневмонии по данным КТ на пике болезни ($r=0,472, p<0,05$), выраженностью одышки ($r=0,370, p<0,05$), дыхательной недостаточности ($r=0,387, p<0,05$) и минимальным уровнем $SatO_2$ ($r=0,358, p<0,05$), потребностью в кислородотерапии и объемом потока ($r=0,388, p<0,05$), необходимостью использования маски ($r=0,540, p<0,01$) и искусственной вентиляции легких ($r=0,469, p<0,01$), а также наличием боли в грудной клетке ($r=0,374, p<0,05$) и снижением вольтажа комплексов QRS ($r=0,415, p<0,05$).

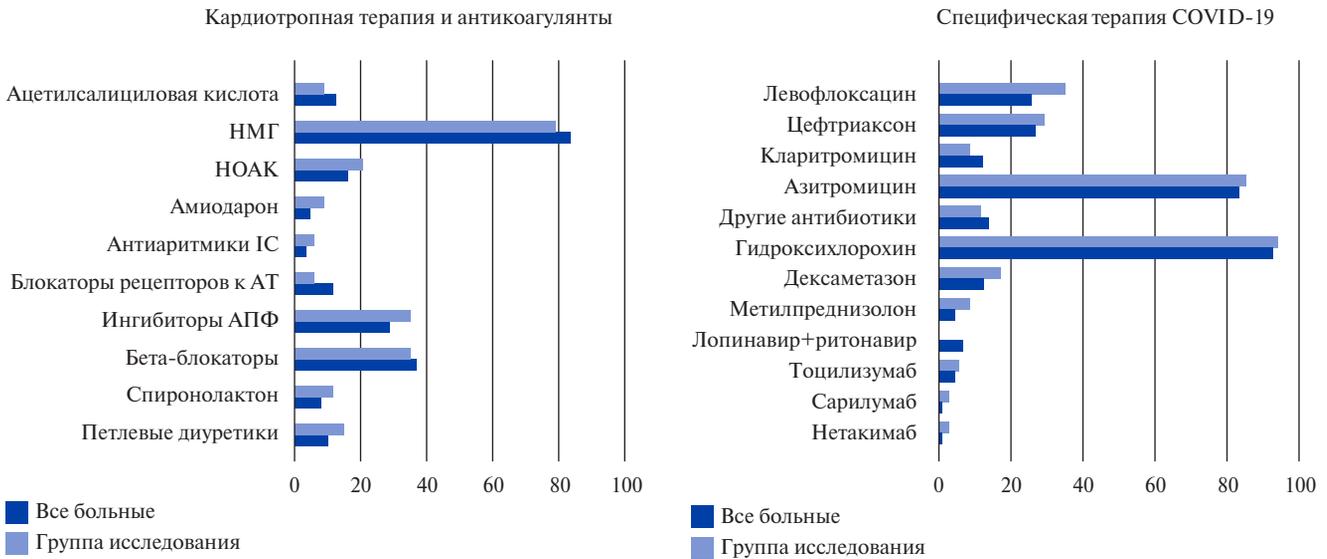


Рис. 4. Медикаментозное лечение больных с COVID-19.

Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АТ — антитела, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НОАК — новые оральные антикоагулянты.

Для АтГМ также отмечена корреляция с выраженностью дыхательной недостаточности ($r=0,343$, $p<0,05$), потребностью в кислородотерапии ($r=0,423$, $p<0,05$) и наличием МА при поступлении ($r=0,414$, $p<0,05$), а для АтВПС — с потребностью в искусственной вентиляции легких ($r=0,344$, $p<0,05$). Уровни АНФ и АтК сильно коррелировали с наличием и объемом выпота в полости перикарда ($r=0,721$ и $r=0,745$, соответственно, $p<0,05$). Среди лабораторных маркеров активности болезни отмечены корреляции АтЭ и АтК с максимальным уровнем СРБ ($r=-0,466$, $p<0,01$, $r=0,360$, $p<0,05$), ЛДГ ($r=-0,346$ и $r=0,360$, $p<0,05$). Различий уровня АКАт в зависимости от проводившейся терапии не выявлено. Уровень интерлейкина-6 у больных с предшествующим миокардитом был значительно повышен и не коррелировал с нормальными титрами антител.

Лечение и исходы. Объем кардиотропной и противовирусной/антибактериальной, а также противовоспалительной терапии представлен на рис. 4. Все больные без исключения получали антикоагулянтную терапию (преимущественно низкомолекулярным гепарином) в низких, промежуточных и лечебных дозах, в зависимости от тяжести пневмонии, степени повышения уровней Д-димера, фибриногена, наличия МА. Доказанных клинически макротромботических осложнений зафиксировано не было. Однако по данным двух доступных нам аутопсий имелись тромбозы средних и мелких ветвей легочной артерии, ставшие одной из причин смерти.

Летальные исходы зафиксированы у 8 больных (табл. 1), непосредственными причинами смерти стали прогрессирующая дыхательная ($n=8$), сердечная ($n=3$) недостаточность, тромбоэмболия легочной

артерии (доказана у двоих), острое почечное повреждение ($n=2$), сепсис ($n=2$). При одной из аутопсий выявлены признаки лимфоцитарного миоэндокардита, в миокарде методом полимеразной цепной реакции обнаружена РНК SARS-Cov2. Клинически ему соответствовали прогрессирующая ХСН, появление отрицательных зубцов Т во всех грудных отведениях при малоизмененных коронарных артериях, значимого повышения уровня тропонина отмечено не было.

Оценка прогностической значимости АКАт в сопоставлении с другими факторами. При комплексной оценке возможных предикторов неблагоприятных исходов болезни выделены наиболее значимые прогностические факторы (табл. 3). Возраст от 73 лет и старше был предиктором летального исхода с чувствительностью 87,5% и специфичностью 85,1%, потребность в кислородотерапии со скоростью потока от 9 л/мин и выше — 100% и 85,7%, максимальное количество лейкоцитов от 7,0 тыс. и более — 87,5% и 75,0%, максимальный уровень СРБ >125 мг/л — 100% и 82,3%, Д-димера $>1,7$ мкг/мл — 100% и 89,1%, ЛДГ >850 ед./л — 100% и 98,9%, креатинфосфокиназы >800 ед./л — 83,3% и 87,7%, соответственно.

При многофакторном анализе методом линейной регрессии наибольшую прогностическую значимость показала модель с включением 6 факторов — возраста, сахарного диабета (СД), объема кислородотерапии, максимального уровня лейкоцитов, СРБ и Д-димера (коэффициент корреляции 0,871, скорректированный квадрат коэффициента корреляции 0,726 при $p<0,001$). Добавление к этой модели факта наличия ССЗ или симптомов (независимо от времени

Таблица 3

**Прогностическая значимость различных факторов
в предсказании летальных исходов COVID-19 по данным ROC-анализа**

Предиктор	AUC	p	Доверительный интервал	
Возраст	0,816	0,003	0,690	0,941
Сахарный диабет	0,818	0,003	0,627	1,000
Одышка	0,924	<0,001	0,856	0,991
Объем кислородотерапии	0,964	<0,001	0,924	1,000
Степень гипертонии	0,755	0,018	0,629	0,881
Сглаженные/отрицательные зубцы Т	0,847	0,043	0,697	0,997
Блокада ПНПГ	0,734	0,058	0,473	0,994
Лейкоциты (макс.)	0,883	<0,001	0,724	1,000
СРБ (макс.)	0,929	<0,001	0,862	0,995
Д-димер (макс.)	0,984	<0,001	0,951	1,000
ЛДГ (макс.)	0,993	<0,001	0,978	1,000
КФК (макс.)	0,821	0,006	0,681	0,961

Сокращения: КФК — креатинфосфокиназа, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ПНПГ — правая ножка пучка Гиса, СРБ — С-реактивный белок.

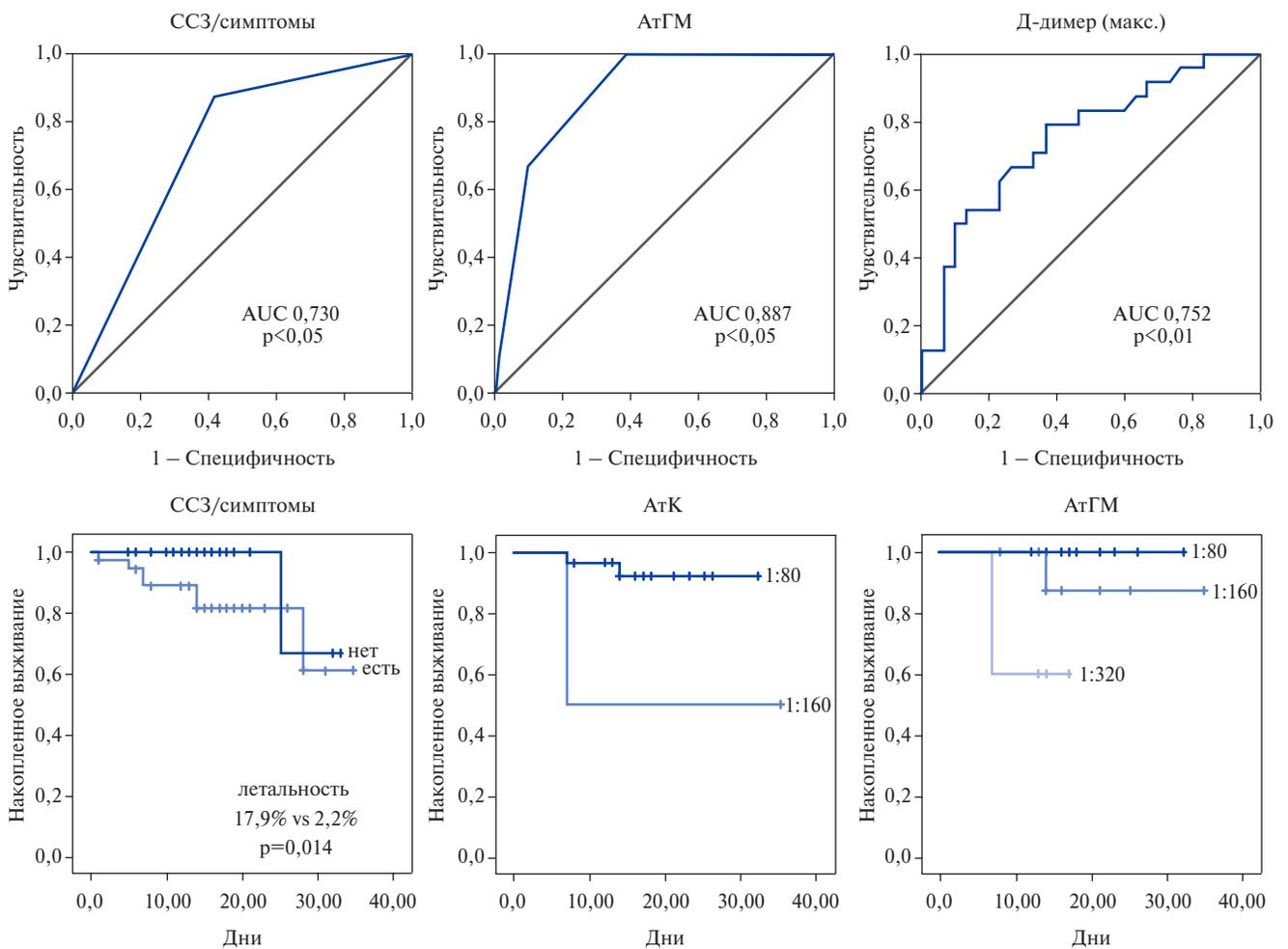


Рис. 5. Прогностическая значимость ССЗ/симптомов и уровня АКAt.

Примечание: верхний ряд — ROC-кривые: значимость ССЗ/симптомов и уровня антител к антигенам гладкой мускулатуры в отношении летальных исходов, максимального уровня Д-димера — в отношении ССЗ/симптомов. Нижний ряд — кривые выживаемости Каплана-Мейера.

Сокращения: AtGM — антитела к антигенам гладкой мускулатуры, AtK — антитела к антигенам кардиомиоцитов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

их появления или связи с коронавирусной инфекцией) не усиливает предсказательной ценности. Однако модель, включающая лишь напрямую не связанные с тяжестью пневмонии факторы риска неблагоприятного течения COVID-19 — возраст, СД и ССЗ/симптомы — также обладает высокой прогностической ценностью (коэффициент корреляции 0,568 при $p < 0,001$).

Факт наличия любых ССЗ/симптомов (независимо от их прямой связи с инфекцией) обладал достоверной прогностической значимостью в отношении смерти (рис. 5). Выявлена достоверная разница в частоте летальных исходов у больных с поражением сердца и без него. С самим фактом поражения сердца оказался наиболее тесно связан уровень Д-димера: при наличии такого поражения максимальный уровень Д-димера оказался достоверно выше, чем без него: 1,30 [0,62; 4,39] в сравнении с 0,46 [0,32; 0,93] мкг/мл, $p = 0,002$. Уровень Д-димера $> 0,5$ мкг/мл обладал чувствительностью 79,2% и специфичностью 60% в предсказании сердечно-сосудистых проявлений, при возрастании его до 1 мкг/мл специфичность достигала 90% (при снижении чувствительности). Ни один другой клинический и лабораторный маркер активности болезни не коррелировал в такой степени с поражением сердца.

Уровень различных АКат также напрямую коррелировал с летальностью (для АтК $r = 0,363$, для АтГМ $r = 0,426$, $p < 0,05$) и обладал прогностической значимостью в предсказании летальных исходов. Наиболее достоверные данные при ROC-анализе получены в отношении АтГМ (рис. 5), показатель AUC для других видов антител также превысил 0,6–0,7, но не обладал достаточной достоверностью ($p > 0,05$). Отмечено расхождение кривых летальности у больных с различными титрами АтК и АтГМ, не достигшее степени достоверности в связи с недостаточным числом наблюдений (рис. 5).

Обсуждение

Представленные данные подтверждают гипотезу авторов об активации выработки антител к различным антигенам сердца в рамках системного иммунно-воспалительного ответа у больных с COVID-19 и роли этого механизма в повреждении сердца.

Анализ различных регистров больных с новой коронавирусной инфекцией показывает, что клинические признаки поражения сердца выявляются с частотой от 4,8 до 19,7% [8, 14]. Наиболее ярким вариантом является, несомненно, развитие острого коронавирусного лимфоцитарного миокардита, возможность которого можно считать окончательно доказанной после выхода работ из клиники Шарите. Из 104 больных с систолической дисфункцией неясного генеза, которым выполнена биопсия миокарда, геном SARS-Cov-2 в сочетании с признаками воспа-

ления выявлен у пяти [15]; миокардит подтвержден и у больных с отрицательными результатами исследования назофарингеальных мазков на вирус [16].

Авторы не проводят анализа иммунных механизмов и выраженности системного воспаления, в т.ч. роли АКат. Морфологические особенности миокардита позволяют думать не только о прямом вирусном, но и об ишемическом повреждении миокарда: выявлены васкулит с облитерацией микрососудов, периваскулярный склероз [15]. В нашей серии аутопсий у больных с COVID-19 выявлен лимфоцитарный миокардит с очень сходными характеристиками, включая инфильтрацию CD3+ и CD45+ клетками (при отсутствии CD20+ и NK клеток) и активацию врожденных механизмов противовирусного иммунитета, о чем свидетельствует повышенная экспрессия toll-подобных рецепторов 4-го и 9-го типов [10]. При этом во всех случаях нами подтверждено наличие вирусной РНК в миокарде.

Несколько ранее был описан случай морфологически верифицированного миокардита без вирусного генома в миокарде у больного с коронавирусной пневмонией и синдромом такоцубо [17]. Можно предполагать гуморальные механизмы повреждения (с нарастанием уровня тропонина), в т.ч. антительный и цитокиновый. Более многочисленны описания коронавирусного миокардита, предполагаемого на основании данных магнитно-резонансной томографии и клинической картины [18]: определение уровня тропонина является одним из основных инструментов выявления “острого повреждения сердца”. В целом его повышение обнаруживали у 8% больных [19]. В нашем исследовании уровень тропонина определялся при клиническом подозрении на острое повреждение сердца, в большинстве случаев его повышения не выявлено.

Общая доля пациентов с различными ССЗ и симптомами оказалась у нас весьма значительной (45,3%), однако в большинстве случаев это была гипертония, которая не может рассматриваться как прямое следствие коронавирусной инфекции. О развитии острого повреждения миокарда можно было думать у пациентов с аритмиями, среди которых абсолютно преобладали наджелудочковые (экстрасистолия и МА). У части больных они возникали и ранее, однако у некоторых зарегистрированы впервые либо протекали более агрессивно. Эти данные соответствуют результатам крупного исследования, в котором наджелудочковые аритмии отмечены у 26,4% из 915 больных (желудочковые — у 16,7%) [20]. Несмотря на высокую частоту назначения гидроксихлорохина, мы не наблюдали угрожающих жизни желудочковых аритмий, тем более, с фатальным исходом. Прямой корреляции аритмий с уровнем общей воспалительной активности не получено, однако имелась корреляция с уровнем АтГМ и размерами обоих предсердий ($r = 0,7-0,8$), что заставляет

думать о роли перегрузки правых отделов вследствие легочной гипертензии. Отсутствие корреляции аритмии с тяжестью пневмонии считают признаком COVID-миокардита [21].

Помимо роли миокардита в генезе аритмий, можно предполагать взаимосвязь предсердных нарушений ритма с выпотом в полости перикарда, частота которого составила почти 30%. Поскольку ни в одном из этих случаев мы не наблюдали признаков застоя по большому кругу, воспалительный генез выпота представляется наиболее вероятным. Перикардит четко коррелировал с общей активностью заболевания — высотой лихорадки, уровнем воспалительных маркеров, а также тяжестью пневмонии по данным КТ ($r=0,64$), что позволяет расценивать его как парапневмонический. В то же время сильная корреляция с уровнем АНФ и АтК, лимфоцитарная природа перикардита [10] и наличие вирусного генома в миокарде у этих больных (по нашим данным) говорят о самостоятельном вирусно-иммунном поражении.

Закономерна также корреляция выпота со снижением вольтажа комплекса QRS ($r=0,53$), проясняющая природу этого ЭКГ-феномена при COVID-19. Однако наиболее интересны выявленные нами высокие титры АКАт у больных с тяжелой пневмонией и перикардитом в отсутствие других клинических признаков повреждения сердца. Этот факт, как и скорость появления антител (забор крови для исследования проводился на 1-2-й день госпитализации), корреляция их титров с общей активностью болезни и тяжестью пневмонии и дыхательной недостаточности, в первую очередь, свидетельствуют о том, что выработка аутоантител к различным антигенам сердца в целом скорее входит в общий спектр иммуновоспалительного ответа на инфекцию, чем отражает реакцию на прямое вирусное повреждение кардиомиоцитов (вирусный миокардит). Хотя, несомненно, у части больных имеет место и это.

Высокая значимость уровня АТГМ может отражать широкую вовлеченность в патологический процесс как сосудов, так и печени (что подтверждается повышением уровня печеночных ферментов). Другим индуктором выработки антител может быть диффузное повреждение эндотелия — системный эндотелиит, описанный как одна из самых характерных морфологических особенностей болезни и один из ключевых сценариев повреждения сердца, в частности [13, 22]. Эндотелиальные клетки экспрессируют АПФ 2, посредством которых вирус непосредственно проникает в клетки, вызывает апоптоз и может способствовать обнажению их антигенов [22]. Именно системное повреждение эндотелия лежит, по всей видимости, в основе диффузных микротромбозов и фатальных тромботических осложнений.

Нами выявлена достоверная корреляция максимального уровня Д-димера и ССЗ/симптомов, кото-

рая говорит о существенном вкладе специфических для коронавируса протромбогенных механизмов в патогенез кардиальной симптоматики. Столь же системной может быть реакция выработки антиэндотелиальных антител, которые по нашим данным ассоциируются именно с аритмическим вариантом миокардита [23]. Ключевым представляется вопрос о роли АКАт (в т.ч. к антигенам эндотелия) в дальнейшем развитии болезни: можно ожидать как стихания их выработки на фоне регресса гипервоспалительного ответа, так и участия в поддержании хронического миокардита.

Катамнез больных с повышенными титрами АКАт оценивать рано, однако заслуживают обсуждения влияние сердечно-сосудистой патологии (как предшествующей, так и развившейся в рамках COVID-19) на течение заболевания и прогноз.

Уже с первых месяцев пандемии стало понятно, что предшествующее или вновь возникшее поражение сердца заметно ухудшает прогноз. В одной из первых аналитических публикаций из Уханя установлено, что причиной летальных исходов у 68 больных в 7% стало повреждение миокарда и еще в 33% — его сочетание с дыхательной недостаточностью [24]. При анализе более крупной китайской когорты (416 больных) смертность у больных с повреждением сердца составила 51,2% в сравнении с 4,5% у пациентов без него ($p<0,001$) [14]. Анализ огромного материала (>72 тыс. случаев, из которых диагноз серологически подтвержден в 62%, что очень близко к нашим данным) подтвердил эти выводы: при общем уровне летальности среди подтвержденных случаев 2,3% у больных с гипертензией этот показатель возрастал до 6,0%, а с сердечно-сосудистой патологией в целом — до 10,5% (что оказалось выше, чем при наличии СД, рака, хронических заболеваний органов дыхания) [25].

В нашем исследовании подтверждено отрицательное влияние поражения сердца на прогноз. При этом не ставилось задачи разделить предшествующие заболевания сердца и специфическое повреждение мио-/пери-/эндокарда в рамках COVID-19: достоверное влияние на прогноз оказал сам факт наличия любого типа сердечно-сосудистого поражения, а также отдельно — артериальная гипертензия в анамнезе (либо выявленная впервые).

Сами ССЗ/симптомы оказались наиболее тесно связаны с максимальным уровнем Д-димера — одного из наиболее значимых маркеров тяжести течения COVID-19. Высокий уровень Д-димера особенно характерен для коронавирусной пневмонии в сравнении с другими пневмониями [26] и тесно связан не только с общей тяжестью болезни [27] и летальностью (по некоторым данным, пороговое значение составляет 2 мкг/мл [28]), как это отмечено и в нашем исследовании (пороговый уровень 1,7 мкг/мл), но и с отдельными органами проявлениями болезни —

острыми тромбозами (тромбозами?) легочной артерии [29], тромбозами глубоких вен голени (пороговый уровень 1 мкг/мл [30]), поражением печени [31] и неврологическими проявлениями [32]. По данным ROC-анализа предсказательная ценность Д-димера в отношении органных повреждений составила 0,889 [27].

Однако ассоциация сердечно-сосудистых проявлений с более высоким уровнем Д-димера показана лишь в единичных работах [33]. В серии случаев подъема сегмента ST отмечен более высокий уровень Д-димера у больных с инфарктом миокарда в сравнении с теми, у кого поражения крупных артерий не было, однако летальность оказалась выше у последних [34]. Подчеркнем, что в нашем исследовании не было пациентов с верифицированным при жизни тромбозом крупных коронарных артерий. Пороговый уровень Д-димера, выше которого растет частота кардиологических проявлений, составил 0,5–1,0 мкг/дл. Можно с уверенностью предполагать роль микротромбозов мелких коронарных артерий в развитии различных кардиологических симптомов. На территории мелких сосудов сердца (как, вероятно, и других органов) перекрещиваются два ключевых патогенетических фактора — активация эндотелия и во многом связанная с ней гиперкоагуляция, маркером которой и является повышение уровня Д-димера, а также в ряде случаев — фактора Виллебранда [35].

Среди других факторов, ассоциированных с поражением сердца при COVID-19, называют тяжелое течение пневмонии, повышение уровней скорости оседания эритроцитов, СРБ, фибриногена, аланинаминотрансферазы, ЛДГ, интерлейкина-6, а также предшественника амилоида SAA [33]. Однако в нашем исследовании эти факторы не показали достоверной связи с поражением сердца, что делало особенно актуальным изучение диагностической и прогностической роли АКАт. Избегая окончательных суждений о связи этих антител с развитием миокардита (который требует морфологической верификации), можно говорить о прогностическом значении как минимум двух видов изученных нами антител — АтК и АтГМ. Оно может быть связано с двумя механизмами: отражением общей высокой иммунно-воспалительной активности (и тяжести болезни в целом), а также непосредственно поражения миокарда.

Соответственно, прекращение выработки антител может стать одной из целей терапии — как в острый период, так и в последующие месяцы. В настоящем исследовании ни один из кардиотропных препаратов (включая амиодарон и спиронолактон) достоверно не повлиял на прогноз. Проводить сравнение различных режимов противовоспалительной терапии на столь небольшом материале некорректно. Однако одной из наиболее интересных задач бу-

дущих исследований нам представляется оценка динамики титров АКАт и их возможного влияния на развитие хронического поражения сердца после острой COVID-19.

Заключение

1. Частота ССЗ и симптомов у стационарных больных с коронавирусной пневмонией высока (45,3%), однако значительная их часть (прежде всего артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца) не имеет прямого отношения к COVID-19. К типичным проявлениям коронавирусного повреждения сердца можно отнести аритмии (преимущественно наджелудочковые), сердечную недостаточность, изменения в ЭКГ (низкий вольтаж комплексов QRS, нарушения реполяризации) и появление выпота в перикарде.
2. Повышение уровня тропонина отмечается не во всех случаях такого повреждения и не должно рассматриваться как его обязательный маркер. Данные аутопсии показывают возможность развития истинного лимфоцитарного миоэндокардита без существенного повышения уровня тропонина.
3. Все виды сердечно-сосудистой патологии наиболее четко коррелировали с максимальным уровнем Д-димера, что говорит о высокой значимости протромботических и ишемических механизмов.
4. Повышение титров АКАт отмечено у 73,5% обследованных и может расцениваться в рамках общего иммунно-воспалительного ответа при COVID-19. В большинстве случаев титры антител отражали общую активность болезни: выявлены прямые корреляции с распространенностью пневмонии по данным мультиспиральной компьютерной томографии, выраженностью дыхательной недостаточности, потребностью в инвазивной и неинвазивной вентиляции легких, уровнями СРБ и ЛДГ. Выявленная сильная корреляция уровня антител с выпотом в перикарде ($r > 0,7$), а также с наличием боли в грудной клетке, МА при поступлении в клинику и снижением вольтажа комплексов QRS подтверждает их непосредственную роль в развитии воспалительного поражения сердца.
5. Летальность в данной когорте составила 9,3% при сроке пребывания в стационаре 14 [12; 18] дней и достоверно коррелировала с уровнем АтК и АтГМ. Сердечная недостаточность была одной из причин смерти у 3 из 8 пациентов (37,5%). Смертность при наличии сердечно-сосудистой патологии оказалась достоверно выше, чем без нее (17,9% в сравнении с 2,2%, $p < 0,05$).
6. Наиболее мощная прогностическая модель неблагоприятных исходов COVID-19 включает возраст, СД, объем кислородотерапии, максимальный уровень лейкоцитов, СРБ и Д-димера. Однако модель, включающая только возраст, СД и ССЗ, также имеет достаточную прогностическую силу (коэффициент корреляции 0,568, $p < 0,001$).

Благодарности. Авторы статьи приносят искреннюю благодарность всем врачам отделения для лечения новой коронавирусной инфекции № 5 (М. М. Берая, И. В. Новиковой, А. В. Седову, Д. А. Царегородцеву, П. А. Шелухе, И. Г. Юдину) и других инфекционных отделений, врачам лучевой и функциональной диагностики УКБ № 1 COVID-19 гос-

питаля Сеченовского университета, принимавшим непосредственное участие в обследовании и лечении больных, включенных в настоящее исследование.

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

Литература/References

- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. On behalf of the HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Caso F, Costa L, Ruscitti P, et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev*. 2020;19(5):102524. doi:10.1016/j.autrev.2020.102524.
- Hussain M, Jabeen N, Raza F, et al. Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25832. doi:10.1002/jmv.25832.
- Java A, Apicelli AJ, Liszewski MK, et al. The complement system in COVID-19: friend and foe. *JCI Insight*. 2020;5(15):e140711. doi:10.1172/jci.insight.140711.
- Wang W, Zhang W, Zhang J, et al. Distribution of HLA allele frequencies in 82 Chinese individuals with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *HLA*. 2020;96(2):194-196. doi:10.1111/tan.13941.
- Yousefzadegan S, Rezaei N. Case Report: Death due to COVID-19 in Three Brothers. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102(6):1203-4. doi:10.4269/ajtmh.20-0240.
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020;27(6):992-1000.e3. doi:10.1016/j.chom.2020.04.009.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762-768. doi:10.1093/cid/ciaa248.
- Kogan EA, Berezovskiy YS, Blagova OV, et al. Myocarditis in Patients with COVID-19 Confirmed by Immunohistochemical study. *Kardiologija*. 2020;60(7):4-10. (In Russ.) Коган Е. А., Березовский Ю. С., Благова О. В. и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. *Кардиология*. 2020;60(7):4-10. doi:10.18087/cardio.2020.7.n1209.
- Li X, Wang L, Yan S, et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;94:128-32. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.053.
- Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259-60. doi:10.1038/s41569-020-0360-5.
- Van Linthout S, Klingel K, Tschöpe C. SARS-CoV-2-related myocarditis-like syndromes Shakespeare's question: what's in a name? *Eur J Heart Fail*. 2020;22(6):922-925. doi:10.1002/ehf.1899.
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-810. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
- Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2440-2447. doi:10.1002/ehf2.12805.
- Wenzel P, Kopp S, Göbel S, et al. Evidence of SARS-CoV-2 mRNA in endomyocardial biopsies of patients with clinically suspected myocarditis tested negative for COVID-19 in nasopharyngeal swab. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1661-1663. doi:10.1093/cvr/cvaa160.
- Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute Myocarditis Presenting as a Reverse Tako-Tsubo Syndrome in a Patient With SARS-CoV-2 Respiratory Infection. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1861-2. doi:10.1093/eurheartj/ehaa286.
- Paul JF, Charles P, Richaud C, et al. Myocarditis revealing COVID-19 infection in a young patient. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(7):776. doi:10.1093/ehjci/jeaa107.
- 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(11):1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585.
- Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;59(2):329-336. doi:10.1007/s10840-020-00789-9.
- Kochav SM, Coromilas E, Nalbantian A, et al. Cardiac Arrhythmias in COVID-19 Infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(6):e008719. doi:10.1161/CIRCEP.120.008719.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA. Myocardial and pericardial diseases: from syndromes to diagnosis and treatment. M., "GEOTAR-Media", 2019. 884 p. (In Russ.) Благова О. В., Недоступ А. В., Коган Е. А. Болезни миокарда и перикарда: от синдромов к диагнозу и лечению. М., "ГЭОТАР-Медиа", 2019. 884 с. ISBN:978-5-9704-4743-7.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846-8. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648.
- Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;1-4. doi:10.1007/s11239-020-02105-8.
- Xu Y, Qian Y, Gu Q, et al. Relationship between D-dimer concentration and inflammatory factors or organ function in patients with coronavirus disease 2019. 2020;32(5):559-63. doi:10.3760/cma.j.cn121430-20200414-00518.
- Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1324-29. doi:10.1111/jth.14859.
- Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. *Radiology*. 2020;296(3):E189-E191. doi:10.1148/radiol.2020201561.
- Artifoni M, Danic G, Gautier G, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):211-6. doi:10.1007/s11239-020-02146-z.
- Yao N, Wang SN, Lian JQ, et al. Clinical characteristics and influencing factors of patients with novel coronavirus pneumonia combined with liver injury in Shaanxi region. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2020;28(3):234-239. doi:10.3760/cma.j.cn501113-20200226-00070.
- Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):767-783. doi:10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
- Li M, Dong Y, Wang H, et al. Cardiovascular disease potentially contributes to the progression and poor prognosis of COVID-19. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(7):1061-7. doi:10.1016/j.numecd.2020.04.013.
- Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 — A Case Series. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2478-80. doi:10.1056/NEJMc2009020.
- Escher B, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*. 2020;190:62. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.014.