

Серцево-судинні захворювання і COVID-19: механізми ураження та клінічні особливості

На сьогодні пандемія COVID-19 вразила понад 214 млн людей і стала причиною більш як 4,4 млн смертей із грудня 2019 р. Спочатку вважалося, що це гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), але згодом стало зрозуміло, що COVID-19 – системне захворювання. Хвороба характеризується цитокиновим штормом, що веде до ендотеліального запалення/дисфункції, тромбозу мікро- та макросудин і може спричинити пошкодження інших органів, окрім легень. Робоча група з коронарної патофізіології та мікроциркуляції, робоча група із тромбозу Європейського товариства кардіологів (ESC), Асоціація невідкладної кардіологічної допомоги (ACVC) у співпраці з Європейською асоціацією ритму серця (EHRA) 2021 р. розробили консенсусний документ, в якому були проаналізовані дані щодо механізмів ураження серцево-судинної системи у пацієнтів із COVID-19, а також їх клінічні особливості. Пропонуємо до вашої уваги огляд основних положень цього матеріалу.

За даними останніх досліджень, складається бентежне уявлення про ризик серйозних ускладнень у літніх пацієнтів та осіб із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) або тих, хто знаходиться у групі підвищеного серцево-судинного ризику. Крім того, було виявлено, що певні біологічні зміни, викликані COVID-19 у всіх органах, є довготривалими. Поки ще не уточнені, ці зміни називають післягострими наслідками інфекції SARS-CoV-2, або тривалим COVID.

ССЗ залишаються основними причинами захворюваності та смертності у всьому світі та щорічно викликають до 17,8 млн смертей. Неможливо передбачити вплив післягострого періоду COVID-19 на майбутні серцево-судинні результати.

ФАКТОРИ РИЗИКУ ССЗ ТА ЛЕТАЛЬНИХ ВИПАДКІВ НА ТЛІ COVID-19

У низці досліджень продемонстровано, що найбільш значущі кардіометаболічні фактори ризику, асоційовані з COVID-19, це:

- артеріальна гіпертензія (АГ);
- цукровий діабет (ЦД);
- ожиріння;
- куріння.

Порівняльний аналіз даних більш ніж 900 тис. пацієнтів із COVID-19 у США показав, що майже 30% госпіталізацій були пов'язані з ожирінням, 26% – АГ, 21% – ЦД і 12% – серцевою недостатністю (СН).

На АГ у світі страждає 1,13 млрд осіб, найбільша частка – віком ≥ 60 років. Метааналіз даних пацієнтів із перенесеним COVID-19 продемонстрував, що наявність АГ асоційована із майже 2,5-кратним підвищенням ризику тяжкості перебігу захворювання та госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (ВІТ). Разом із тим, у дослідженнях OpenSafely у Великій Британії, де взяли участь понад 17 млн пацієнтів, науковці кількісно оцінювали широкий спектр клінічних факторів ризику смерті від COVID-19. За отриманими результатами, не було виявлено жодних зв'язків між ізольованою АГ (що визначається як зареєстрований діагноз або артеріальний тиск $\geq 140/90$ мм рт. ст. при останньому вимірюванні) та смертністю від COVID-19. На противагу, вік, ЦД, ожиріння, злоякісні новоутворення, неврологічні та аутоімунні захворювання в анамнезі корелювали з підвищеною імовірністю летальних випадків.

Поширеність ЦД 2-го типу в світі становить 9,3% (463 млн осіб). Попередні дані повідомляють про вищу поширеність ЦД тяжкої форми порівняно з легким та помірним ступенем хвороби (16,2 vs 5,7% відповідно). Рівень летальності при COVID-19 вищий серед пацієнтів із ЦД, ніж у таких без супутнього ЦД (7,3 vs 2,3%). Дослідження OpenSafely продемонструвало лінійну залежність між вмістом глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) ≥ 58 ммоль/моль ($\geq 7,5\%$) та підвищеним ризиком смерті. Цікаво, що за даними OpenSafely було виявлено більшу ймовірність летальних випадків у молодих осіб із ЦД, ніж літніх хворих на ЦД. Вчені висунули гіпотезу, що біологічний вік молодшої особи із ЦД відповідає хронологічному віку літнього пацієнта без ЦД.

Наступним фактором, що призводить до розвитку ССЗ і смертності, є ожиріння. Епідеміологічні дані демонструють залежність між індексом маси тіла (ІМТ), тяжкістю перебігу COVID-19 і смертністю – ризик нижчий при значеннях ІМТ, близьких до нормальних. У пацієнтів віком до 60 років з ІМТ 30-34 кг/м² імовірність госпіталізації у ВІТ збільшується вдвічі, ніж при ІМТ <30 кг/м². Водночас в осіб з ІМТ ≥ 35 ризик зростає у 3,6 раза. Аналогічно, при ІМТ >35 кг/м² ризик необхідності інвазивної механічної вентиляції підвищується у сім разів. Таким чином, взаємозв'язок між ожирінням і тяжкістю перебігу COVID-19 може погіршити ситуацію і для пацієнтів більш молодих вікових груп.

Куріння залишається одним із основних факторів ризику ранньої смерті та незалежним чинником ризику розвитку ССЗ і патологій дихальних шляхів, погіршення стану імунної системи та, як наслідок, збільшення захворюваності на інфекційні хвороби. Дані низки ранніх обсерваційних досліджень продемонстрували зворотну залежність між курінням і тяжкою формою COVID-19. Водночас серед курців спостерігається підвищення у 1,79 раза лікарняної смертності порівняно із пацієнтами, які курили раніше або ніколи не мали цієї згубної звички. Дані також можуть бути екстрапольовані для користувачів вейпів, електронних сигарет або IQOS.

ЯКІ МЕХАНІЗМИ ЗВ'ЯЗКУ COVID-19 І ССЗ?

Протромботичний і прокоагулянтний вплив COVID-19 відіграє вирішальну роль у клінічних результатах захворювання. Вірусна інфекція уражає ендотеліальні клітини, які відповідають на ушкодження активацією системи коагуляції. Своєю чергою внаслідок дисфункції ендотеліальних клітин відбуваються:

- підвищення експресії тканинного фактора;
- вивільнення фактора Віллебранда;
- посилення поверхневої експресії молекул адгезії лейкоцитів класу селектин, таких як Р-селектин і Е-селектин;
- утворення тромбу із залученням лейкоцитів.

Вірус взаємодіє з ендотеліальним рецептором ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу (АПФ2) і, як наслідок, знижує конверсію ангіотензину II в ангіотензин 1-7. Ангіотензин II викликає не тільки утворення тромбу, але й вироблення інгібітора активатора плазміногену 1-го типу, перешкоджаючи фібринолізу і розчиненню тромбу.

У низці клінічних досліджень вдалося істотно прояснити протромботичний стан при COVID-19. Було визначено значно підвищені маркери активації ендотелію/тромбоцитів та наявність прозапальних цитокінів у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19. Крім того, цитокіновий шторм викликає порушення коагуляції, що призводить до підвищення активності фактора згортання VIII, утворення тромбіну та, як наслідок, рівня D-димеру, що також асоційовано зі зменшенням кількості тромбоцитів. Тромбоцитопенія, яка є вторинною причиною надмірного споживання тромбоцитів у пошкодженій тканині або наслідком імунноопосередкованого пошкодження гемопоетичних стовбурових клітин, була пов'язана із 3-кратним підвищеним ризиком тяжкого перебігу COVID-19.

На додачу, дані свідчать про те, що АПФ2 активно експресується у серцевих періцитах, що при впливі COVID-19 може привести до дестабілізації. У гістопатологічних зразках пацієнтів із COVID-19 спостерігалася наявність вірусних часток усередині ендотеліальних клітин, із накопиченням запальних та ознаками загибелі ендотеліальних і запальних клітин.

Важливо відзначити, що ендотеліт розвивається у багатьох судинних руслах, що спричиняє розвиток глобальної мікроциркуляторної дисфункції.

УРАЖЕННЯ МІОКАРДА І COVID-19

Згідно з четвертим універсальним визначенням інфаркту міокарда (ІМ), пошкодження міокарда (гостре або хронічне) відбувається за принаймні одного значення серцевого тропоніну >99-го перцентиля. За новими даними, ураження міокарда часто зустрічається серед пацієнтів із COVID-19. Однак досі існує плутанина щодо патофізіологічних процесів, що лежать в основі цього ушкодження. Розглянемо кілька ключових моментів, які стосуються пошкодження міокарда і COVID-19.

Механізм підвищення тропоніну, ймовірно, багатофакторний та включає кардіоміопатію, пов'язану із сепсисом, як відповідь на системне гіперінтенсивне запалення. Кардіоміопатія є наслідком коронарних тромботичних подій і розривів бляшок, мікросудинного пошкодження, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та тромбозу, реакцією на гіпоксію, пов'язану із ГРДС, і пряму вірусну кардіотоксичність.

Чи є гіперкоагуляційний стан і системне запалення, що спостерігаються при COVID-19, унікальними – слід вивчати докладніше. Адже отримані дані не можуть відобразити реальні масштаби проблеми. Причинами можуть бути:

1. Зниження рівня звернень по медичну допомогу безсимптомних або підозрюваних пацієнтів із COVID-19 та, як наслідок, збільшення позалікарняних зупинок серця і раптової смерті, що могли бути вторинними відносно ІМ.

2. Ускладнена диференціальна діагностика, оскільки нелокалізований біль у грудях буває симптомом гострого COVID-19, що лежить в основі гіпоксемії та наступної тахікардії, які також можуть викликати електрокардіографічні зміни.

Після ретельної оцінки та розуміння клінічного контексту, у якому були отримані результати вимірювання тропоніну, пацієнти з підвищенням показників мають бути класифіковані як такі, що мають I чи II тип гострого ІМ або III тип гострого неішемічного пошкодження міокарда.

Як зазначено вище, масивна системна запальна реакція, пов'язана із COVID-19, може призвести до підвищеної схильності до руйнування бляшок і утворення тромбів, що спричиняє розвиток ІМ I типу. Гістопатологічне дослідження зразків автопсії показало, що у пацієнтів, які помирають від гострих системних інфекцій, спостерігається вищий вміст макрофагів і Т-клітин у коронарному адвентиції та періадвентиціальній жировій клітковині. Це дозволяє встановити зв'язок між гострими системними інфекціями і локальним збільшенням кількості запальних клітин у коронарних артеріях. Окрім того, запальні клітини можуть призводити до нестабільності бляшки шляхом експресії активних молекул, як-то цитокіни, протеази, фактори коагуляції, кисневі радикали і вазоактивні молекули.

У дослідженнях виявлено, що пацієнти із COVID-19 часто мають хронічні ССЗ, такі як АГ, кардіоміопатія, ішемічна хвороба серця (ІХС) або СН. Усі ці стани можуть бути поясненням хронічного стабільного підвищення тропоніну >99-го перцентиля при ІМ II типу через низку причин. По-перше, системне запалення асоційоване з виразними гемодинамічними змінами, зокрема опосередкованою симпатичною активацією тахікардією, що призводить до збільшення потреби міокарда у кисні. По-друге, пряма дія патогенів та їх непрямий вплив через запальні цитокіни і хемокіни спричиняють утворення реактивних видів кисню, пов'язаних із мітохондріальною дисфункцією. Це зумовлює підвищення утилізації кисню мітохондріями та, отже, збільшення потреби міокарда в кисні.

Крім того, гострі респіраторні інфекції здатні викликати ГРДС, який може призвести до гіпоксії та подальшого зниження вмісту кисню в артеріях, тим самим потенційно ще більше обмежуючи доставку кисню до клітин міокарда. Інтенсивне вивільнення цитокінів і хемокінів може спричинити не тільки запалення судин, але й аномальну регуляцію їх тону, що провокує розвиток коронарних кровотеч, зниження судинного тону і коронарного вазоспазму.

Ці процеси, своєю чергою, здатні викликати порушення серцевої перфузії та навіть інфаркт. Підвищені кардіометаболічні потреби у таких пацієнтів як відповідь на системну інфекцією або сепсис у поєднанні з гіпоксією внаслідок ГРДС можуть порушувати співвідношення потреби міокарда в кисні та призводити до додаткового пошкодження міокарда. Невідповідність такого попиту і пропозиції кисню в міокарді може викликати кардіогенний шок.

Також з'являються повідомлення про те, що гостре неішемічне пошкодження міокарда (III тип), ймовірно, є основною причиною підвищення рівня тропоніну. Первинні некардіальні стани, такі як тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), критичний стан і сепсис, можливо, також викликають міокардит/міоперикардит та є причинами гострого неішемічного ураження міокарда. Пригнічення функції міокарда здатне призвести до підвищення діастолічного тиску наповнення лівого шлуночка, а в поєднанні з системною вазодилатацією – до зниження діастолічного артеріального тиску, тим самим ще більше знижуючи ефективний тиск у коронарних судинах. Ці гемодинамічні зміни особливо впливають на субендокардіальні шари лівого шлуночка, які найбільшою мірою залежать від перфузії під час діастолі, а отже, найуразливіші до ішемії.

Ще одна причина гострого неішемічного пошкодження міокарда – це ТЕЛА. У дослідженні за участю 184 пацієнтів ВІТ із COVID-19-асоційованою пневмонією ТЕЛА була найчастішим тромботичним ускладненням (81%).

Іншим потенційним механізмом, що призводить до гострого неішемічного пошкодження міокарда, є пряме ураження через рецептори АПФ2, які наявні в міокарді та є функціональними рецепторами для COVID-19. У хворих на СН має місце збільшення експресії АПФ2, що може пояснити підвищений ризик ураження міокарда.

На сьогодні опубліковано декілька випадків міокардиту, пов'язаного із COVID-19, з різними клінічними проявами. Пацієнти з підвищеною імунною відповіддю можуть мати маніфестний гострий міокардит із глибоким пошкодженням міокарда або кардіогенним шоком. Однак варто пам'ятати, що наявні дані більше відповідають клінічній підозрі на міокардит. Молекулярний аналіз показав відсутність геному SARS-CoV-2 у міокарді пацієнта з діагнозом COVID-19. Ендоміокардіальний, біопсійно доведений, лімфоцитарний міокардит вказує на те, що виявлення SARS-CoV-2 у дихальних шляхах є недостатнім для доказу того, що міокардит викликаний інфікуванням COVID-19. Відповідно до поточних рекомендацій ESC, діагноз вірусного міокардиту має бути діагнозом виключення.

На додаток, нещодавно були зареєстровані випадки міокардиту на тлі імунізації вакциною проти COVID-19 на основі мРНК, особливо у молодих чоловіків (середній вік – 25 років). За даними Міністерства охорони здоров'я Ізраїлю, приблизний рівень захворюваності становив 24 випадки на 1 млн після введення другої дози. Проте справжня частота цього небажаного явища невідома. З огляду на ризики, занепокоєння із приводу рідкісних побічних явищ після імунізації не повинні підірвати впевненість у користі вакцинації.

ТРОМБОЕМБОЛІЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ COVID-19

Порушення коагуляції є визнаною ознакою тяжкої інфекції COVID-19. Як було зазначено, запалення, активація ендотелію, підвищена реактивність тромбоцитів, зміни факторів згортання і стаз спричиняють артеріальний та венозний тромбоз. В умовах COVID-19 у кількох дослідженнях було показано, що стан гіперзапалення може призвести до легеневого мікротромбозу й легеневої внутрішньосудинної коагулопатії.

Як відомо, всі госпіталізовані пацієнти схильні до ризику розвитку венозної тромбоемболії, тоді як особи із ГРДС, тяжким сепсисом і ті, що перебувають у ВІТ, – до набагато вищого ризику. Це зумовлено низкою факторів, як-то:

- специфічні для хворого чинники (вік, ожиріння, супутня дихальна недостатність або СН);
- фактори, пов'язані з ВІТ (серед яких седація, іммобілізація, вазопресори, центральні венозні катетери).

Коагулопатія відображає тяжкий перебіг захворювання і несприятливий прогноз – дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові відзначене у 71% суб'єктів, які померли від COVID-19.

Крім того, в осіб з ураженням міокарда спостерігається підвищений рівень D-димеру, фібриногену і низький – антитромбіну, протромбінового часу й активованого часткового тромбoplastинового часу порівняно із пацієнтами, які не мають ССЗ.

Згідно з результатами останніх метааналізів, загальна частота тромбозу, пов'язаного із COVID-19, у госпіталізованих пацієнтів становить 15-21%. Цей показник у чотири рази вищий серед тяжкохворих, що поступили у ВІТ. Окрім того, зафіксовано серію випадків, де у 20 осіб із COVID-19 розвинулася гостра ішемія кінцівок протягом трьох місяців.

Щоб пом'якшити протромботичний стан, асоційований із COVID-19, у поточному консенсусному документі йдеться про доцільність стандартної тромбoproфілактики з використанням низькомолекулярного (НМГ) чи нефракціонованого гепарину (НФГ) замість пероральних антикоагулянтів у всіх госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 протягом гострого періоду. Фібринолітична терапія із застосуванням тканинного активатора плазміногену при рефрактерному гострому ушкодженні легень і ГРДС асоційована з поліпшенням оксигенації, вентиляції та гемодинамічного статусу.

ГОСТРА СН І COVID-19

Зростає кількість досліджень, що вказують на наявність СН у пацієнтів із COVID-19 навіть без фонового ССЗ. Серед госпіталізованих хворих частота розвитку гострої СН варіювала від 23 до 33%. Як згадувалося раніше, гостра СН може бути зумовлена негативною інотропною дією цитокінів та прозапального АПФ / ангіотензину II або пошкодженням міокарда. Однак в умовах COVID-19 правий шлуночок (ПШ) піддається вищому ризику розвитку недостатності через його фізіологічний зв'язок із легеневим кровообігом. Дисфункція і недостатність ПШ спричиняють швидке погіршення гемодинаміки, аритмії та раптової смерті.

У міру розвитку пандемії, за даними ехокардіографічних досліджень було показано, що у пацієнтів із COVID-19 спостерігалися:

- розширення ПШ (12-15%);
- дисфункція ПШ (16-35%);
- підвищений систолічний тиск у легеневій артерії, навіть за відсутності кардіоміопатії.

Крім того, багато тяжкохворих на COVID-19 потребують вентиляції під позитивним тиском, що своєю чергою впливає на перед-, післянавантаження, комплаєнс шлуночків і може ще більшою мірою призводити до розвитку недостатності ПШ.

АРИТМІЇ ТА COVID-19

Аритмії є поширеним ускладненням в осіб із COVID-19. У нещодавньому міжнародному дослідженні, яке включало понад 4500 пацієнтів, аритмії зустрічалися у 18% випадків, причому фібриляція/тріпотіння передсердь були найчастішим порушенням серцевого ритму при COVID-19. Небезпечні для життя аритмії (шлуночкова тахікардія / фібриляція шлуночків) можуть виникати у 4-6% госпіталізованих хворих на COVID-19, зокрема частіше – у разі підвищеного рівня серцевого тропоніну. Таким чином, діагностичне обстеження пацієнта завжди має передбачати моніторинг серцевого ритму.

На даний час точна природа аритмії невідома. Існує кілька механізмів:

- наявність у пацієнта попередніх проаритмічних станів (як-то структурні захворювання серця, порушення іонних каналів);
- прямий кардіотропний ефект вірусу SARS-CoV-2;
- циркуляція цитокінів, що також можуть викликати порушення серцевого ритму.

Крім того, тахікардія, що пов'язана із запаленням або в результаті підвищеної симпатичної активації β -адренергічних рецепторів, може спричинити виникнення небезпечних для життя аритмій, особливо у пацієнтів із супутніми ССЗ. Електролітні порушення внаслідок швидкого погіршення функції нирок також інколи відіграють роль потенційних провокувальних чинників і мають ретельно контролюватися.

Зупинка серця – як у лікарні, так і поза нею, часто зустрічається у тяжкохворих на COVID-19 і асоційована із негативним прогнозом для виживання, особливо серед пацієнтів ≥ 80 років.

Приміром, в Ухані (Китай) були отримані неоптимістичні дані: тільки 4 із 136 осіб із зупинкою серця у стаціонарі вижили протягом 30 днів, і лише в одного був сприятливий неврологічний результат, незважаючи на те, що 93% пацієнтів перебували під наглядом, а у 89% реанімацію було розпочато менш ніж через 1 хв. За результатами дослідження, проведеного у Швеції, особи із COVID-19 мали 3,4-кратний підвищений ризик смертності впродовж наступних 30 днів після гострої коронарної події порівняно з неінфікованими пацієнтами. Слід зазначити, що це дослідження підкреслює необхідність моніторингу ритму, який потенційно може врятувати життя хворого. Дихальна недостатність і протромботичні події, ймовірно, вносять основний вклад у патогенез зупинки серця в цій клінічній ситуації. Хоча немає прямих доказів того, що SARS-CoV-2 безпосередньо викликає зупинку серця, цитокіновий шторм може спричинити мультиорганну дисфункцію і зупинку серця.

COVID-19 І СТАТЕВИЙ ДИМОРФІЗМ

Все більше даних у США і західноєвропейських країнах документально підтверджують підвищену сприйнятливість до інфекції SARS-COV-2 серед жінок порівняно з чоловіками у віці до 50 років. Натомість чоловіків різного віку на 20% частіше за жінок госпіталізують із COVID-19; також рівень потреби в інтенсивній терапії у них вищий, як і ризик смертності (в 1,74 раза) порівняно з жінками.

Ймовірне пояснення цих даних полягає в тому, що супутні захворювання та фактори ризику, як-от АГ, ССЗ, хронічні патології легень і тютюнокуріння, частіше зустрічаються у чоловіків, аніж жінок. Загалом вплив біологічної статі на розвиток хвороби вивчений недостатньо, але необхідно заповнювати ці прогалини у знаннях, адже вони можуть призвести до втрачених можливостей для кращого реагування системи охорони здоров'я на пандемію COVID-19.

ТЕРАПІЯ І КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

Гостра необхідність в ефективному лікуванні привела до впровадження терапії, яка не має вагомих наукових доказів. Існує багато клінічних досліджень, у яких вивчають лікування та профілактичні заходи щодо COVID-19. Підсумуємо найважливіші з них.

Ремдесивір. За результатами випробування адаптивного лікування COVID-19, Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) затвердило умовний дозвіл на застосування ремдесивіру для терапії COVID-19 у дорослих із пневмонією, яким потрібен додатковий кисень. Було продемонстровано переконливі докази про коротший час до видужання у групі ремдесивіру порівняно із плацебо (10 *vs* 5 днів). Однак у листопаді 2020 р. ВООЗ оприлюднила положення проти застосування ремдесивіру в госпіталізованих пацієнтів незалежно від тяжкості захворювання, оскільки наразі немає доказів того, що даний препарат покращує виживання та інші клінічні наслідки у цих хворих. Проміжні результати дослідження Solidarity, яке провело ВООЗ, свідчать про те, що ремдесивір має незначний вплив або взагалі не впливає на смертність в осіб, госпіталізованих із COVID-19.

Дексаметазон. Багатоцентрове рандомізоване відкрите дослідження терапії COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів показало, що у хворих, рандомізованих для приймання дексаметазону, смертність була нижчою порівняно з тими, хто отримував стандартне лікування. Проте у підгрупі учасників, які не потребували додаткового кисню під час терапії, жодної користі від застосування дексаметазону не спостерігалось. Таким чином, згідно з ВООЗ, для госпіталізованих пацієнтів із тяжким або критичним COVID-19 рекомендовано дексаметазон + ремдесивір або тільки дексаметазон. Якщо дексаметазон недоступний, можна використовувати альтернативні глюкокортикостероїди, такі як преднізолон, метилпреднізолон або гідрокортизон.

Інгаляційні кортикостероїди. Нещодавнє відкрите рандомізоване контрольоване випробування ефективності інгаляційних кортикостероїдів при COVID-19 показало, що раннє введення інгаляційного будесоніду порівняно зі звичайною терапією зменшувало ймовірність потреби у наданні невідкладної медичної допомоги та скорочувало час на одужання у дорослих амбулаторних хворих із легким перебігом COVID-19.

Однак даних дослідження недостатньо, і вони не можуть виключити можливість шкоди від застосування інгаляційних кортикостероїдів, таких як будесонід або циклезонід, в амбулаторних пацієнтів із легкою формою COVID-19, які мають нормальний рівень SpO₂. Тому ЕМА не рекомендує застосування інгаляційних кортикостероїдів у цій популяції.

Інші засоби. На ранній стадії пандемії широко використовували гідроксихлорохін та хлорохін. Невеликі ранні випробування, в яких оцінювали ефективність гідроксихлорохіну, не продемонстрували клінічних переваг. Наступне велике багатоцентрове дослідження показало, що смертність впродовж 28 днів серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 у групі лікування гідроксихлорохіном була навіть вищою, ніж при звичайному догляді (62,9 vs 59,6%). Крім того, комбіноване застосування гідроксихлорохіну та азитроміцину може подовжити інтервал QT, що призводить до зростання ризику раптової смерті й інших несприятливих подій.

Після огляду нових даних випробування RECOVERY також не було виявлено сприятливого впливу лопінавіру/ритонавіру на 28-денну смертність у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 порівняно зі стандартним лікуванням. Було зроблено висновок, що ремдесивір, гідроксихлорохін, лопінавір та інтерферон чинили незначний ефект або взагалі не впливали на летальність від COVID-19, ініціювання вентиляції легень чи тривалість перебування у стаціонарі.

Імуномодулювальна терапія. Інтенсивна гіперзапальна реакція у відповідь на вірусну інфекцію викликала потребу в ліках, здатних модулювати імунну відповідь, включно з інгібіторами інтерлейкіну (ІЛ)-1 (анакінра) або ІЛ-6 (сарілумаб, силтуксимаб, тоцилізумаб). Останні випробування цих імуномодулювальних методів лікування показали суперечливі результати. Використання тоцилізумабу часто асоціювалося з поліпшенням результатів і зниженням смертності, тоді як доказів ефективності анакінри, силтуксимабу чи сарілумабу при COVID-19 на даний час недостатньо.

Нейтралізуювальні моноклональні антитіла. Дані з приводу того, що стійка реплікація SARS-CoV-2 віщує тяжкість перебігу COVID-19, привели до розробки методів терапії з метою запобігання прогресуванню COVID-19 від початку інфікування. У трьох випробуваннях раннє лікування нейтралізуювальними моноклональними антитілами (mAb) REGN-COV2 (комбінацією казіривімабу та імдевімабу) або поєднане застосування бамланівімабу та етесевімабу значно знижували вірусне навантаження SARS-CoV-2 і пов'язані з цим госпіталізацію/смертність порівняно із плацебо в амбулаторних пацієнтів із нещодавно діагностованим COVID-19 без потреби у додатковому кисні. ЕМА видала умовний дозвіл на застосування, а Управління з контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) ухвалило ці нейтралізуювальні mAb із дозволом на екстрене використання в осіб із COVID-19 легкої та середньої тяжкості у віці від 12 років, які не потребують додаткового кисню і мають високий ризик прогресування захворювання до тяжкого перебігу.

Дана група препаратів має потенціал для застосування як із метою профілактики, так і для лікування інфекції, оскільки блокує вірусне прикріплення та проникнення у клітини людини, нейтралізуючи вірус. Бамланівімаб/етесевімаб та казіривімаб/імдевімаб є рекомбінантними нейтралізуювальними моноклональними антитілами людського IgG1.

НАСЛІДКИ COVID-19

Значна частка пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, не одужують повністю протягом місяців після виписки з лікарні і продовжують відчувати виснажливі симптоми. Цей стан часто називають тривалим COVID, або післягострим синдромом COVID-19. Він може зберігатися за відсутності вірусу й відрізняється за формою та тяжкістю.

Останні дані показали, що понад 13% інфікованих людей повідомляють про симптоми гострого COVID-19, які зберігаються протягом чотирьох тижнів, 4,5% – восьми тижнів і 2,3% – 12 тижнів. Ці наслідки викликають серйозне занепокоєння, оскільки потенційно впливають на мільйони людей у всьому світі, збільшення витрат на охорону здоров'я та зростання інвалідності.

У межах досліджень із цього питання було запропоновано включити дві категорії для визначення синдрому:

1. Підгострий, або постійний симптоматичний COVID-19, який включає ознаки та симптоми, що тривають від 4 до 12 тижнів, окрім гострої інфекції, пов'язаної з COVID-19.

2. Хронічний, або пост-COVID-19-синдром, який включає ознаки та симптоми, що зберігаються або наявні після 12 тижнів від початку гострого COVID-19 і не асоційовані з альтернативними діагнозами.

Серед найпоширеніших симптомів, про які повідомляли пацієнти, були втома / м'язова слабкість (50-63%), кашель (15%), задишка, зокрема при навантаженні (23-43%), артралгії (27%), біль у грудях (22%), постійне серцебиття / аритмія (5%), втрата пам'яті (34%), тривога/депресія (23%), труднощі з концентрацією уваги (28%) та порушення сну (26-31%). Дані двох великих когортних досліджень показали, що у 14-30% осіб із COVID-19 розвинулися клінічні наслідки, які потребували медичної допомоги або госпіталізації протягом чотирьох місяців після гострої фази захворювання.

Точна причина післягострого COVID-19 наразі невідома, і потрібно докласти значних зусиль, щоб розкрити ці патогенетичні механізми.

Слід зазначити, що між COVID-19 і ССЗ існує двосторонній зв'язок. Пацієнти із ССЗ мають підвищений ризик тяжкого COVID-19 та смерті. З іншого боку, набряк міокарда, фіброз та пов'язані з ним ускладнення спостерігаються у пацієнтів, які одужують після COVID-19. Дані досліджень свідчать про те, що ураження серця наявні приблизно у 80% хворих, та тривале запалення міокарда зберігається у 60% випадків із середнім інтервалом часу 71 день після діагнозу COVID-19, навіть у безсимптомних пацієнтів.

В одному дослідженні 45-денний кумулятивний ризик венозної тромбоемболії після виписки становив 0,2%. В іншій когорті повідомлялося, що показник цього клінічного стану після виписки був 4,8 на 1000 і несуттєво відрізнявся від венозної тромбоемболії, пов'язаної з іншими гострими захворюваннями. Сукупна частота тромбозів (як-то ТЕЛА, внутрішньосерцевий тромб та ішемічний інсульт) протягом 30 днів склала 2,5%. Ризик розвитку тромботичних подій у пост-COVID-19-періоді може корелювати із тривалістю і тяжкістю гіперзапалення. На жаль, брак даних щодо тривалості гіперзапального стану після гострої фази не дозволяє відповісти на запитання, чи необхідна довгострокова тромбопрофілактика.

Незважаючи на масив даних, що з'являються щодня, SARS-CoV-2 залишається інфекцією з невизначеними епідеміологією та патофізіологією процесу захворювання. У міру вивчення хвороби зростає розуміння, що COVID-19 – це макро- та мікросудинна хвороба, і серцево-судинна система виступає однією з мішеней ураження.

Підготувала Ольга Загора

*Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.escardio.org*