

ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВАТА НА ОКС В COVID-19 ПАНДЕМИЯ

РИСК, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ОКС



г-р Емил Попов,
г-р Йоана
Младенова,
проф. г-р Сн.
Тишева

МУ-Плевен

В края на ноември 2019 г. в град Ухан, Централен Китай, е идентифициран вирус от групата на коронавирусите, наречен SARS-CoV-2. Прави впечатление, че без ясни причини хората развиват пневмония, която не се повлиява от известните до момента методи за лечение. Съществуват доказателства за предаването на вируса от човек на човек, като най-бързо той се разпространява в средата на януари 2020 г. Няколко страни в Европа, Северна Америка и най-вече в Азиатско-тихоокеанския район съобщават за случаи на SARS-CoV-2. Сегашните източници развиват хипотезата за структурната близост на SARS-CoV-2 и HIV.

SARS-CoV-2 е седмият щам, принадлежащ към семейство Coronaviridae, за който е известно, че засяга човешката популация. Три от тези вируси (SARS CoV-1, MERS и SARS-CoV-2) могат да причинят тежки заболявания; останалите четири (HKU1, NL63, OC43 и 229E) са свързани с проява на леки респираторни симптоми.

Вече се знае, че COVID-19 предизвиква сериозен възпалителен отговор и цитокинова буря, което впоследствие води до мултисистемно увреждане на органите, включително на сърдечно-съдовата система. Увреждането на сърцето се очертава като едно от най-тежките усложнения на COVID-19, което значително повишава общата смъртност при

SARS-CoV-2 Е СЕДМИЯТ ВИРУСЕН ЩАМ, ПРИНАДЛЕЖАЩ КЪМ СЕМЕЙСТВО CORONAVIRIDAE. Инфекцията, която причинява COVID-19, е причина за сериозен възпалителен отговор и цитокинова буря, което впоследствие води до мултисистемно увреждане на органите, включително на сърдечно-съдовата система с изява: остра миокардна увреда (ОМУ), систолна дисфункция на лявата камера, сърдечна недостатъчност и сърдечни аритмии. В метаанализ е наблюдавано значително увеличение на заболеваемостта и смъртността, свързани с ОКС при пациенти с COVID-19. Връзката между имунологичните инциденти и проявите на ОКС не е достатъчно изяснена, а данните са противоречиви. Системното повишаване на редица цитокини и сигнални молекули (като CKCL19, IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17 и TNF- α) може да доведе до намалената мускулна сила и издръжливост, както и до повишената чупливост на костите, свързани с инфекцията с COVID-19. Мускулната плътност, определена чрез компютърна томография, се оказва предиктор за хоспитализации в отделения за интензивни грижи. Недотам изяснената патогенеза поражда въпроси, свързани с лечението на тези състояния.

тези пациенти^[1]. Наблюдавано е, че пациенти с предшествващи сърдечно-съдови заболявания имат изразена цитокинова буря, водеща до по-значително сърдечно увреждане и по-висока честота на неблагоприятните събития, свързани с повишена сърдечна смъртност и смъртност от всякакъв произход. Сред различните сърдечни прояви на COVID-19 са остро миокардно увреждане (ОМУ), систолната дисфункция на лявата камера, сърдечната недостатъчност и сърдечните аритмии^[2]. Въпреки че липсва медицинска литература относно връзката на острите коронарни събития при

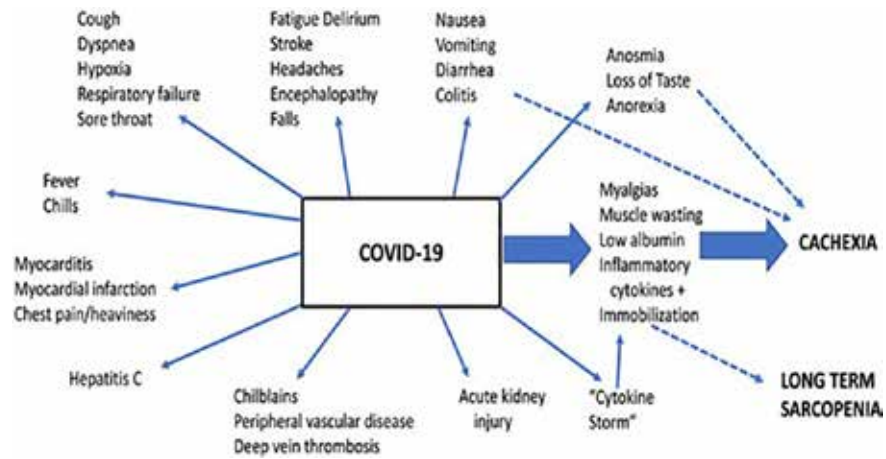
пациенти със SARS-CoV-2 инфекцията, данните могат да бъдат екстраполирани от предишни клинични и епидемиологични проучвания при грип и остри възпалителни състояния, за които също е известно, че причиняват системен възпалителен процес. Като се има предвид възпалителната асептична генеза и при атеросклеротичния процес, тази хипотеза става много по-вероятна. Патолофизиологичните механизми за възникване на остър инфаркт на миокарда (ОМИ) включват възпалителен и повишен shear-stress, причиняващ разкъсване на атеросклеротична плака, водещо до остро

Ключови думи:

SARS-CoV-2,
STEMI, цитокинова
буря, системно
възпаление,
мускулна
плътност

коронарно събитие, влошаване на вече съществуващо заболяване на коронарната артерия, причиняващо по-тежко сърдечно увреждане и други преки и непреки причини за миокардни увреждания.

Цитокините играят важна роля в патофизиологията на това системно вирусно заболяване. Некоординираният имунен отговор води до хиперсекреция на цитокини и хемокини, което допълнително води до имунно медирано увреждане на таргетните органи. Инфекцията с HCoV (човешки коронавирус) предизвиква освобождаването на цитокини (IL-6, IL-1 β и TNF) и хемокини (CCL-2, CCL-3 и CCL-5) от респираторни епителни клетки, дендритни клетки (DC) и макрофаги^[3]. Бързо нарастващите цитокини и хемокини привличат възпалителни клетки като неутрофили и моноцити, причинявайки прекомерна инфилтрация на възпалителни клетки както в белите дробове, така и в другите човешки органи. Чрез механизъм на положителна обратна връзка бързото инфилтриране на моноцити в органите предизвиква повишаване на проинфламаторните цитокини (TNF, IL-6, IL1 β и iNOS), което впоследствие засилва системния възпалителен отговор. Освен това, тези провъзпалителни цитокини, получени от мононуклеарни макрофаги, индуцират апоптозата на Т-клетките, което допълнително намалява вирусния клирънс и води до разпространение на заболяването. Вследствие на бързата вирусна репликация, инхибирането на вирусния клирънс и прекомерното изобилие от възпалителни цитокини, настъпва индуциране на апоптоза на епителните и ендотелните клетки на прицелните органи чрез FAS-FAS лиганд (FASL) или TRAIL-death рецептор 5 (DR5)^[4]. Тези механизми водят до сериозно увреждане на таргетните органи, включително, но не само, въз-



никването на синдром на остър респираторен дистрес (ARDS). Подобно на пациентите, засегнати от другите HCoV (SARS и MERS), пациентите с COVID-19 имат повишени нива на IL-2R и IL-6, последните положително корелират с общата тежест на заболяването. При COVID-19 тежестта на цитокинова буря е призната за важен фактор при прогнозиране на клиничния ход на извънбелогробна органна недостатъчност и смъртност.

Известно е, че респираторните вирусни инфекции са свързани с повишен риск от сърдечно-съдова заболяемост и смъртност. Системното възпаление, причинено от вирусни инфекции, играе ключова роля в патогенезата на остри коронарни синдроми при тези пациенти, което обуславя следните две теории: 1. Бързо ново начало на образуване на коронарни плаки заедно с остри усложнения във вече съществуващи плаки и 2. Директно миокардно увреждане вследствие на остра системна вирусна инфекция^[5].

Острият инфаркт на миокарда при грип и човешки коронавирус-подобни инфекции е добре проучен. Като се има предвид оскъдността на информацията за COVID-19 и нейното силно сходство с респираторните вирусни синдроми, е разумно да се

екстраполира информация, за да се разберат по-добре патофизиологичните механизми, стоящи в основата на сърдечно-съдовите усложнения на COVID-19.

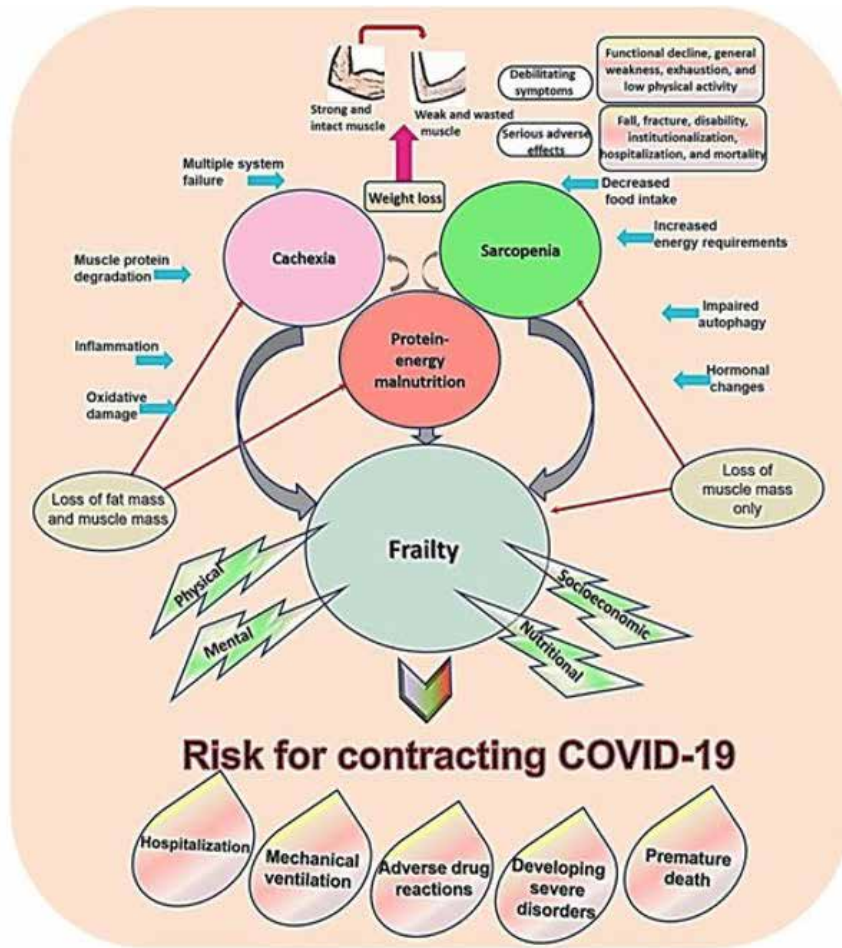
Известно е, че повечето остри коронарни синдроми възникват поради тромботични усложнения на мястото на формиране на атеросклеротичната плака. Разрушаването на повърхността на плаката излага подлежащите тъканни фактори, колаген и фосфолипиди, което допълнително причинява адхезия на тромбоцитите и образуване на остър или подостър тромб. Системното възпаление след остри вирусни инфекции играе централна роля в задействане разрушаването на плаката и причиняването на остри коронарни синдроми. В сравнение с пациенти със стабилна коронарна артериална болест, тези с остър коронарен синдром имат по-високи възпалителни маркери като С-реактивен протеин, прокалцитонин, бели кръвни клетки и неутрофилна миелопероксидаза в цялата коронарна артериална мрежа, в допълнение към виновната лезия^[6].

При директното миокардно увреждане основната стъпка е активирането на тромбоцитите и образуването на тромби. Тромбоцитите

Фигура 1:
Ефектите от
COVID-19

Фигура 2:

Схематична илюстрация на общите черти между саркопения, слабост, кахексия и недोхранване и тяхната връзка с Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)



могат да бъдат директно активирани от патогени, които от своя страна могат да увеличат възпалителния процес. Острите инфекции, като грип например, също причиняват коронарна вазоконстрикция и стимулират активирането на тромбоцитите. Цитокиновата буря, предизвикана от респираторни вирусни инфекции, също води до повишена секреция на тъканен фактор без последващо увеличаване на контрарегулаторните пътища – повишаване на антитромбин III (независима от витамин К протеаза, която предпазва организма от образуване на тромби), активиран протеин С и инхибитор на плазминогенен активатор тип 1 (PAI-1)^[7]. Това води до образуването на нови тромби, които

могат да нараснат по размер, причинявайки миокардна исхемия. Освен това, тежката хипоксемия, предизвикана от респираторни вирусни инфекции, повишените сърдечни метаболитни нужди, предизвикани от последващата цитокинова буря и евентуалното намаляване на средното артериално налягане поради сепсис, причиняват последващото развитие на миокардна исхемия^[8].

Ускореното образуване на атеросклеротични плаки при остри системни вирусни инфекции започва с възникването на ендотелна дисфункция и ендотелно увреждане^[9]. Възпалителните клетки, включително мононуклеарни клетки моноцити, които възникват при

системни вирусни инфекции, индуцирани от хемокини и цитокини, играят основна роля в образуването на натоварени с липиди пенести клетки. Повишението на CD4+ Т-клетките води до повишено производство на цитокини, които стимулират гладкомускулните клетки да мигрират към интимата и да генерират колаген, както и други фиброзни продукти. Съществува сложно взаимодействие в биохимичните процеси надолу по веригата между различните възпалителни цитокини и тъканни клетки, което води до еволюцията на мастните петна до напреднали атеросклеротични лезии. Последните, образувани по време на случайно преболеване от COVID-19, могат да бъдат допълнително разпространени по време на последващи системни вирусни заболявания, което да доведе до остър коронарен синдром и увеличаване тежестта на сърдечно-съдовите заболявания^[10].

Установено е, че възпалението, предизвикано по време на COVID-19, влияе негативно върху мускулно-скелетната система по множество предполагаеми механизми. SARS-CoV-2 използва ACE2 рецептор, присъстващ в много видове тъкани, включително гладка мускулатура, синовиална тъкан и хрущялна тъкан, за да влезе в клетките и да се погълне на вирусна репликация. ACE2 има много функции, включително противовъзпалителни свойства и ограничаване на костната резорбция. *Тао* и *съавтори* предполагат, че когато SARS-CoV-2 използва ACE2 рецептора за навлизане в клетките, блокира рецепторната функция, което води до намаляване на костната маса и формирането на възпаление на ставите. Апоптозата на вирусно-инфектираните клетки може да доведе до по-голямо локално възпа-

ление. Особено важно за пациенти с COVID-19, лекувани с механична вентилация дълго време, е че може да причини провъзпалителни сигнали, които да доведат до чупливост на мускулите и костите, измерена чрез намалена минерална плътност на костите. Освен това, хипоксията при COVID-19, която може да причини свръхпроизводство на възпалителни цитокини, като рецепторен активатор на лиганд на ядрения фактор- β (RANKL), съдов ендотелен растежен фактор (VEGF) и макрофагеален колония-стимулиращ фактор (M-CSF). Проучванията описват как тези молекули могат да активират остеокластите и да блокират остеогенезата на остеобластите, което да доведе до повишена костна резорбция.

В Англия са изследвани 81 844 пациенти с COVID-19. Смъртността при пациенти с COVID-19 и сърдечни усложнения е значително по-висока (20%), отколкото при тези без тях (2.9%) (OR 7.2, 95% CI, 6.7-7.7; $p < 0.0001$). Установява се, че по-възрастните мъже изглеждат имат по-висока честота на сърдечно-съдови усложнения и смъртност. С помощта на базата данни в Англия са открити 32 355 827 хоспитализации през 2020 г., 521 484 от които са с първична диагноза остър коронарен синдром със ST елевация (STEMI). Инфекцията с COVID-19 е присъствала при 4% от пациентите, хоспитализирани с ОКС в Англия и е свързана с повишен риск от смъртност^[11].

В метаанализ от 40 проучвания се демонстрира 28.1% намаление на процента на хоспитализации с ОКС по време на периода на пандемия от COVID-19 в сравнение със същия период на 2019 г. (общо 28 613 пациенти през 2020 г. срещу 39 225 през 2019 г.). Има значителна корелация между абсолютното намаляване на

риска в общия брой случаи на ОКС и броя на случаите на COVID-19 на 100 000 население (корелация на Pearson=0.361, $p=0.028$)^[12].

В Русия са изследвани общо 721 пациенти с ОКС. Нивата на едногодишна смъртност са по-високи при тези в групата с ОКС и COVID-19, отколкото при пациентите с ОКС без COVID-19 и пациентите с ОКС преди COVID-19 (съответно 21.3% спрямо 6.5% спрямо 6.9%). ОКС заедно с COVID-19 е бил единственият независим предиктор за едногодишна смъртност (HR=2.902, 95%CI=1.211-6.824, $p=0.018$). Подобни резултати са установени и в Турция, и в Испания при изследване на COVID-19 като рисков фактор^[13].

Пандемията от COVID-19 оказва значително влияние върху лечението на пациенти с ОКС. При сравняване на резултатите от ОКС между периодите преди пандемията и периодите на пандемията (2019 г. спрямо 2020 г.), данните за 2020 г. показват по-висока смъртност, по-високи болнични разходи и намаляване на продължителността на престоя. И накрая, времето от приемане до PCI е по-дълго при диагностите: нестабилна ангина пекторис (НАП) и остър коронарен синдром без ST елевация (NSTEMI) през 2020 г., но не и за пациенти със STEMI^[14].

Наблюдавано е значително увеличение на заболяемостта и смъртността, свързани с ОКС, както като пряко, така и като косвено следствие от пандемията^[15]. От литературните данни единствено Гърция не съобщава за динамика в смъртността въпреки по-малкия брой хоспитализации. Съществуват данни за драматичен спад в броя на пациентите с остър инфаркт на миокарда, подложени на коронарна ангиография по време на първата

вълна на пандемията от COVID-19. От тези, при които същата е съществена, са били склонни да търсят помощ по-късно след появата на симптомите и са имали тежко миокардно увреждане. Тези данни показват необходимост от подобро обучение на пациентите, за да се осигури навременна сърдечно-съдова помощ по време на извънредни ситуации в общественото здраве, както се оказа пандемията със SARS-CoV-2.

Освен влиянието на възпалителния отговор на SARS-CoV-2 в дихателните пътища и сърцето, инфекцията с този вирус може да доведе до системно възпаление, което засяга много системи от органи, включително мускулно-скелетната система. Проучванията описват как инфекцията със SARS-CoV-2 предизвиква системно повишаване на цитокини и сигнални молекули като CXCL19, IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17 и TNF- α . Тези възпалителни молекули имат множество потенциални механизми, чрез които могат да причинят мускулно-скелетни симптоми. Известно е, че IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-17 и TNF- α пряко въздействат върху скелетните мускули чрез индуциране на протеолиза на фибри и намаляване на синтеза на протеин. IL-1 β и IL-6 могат да причинят фиброза чрез индуциране на повишена активност на мускулните фибробласти.

Също така IL-1 β и TNF- α инхибират диференциацията и пролиферацията на сателитните клетки, прогениторните клетки, участващи в растежа на мускулните влакна. CXCL10, IL-17 и TNF- α индуцират остеокластогенеза и инхибират пролиферацията и диференциацията на остеобластите, причинявайки повишена чупливост на костите. IL-1 β , IL-6 и TNF- α индуцират хондролиза, водеща до арталгия и/или прогресиране

на остеоартрит. IL-1 β , IL-17 и TNF- α могат да допринесат за тендинопатия чрез нарушаване на биологичната активност на теноцитите.

Следователно, тези възпалителни молекули могат да участват в намалената мускулна сила и издръжливост, както и в генезата на повишената чупливост на костите, свързани с инфекцията с COVID-19.

Саркопенията се определя като намалена мускулна функция при наличие на мускулна загуба. Първичната саркопения е свързана с възрастта, докато вторичната саркопения е, когато саркопенията е свързана с хронично заболяване като захарен диабет или хронична обструктивна белодробна болест и СН.

При възрастните хора необходимостта от социална изолация по време на пандемията COVID-19 доведе до намаляване на ежедневната физическа активност, което ускорява загубата на мускулна сила и функция. Хората с диагностициран COVID-19 също вероятно имат 2 или 3 седмици намалена функция, което води до вторична саркопения. Саркопенията, заедно с недохранването и кахексията, е основен принос за неоптималното физическо представяне и слабостта (Фиг. 1).

Загубата на тегло е характеристика на COVID-19 и беше ясно демонстрирана от телевизионния водещ на CNN, който загуби 13 паунда за 2 седмици, докато беше заразен с COVID-19. При COVID-19 са наблюдавани както миалгии, така и загуба на мускулатура. Мускулът има ACE2 рецептор, който може отчасти да обясни тези ефекти. Хората с COVID-19 също имат хипоалбуминемия и повишени нива на С-реактивен протеин и редица възпалителни цитокини, като тумор некрозис алфа фактор, интерлевкин-1 и интерлев-

кин-6. Кортикостероиди се дават на пациенти с COVID-19 за остро възпаление, но тези лекарства могат да доведат до мускулна атрофия, мускулна слабост и намалена костна минерална плътност. Мускулната атрофия изглежда е предиктор за хоспитализация в интензивно отделение при пациенти с COVID-19. Измерванията, получени от КТ на гръдния мускул, могат да бъдат полезни при прогнозиране на тежестта на заболяването и смъртността от пневмония, асоциирана с COVID-19 при възрастни пациенти^[16].

Медикаментозната терапия за ОКС при пациенти с COVID-19 е идентична с тази при пациенти без COVID-19. Това включва двойна антиагрегантна терапия (аспирин и инхибитор на P2Y₁₂), интравенозна или подкожна антикоагулация, статини и бета-блокери (ако няма противопоказания). При лечение на ОКС трябва да знаем, че нестероидните противовоспалителни лекарства (НСПВС) са идентифицирани като потенциален рисков фактор за сериозно клинично представяне на инфекция със SARS-CoV-2. Потенциалното въздействие на хроничната терапия с аспирин е поставено под въпрос. Въпреки това при ниска доза, прилагана при хроничен коронарен синдром, аспирият има много ограничен противовоспалителен ефект. Поради това пациентите не трябва да спират приема на аспирин за вторична профилактика. Терапията със статини се свързва с различни благоприятни резултати при пациенти, приети с грип или пневмония. От друга страна, се съобщава, че пациенти с COVID-19 развиват тежка рабдомиолиза или повишени чернодробни ензими. В тези последни случаи може да е разумно временно да спрете лечението със статини^[17]. Може би най-сериозният

проблем за понижаване на мускулната плътност е хоспитализацията. Затова трябва да се положат усилия за намаляване на болничния престой, когато е възможно. Обичайна практика след PCI включва приемане на всички пациенти в отделения за интензивно лечение за внимателно наблюдение, което често води до по-дълъг болничен курс^[18].

От така направения литературен обзор се установява приносът на COVID-19 пандемията в промяната на патофизиологията, диагностиката, лечението и прогнозата при болните с ОКС. COVID-19, активирайки процесите на възпаление и повишен shear-stress механизъм, водят до рехарактеризация на ОКС или влошаване на вече съществуващ такъв.

Установено е, че пациентите с ОКС и COVID-19 инфекция имат по-висок риск от сърдечно-съдови усложнения и смърт в сравнение с тези с ОКС без COVID-19.

Поставянето на диагноза ОКС по време на COVID-19 пандемия е затруднено и често е съпроводено със закъснение, което от своя страна обуславя и по-дълго време за осъществяване на PCI.

Важен факт, който има значение е, че саркопенията е патологичен процес, променящ хода на ОКС и може да се диагностицира чрез измерване на мускулната плътност при пациенти с ОКС и търсене на съответните биомаркери. Резултатите от този анализ ни дава основание да предприемем ретроспективен анализ на данните в клиниката по отношение на ОКС и саркопенията сред лекуваните пациенти в клиниката, в която работим. ■

Книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.