

ВЛИЯНИЕ НА COVID-19 ВЪРХУ КАРДИОВАСКУЛАРНАТА СИСТЕМА

Мартин Малаков¹

¹ – студент по Медицина в Медицински факултет на Тракийски университет

Abstract

Coronavirus infection (COVID-19) is caused by SARS-CoV-2. The disease mainly affects the lungs, causing interstitial pneumonia and severe acute respiratory distress syndrome. Despite the tropism of the respiratory system, it also affects other organs and systems, and in the most severe cases, multiorgan failure develops.

Cardiovascular complications, including arrhythmias, hypotension, myocarditis, heart failure, myocardial infarction, sudden cardiac death, contribute to the high mortality from coronavirus infection.

The receptor through which the virus enters cells to cause infection is ACE-2. Once captured, it enters host cells, including type 2 pneumocytes, macrophages, endothelial cells, and cardiomyocytes, leading to inflammation and multiorgan failure.

Respiratory tract infection, in particular of type 2 pneumocytes, is manifested by progression of systemic inflammation and overactivation of immune cells, leading to a ‘cytokine storm’ or increased levels of cytokines such as IL-6, IL-7, IL-22, CXCL10. Subsequently, activated T cells and macrophages may infiltrate the infected myocardium, causing fulminant myocarditis and severe heart damage.

Endothelial cell involvement can lead to severe micro- and macrovascular dysfunction. In addition, in connection with immune overreactivity, it is possible to destabilize potential atherosclerotic plaques and explain the development of acute coronary syndromes. Similarly, viral invasion can cause cardiomyocyte damage, directly leading to myocardial dysfunction, and contribute to the development of conduction disorders.

Въведение

SARS-CoV-2 може да причини множество системни инфекции главно на дихателните пътища, като тежък остър респираторен синдром (SARS) и блискоизточен респираторен синдром (MERS). По-голямата част от пациентите имат леки симптоми, но при някои пациенти прогресира бързо с остър респираторен дистрес синдром и шок, които са последвани от полиорганна недостатъчност. Типичните симптоми в ранния стадий са висока температура, астено-адинамия, кашлица и мускулни болки, диспнея в покой и болка в гърдите. Пациентите с COVID-19 и придружаващи сърдечно-съдови заболявания са изложени на висок риск от неблагоприятни последици. Острото увреждане на миокарда е често срещано състояние сред пациентите с COVID-19.

Коронавирусите са едноверижни РНК вируси от семейството Coronaviridae . Има четири рода в подсемейство Orthocoronavirinae, а именно алфа-, бета-, гама- и делтакоронавирусите. От тях алфа- и бетакоронавирусите заразяват бозайниците, докато гама- и делтакоронавирусите заразяват птиците.

Епидемиология

До 10 март 2020 г. 4296 души по целия свят са починали от инфекция с COVID-19. Към 7 май 3,67 милиона са получили положителен тест и над 250 000 са починали. Общият процент на летални случаи е много специфичен за всяка страна, в зависимост от фазата на епидемията, тестовете, регистрацията, демографията, капацитета на здравната система.

COVID-19 засяга и двата пола в равно съотношение, но смъртността е по-висока при мъжете. Възрастта е важен фактор, рефлектиращ върху начина на протичане и изхода от заболяването. Според редица проучвания смъртността е най-висока при по-възрастните пациенти.

Леталитетът при пациенти на възраст <60 години е значително по-нисък в сравнение с тези над 60 годишна възраст. Увеличаването на възрастта е важен рисков фактор за тежкото протичане на COVID-19 инфекции. В ретроспективно кохортно проучване при 72 314 случая в Китай пациентите със съпътстващи сърдечно-съдови заболявания са имали петкратно по-висок риск от смъртност (10,5%).

Патофизиология

COVID-19 се причинява от бетакоронавирус (SARS-CoV-2). Предаването се осъществява предимно чрез комбинация от разпространение чрез капчици и директен/индиректен контакт. Вирусният инкубационен период е 2–14 дни. SARS-CoV-2 може да се открие 1-2 дни преди появата на симптоми на горните дихателни пътища. Средната продължителност на вирусното отделяне е 20 дни. Най-дълго наблюдаваната продължителност на вирусното отделяне е 37 дни.

Рецепторът, през който SARS-CoV-2 навлиза в клетките, за да предизвика инфекция, е ACE2. ACE2 е многофункционален протеин. Основната му физиологична роля е ензимното превръщане на ангиотензин. В клетъчната цитоплазма на гостоприемника се освобождава РНК на вирусния геном и се реплицира, което води до новообразувана геномна РНК, която се преработва във вирион-съдържащи везикули, които се сливат с клетъчната мембрана, за да освободят вируса. Рецепторът ACE2 се открива в белите дробове, сърцето, кръвоносните съдове и гастро-интестиналната система.

COVID-19 е предимно респираторно заболяване, но при много пациенти се наблюдават сърдечно-съдови смущения като ритъмно-проводни нарушения, артериална хипертония, хипотония, миокардит, сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, внезапна сърдечна смърт. Сърдечно-съдовите смущения могат по-често може да бъдат вторично появили се, в резултат на ковид инфекцията, тъй като тя основно засяга белите дробове, но може да бъдат и първични, предвид важната (пато) физиологична роля на ACE2 в сърдечно-съдовата система и факта, че ACE2 се експресира в сърцето и перичитите.

Цитокиновата буря, произхождаща от дисбаланс на активирането на Т-клетки с нерегулирано освобождаване на интерлевкин (IL) -6, IL -17 и други цитокини, може да допринесе за сърдечно-съдово заболяване при COVID-19.

Активирането на имунната система заедно с измененията на имунометаболизма могат да доведат до нестабилност на съществуваща плака в съдовете, допринасяйки за развитието на остри коронарни събития.

Ключови моменти в патофизиологията на сърдечните увреждания при Covid-19 са хиперкоагулация, цитокинова буря, ендотелна дисфункция.

Хиперкоагулация при COVID-19

Проучванията установяват, че някои пациенти имат необичайни коагулационни функции и почти всички критично болни имат нарушение на коагулацията. Известно е, че остър възпалителен отговор, причинен от тежка инфекция или сепсис, може да повлияе коагулационната и фибринолитичната система по множество начини. Освен това има специфична връзка между ACE2 и коагулацията.

Цитокинова буря и увреждане на сърцето

Многобройни проучвания съобщават, че възпалителните маркери се увеличават по време на коронавирусната инфекция, включващи CRP, феритин, интерлевкин-6 (IL-6),

интерлевкин-1 β (IL-1 β), интерферон- γ (IFN- γ), моноцитен хемоаттрактант протеин -1 (MCP-1) и фактор на туморна некроза- α (TNF- α), което води до цитокиновa бури. Следователно, те могат да се използват като прогностични маркери, за да се заключи тежестта на инфекцията с COVID-19. Цитокиновата буря е сложна мрежа от тежки молекулярни събития, включително клиничен фенотип на системно възпаление, мултиорганна недостатъчност, хиперферитинемия. Тя се генерира от активирането на голямо количество бели кръвни клетки, включително В клетки, Т клетки, NK клетки, макрофаги, дендритни клетки, неутрофили, моноцити и резидентни тъканни клетки, като епителни и ендотелни клетки, които отделят големи количества на проинфламаторни цитокини. Няколко имунни пътища и проинфламаторни цитокини са индуцирани от SARS-CoV-2 инфекция, особено СС хемокинен лиганд (CCL) 2, (СХС хемокин) CXCL2, CCL8, CXCL1, IL33, CCL3L1 в BALF и CXCL10, тъканни инхибитори на металопротеинази (TIMP) 1, С5, IL18, амфирегулин, неурегулин1, IL10 в РВМС, показващи продължително възпаление и цитокинова буря при пациентите. В проучване в Ухан, Китай, 150 потвърдени случая на COVID-19 съобщават, че смъртността се дължи на вирусно хипер възпаление, което включва повишен феритин и IL-6.

Пациентите със сърдечно-съдови проблеми са изложени на по-висок риск от цитокинови бури. Цитокиновата буря започва с активирането на клетки, секретирани цитокини с вродени и адаптивни имунни механизми. Освен това при пациентите, които имат COVID-19 заедно с миокардно увреждане, съществуват клинични доказателства за по-висок процент на синдром на остър респираторен дистрес и по-често се нуждаят от асистирана вентилация от тези без миокардно увреждане. Увреждането на миокарда може да възникне чрез различни механизми, главно медирано чрез ACE2 и други механизми, включващи цитокинова буря, арбитраж сред подтипове Т хелперни клетки и тежката пневмония причиняваща хипоксия. Това води до исхемия на сърдечна тъкан, която увеличава вътреклетъчния калций, водещо до апоптоза на сърдечния миоцит.

Ендотелна дисфункция при COVID-19

Нараняването на ендотелни клетки играе жизненоважна роля в патогенезата на мултиорганната недостатъчност при COVID-19. Ендотелните клетки експресират ACE2 рецептори и попадането на вируса причинява клинични симптоми като високо кръвно налягане, бъбречни нарушения, мозъчно-съдови и неврологични нарушения. Ендотелните увреждания водят до прекомерно сърдечно-съдово увреждане и причиняват инфаркт при COVID-19. Увреждането на ендотелните клетки може да причини възпаление на кръвоносните съдове, което да доведе до разкъсване на плаката и инфаркт. Поради опустошителния имунно-възпалителен отговор и последвалата цитокинова буря, сърдечният статус се влошава чрез индуцирана от възпаление сърдечна недостатъчност. Факторите, стимулиращи ендотелната дисфункция, са несъответствия между образуването на реактивни кислородни видове и редуция на азотен оксид, ремоделиране на лявата камера, фиброза чрез диференциация на фибробласти в миофибробласти след секреция на моноцити на трансформиращ растежен фактор-бета (TGF β). При пациенти с COVID-19 със съпътстващи заболявания дисфункционалният ендотелен отговор на инфекцията може също да предизвика активиране на коагулационния път (пътища). Criel et al. (2020) и Vompard et al. (2020) съобщават за възможността за дълбока венозна тромбоза и остра белодробна емболия при пациенти с COVID-19. Тези данни обосновават и поддържат фундаментална ендотелна дисфункция, свързана с SARS-CoV-2, с повишен риск от венозна тромбоемболична болест, системен васкулит, апоптоза на ендотелните клетки и възпаление в различни органи.

Сърдечно-съдови манифестации и клиничен ход на инфекция COVID-19

Инфекцията с COVID-19 има сравними сърдечни прояви. Аутопсиите на пациенти с COVID-19 инфекция разкриват инфилтрация на миокарда от интерстициални мононуклеарни възпалителни клетки. Коронавирусната инфекция е свързана с повишени нива на сърдечни биомаркери поради увреждане на миокарда, следствие от развитието на миокардит или исхемия. В проучване на Shietal от 416 пациенти, 57 са починали, а сърдечно увреждане са имали 19,7%. Починалите пациенти (10,6%) са имали исхемична болест на сърцето, 4,1% са имали сърдечна недостатъчност, 5,3% мозъчно-съдова болест.

COVID-19 и сърдечно-съдовата система

Доказано е, че SARS-CoV-2 взаимодейства с ACE2 и навлиза в клетките на гостоприемника, особено в кардиомиоцити и алвеоларните епителни клетки. ACE2 има широк модел на експресия в човешкото тяло с мощна експресия, наблюдавана в сърцето, белите дробове, стомашно-чревната система и бъбреците. Освен това ACE2 играе съществена роля в неврохуморалната регулация на сърдечно-съдовата система. Свързването на SARS-CoV-2 с ACE2 причинява дисфункция на миокардният контрактилитет и белите дробове чрез редуване в ACE2 сигнални пътища. ACE2 защитава сърцето срещу активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, тъй като превръща ангиотензин II. Попадането на вируса повишава нивата на ангиотензин II, което води до повишено сърдечно увреждане. Инфекцията засяга сърдечно значими биохимични пътища като ACE2 сигналния път, целостта на сърдечния мускул, пътищата на фибриногена, редокс хомеостазата и предизвиква прекъсване на плаката, свързана със стента (при наличие на такива), влошава миокардната дисфункция.

Lipru et al. (2020) сочи, че хипертонията може да бъде свързана с до 2,5 пъти по-значителен риск от летален COVID-19, особено при възрастни индивиди. При заболяване на COVID-19, чрез ACE2 рецепторите, вирусът попада в белия дроб и пациентите с хипертония имат по-лоши резултати от тези с друго основно заболяване. При пациенти с COVID-19 често се открива хипертония и други форми на ССЗ, а за лечение често се използват ACE инхибитори и блокери на ангиотензиновите рецептори (ARB), което води до повишено регулиране на ACE2. Има хипотези, че ACE2-стимулиращите лекарства, използвани за лечение на хипертония, могат да увеличат риска от развитие на летален COVID-19.

При пациенти с COVID-19 сърдечните увреждания възникват по много начини. Инфекцията, възпалението и температурата правят кръвта по-податлива на съсирване и пречат на способността на организма да разтваря съсиреците. При някои пациенти, дори ако техните артерии нямат мастни, калцирани ограничаващи потока блокажи, те могат да претърпят увреждане на сърцето, което имитира миокарден инфаркт. Това може да се случи, когато сърдечният мускул е лишен от кислород, а хипоксемията е един от клиничните симптоми на COVID-19. Ако белите дробове са възпалени, се повлиява газовата обмяна, което може допълнително да намали снабдяването с кислород в сърдечния мускул. Тъй като този вирус засяга пряко сърцето, пациентите с COVID-19 показват възпаление на сърдечния мускул, а от там нарушение в МОС, ритъмно-проводни нарушения и др.

Повишеният тропонин е важен прогностичен маркер при COVID-19, дори при тези без сърдечно съдови заболявания. Най-висока е смъртността при тези със ССЗ и повишени тропонини, следвани от тези с повишени тропонини, но без ССЗ. Тези със ССЗ, но без повишени тропонини, имат по-ниска смъртност. Най-ниската смъртност е при тези, които нямат нито ССЗ, нито повишени тропонини. Guo et al. (2020) и Shi et al. (2020) представят доклад за кохортно проучване на 416 хоспитализирани пациенти с COVID-19, които са имали доказателства за миокардно увреждане, проявяващо се с повишаване на нивата на високочувствителен тропонин I (TnI). Значително по-висока смъртност в болницата (42 от 82 [51,2%]) се наблюдава при пациенти с повишени нива на TnI в сравнение с тези без повишена TnI (15 от 335 [4,5%]).

Диагностика на сърдечно-съдови заболявания при пациенти с COVID-19

Клинично се представя с болка в гърдите, диспнея, кашлица, остър респираторен дисстрес синдром.

Симптомът на гръдна болка или стягане е често срещан при пациенти с активна инфекция на COVID-19. Обикновено е слабо локализиран и може да бъде свързан с задух поради основната пневмония. Свързаната дълбока хипоксемия заедно с тахикардия може да доведе до гръдна болка и електрокардиографски промени, предполагащи миокардна исхемия.

Диспнеята и кашлицата са едни от основните симптоми на Ковид-инфекцията.

Изследванията, доказващи сърдечно увреждане включват електрокардиограма, биомаркери, ехокардиография, компютърна томография, сърдечен магнитен резонанс, физически тестове.

Последствия

Американският колеж по кардиология (ACC) изброява следните кардиологични последици от китайските доклади за случаи на COVID в края на февруари 2020 г. Оттогава всички тези точки са потвърдени в американски и европейски доклади:

- Пациентите с придружаващи заболявания са изложени на по-висок риск от усложнения или смъртност от COVID-19 и до 50% от хоспитализираните пациенти имат хронично медицинско заболяване.

- 40% от пациентите с COVID-19 имат сърдечно-съдови или мозъчно-съдови заболявания.

- 16,7% от пациентите са развили аритмия.

- 7,2% са развили остро сърдечно увреждане.

- 8,7% на сто от пациентите са развили шок; 3.6% са развили остра бъбречна травма.

- Честотата на усложнения е била универсално по-висока за пациентите на интензивното отделение.

- Някои пациенти с COVID-19 развиват миокардит.

- Коефициентите на фаталност за коморбидни пациенти са по-високи от средното население.

- Рак: 5,6%

- Хипертония: 6%

- Хронично респираторно заболяване: 6,3%

- Диабет: 7,3%

- Сърдечно-съдови заболявания: 10,5%

Заклучение

Нарастващата заболяемост от Covid-19 при пациенти с придружаващи сърдечно-съдови заболявания изисква възникващо проследяване клиничния ход на протичане на заболяването. Трябва да се обърща по-голямо внимание на сърдечно-съдовите увреждания, свързани с вирусната инфекция. Своевременното установяване на Covid-19, добрият мониторинг както на основното, така и на придружаващите заболявания биха довели до понижаване на сърдечно-съдовите увреждания и значително по-висок процент от оздравели пациенти.

Източници:

1. Matsushita K, Marchandot B, Jesel L, Ohlmann P, Morel O. Impact of COVID-19 on the Cardiovascular System: A Review. *J Clin Med.* 2020;9(5):1407. Published 2020 May 9. doi:10.3390/jcm9051407
2. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1666-1687. doi:10.1093/cvr/cvaa106
3. Soumya, R.S., Unni, T.G. & Raghu, K.G. Impact of COVID-19 on the Cardiovascular System: A Review of Available Reports. *Cardiovasc Drugs Ther* (2020). <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07073-y>
4. <https://www.dicardiology.com/article/cardiovascular-impact-covid-19>
5. <https://healthmanagement.org/c/icu/issuearticle/covid-19-and-the-potential-effects-on-the-cardiovascular-system>
6. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>