УДК: 616.12-02:616.988.7:578.834.1]-036(048.8)

Серцево-судинні ускладнення у пацієнтів із COVID-19: опис клінічного випадку та огляд літератури

Неля Оришин^{1,2}, Юрій Іванів¹

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

²КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр», Львів, Україна

Вступ. Інфекція COVID-19, яку раніше вважали респіраторною, насправді вражає різні системи органів. Серед найбільш уразливих – серцево-судинна система, що пов'язано з механізмом входу вірусу, пошкодженням ендотелію, та загальною імунною відповіддю організму людини. Тому завданням нашої статті є навести власне спостереження серцевого ускладнення при COVID-19 та проаналізувати дані літератури з цього приводу.

Клінічний випадок. Описаний клінічний випадок пацієнта з COVID-асоційованим міокардитом. Діагноз встановлено на основі зниження в динаміці після COVID-19 скоротливості лівого шлуночка, високих показників запалення (С-реактивний протеїн), відсутності ішемічних змін ЕКГ. Пацієнту призначено протизапальне лікування та антикоагулянтна терапія

Обговорення. В наведеному огляді літератури проаналізовано причини ураження серцево-судинної системи при COVID-19, можливі клінічні варіанти перебігу серцевих ускладнень при COVID-19, методи діагностики кожного з ускладнень та рекомендації з їх лікування.

Висновки. Серцево-судинні ускладнення COVID-19 представлені двома групами захворювань. Перша з них – судинна патологія, пов'язана з ушкодженням ендотелію та гіперкоагуляцією (тромбоемболія легеневої артерії, інфаркт міокарда, інсульт). Іншим проявом серцевої патології при COVID-19 є міокардит. Антикоагуляція та протизапальна терапія є основними у лікуванні серцевих ускладнень при COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, ендотеліт, тромбоемболія легеневої артерії, інфаркт міокарда, міокардит

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.02.08

Для листування:

Вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010,
E-пошта: otyshchyn_n@yahoo.com
yivaniv@gmail.com

Стаття надійшла: 30.06.2020

Прийнята до друку: 29.10.2020

Опублікована онлайн: 23.11.2020

© Неля Оришин,
Юрій Іванів, 2020

ORCID IDs

Неля Оришин
<https://orcid.org/0000-0003-3758-9181>

Юрій Іванів
<https://orcid.org/0000-0002-2153-9262>

Особистий внесок авторів:

Ідея: Неля Оришин, Юрій Іванів

Дослідження: Неля Оришин

Написання статті: Неля Оришин, Юрій Іванів

Редагування та затвердження остаточного варіанту статті: Неля Оришин, Юрій Іванів

Конфлікт інтересів: Автори декларують, що немає конфлікту інтересів.

Фінансування: Автори декларують відсутність фінансування у підготовці даної статті

Біоетика: Біоетична комісія ЛНМУ імені Д.Галицького, протокол № 6 від 10 вересня 2020 р. Письмову поінформовану згоду було отримано від пацієнта, який брав участь у дослідженні (17.06.2020).

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.02.08

For correspondence:

Pekarska st, 69, Lviv, Ukraine, 79010
E-пошта: oryshchyn_n@yahoo.com
yivaniv@gmail.com

Received: Jun, 30, 2020

Accepted: Oct, 29, 2020

Published online: Nov, 23, 2020

© Nelya Oryshchyn,
Yurii Ivaniv, 2020

ORCID IDs

Nelya Oryshchyn

<https://orcid.org/0000-0003-3758-9181>

Yurii Ivaniv

<https://orcid.org/0000-0002-2153-9262>

Author Contributions:

Conceptualization: Nelya Oryshchyn

Data generation and analysis: Nelya Oryshchyn

Writing - original draft: Nelya Oryshchyn

Writing - review & editing: Nelya Oryshchyn, Yurii Ivaniv

Disclosures: The authors declared no conflict of interest.

Funding: The authors declared that this study had received no financial support.

Ethics approval and written informed consents statements: LNMU bioethical committee (protocol 6, 10.09.2020). Written informed consent was obtained from the patient who participated in the study (17.06.2020).

UDC: 616.12-02:616.988.7:578.834.1]-036(048.8)

Cardiovascular complications in COVID-19: case report and concise review

Nelya Oryshchyn^{1,2}, Yurii Ivaniv¹

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Lviv, Ukraine

²Communal non-profit enterprise of Lviv regional council
«Lviv Regional Clinical Medical and Diagnostic Cardiology
Center», Lviv, Ukraine

Introduction. COVID-19 infection, which seemed to be respiratory infection at the beginning of pandemic, involves different systems of organs. One of the most vulnerable systems is cardiovascular system, due to the specific mechanism of viral entrance, endothelial damage, and the immune response of the human body. The aim of our study is to present our own case report of cardiac involvement in COVID-19 and to review literature on this topic.

Presentation of the case. We presents a case of COVID-associated myocarditis in a patient. The diagnosis was established after we revealed decrease of left ventricular contractility after COVID-19, elevated C-reactive protein, absence of new ischemic ECG changes. We managed the patient with anti-inflammatory treatment and anticoagulation.

Discussion. In the review we analyzed mechanisms of the cardiovascular system impairment in COVID-19, possible scenario of clinical manifestation of cardiac complications, diagnostic methods and recommendation for treatment.

Conclusion. Cardiovascular complications in COVID-19 are presented with 2 groups of pathology. The first is vascular pathology, due to endothelial damage and hypercoagulation (pulmonary embolism, myocardial infarction, stroke). Myocarditis is a different cardiac complication of COVID-19. Anticoagulation and anti-inflammatory treatment are the cornerstone in the treatment of cardiac complication in COVID-19.

Keywords: COVID-19, endoteliitis, pulmonary embolism, myocardial infarction, myocarditis

Cite this article as: Oryshchyn N, Ivaniv Y. CARdiovascular complications in COVID-19: Case report and concise review. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci. 2020;62(2): 87-98.

Клінічний випадок. Пацієнт Л., 1964 року народження, поступив до кардіологічної клініки на початку серпня 2020 року із симптомами прогресуючої стенокардії. Призначення оптимальних доз медикаментозної терапії на призвело до покращання симптомів, а коронароангіографія засвідчила критичні ураження двох вінцевих артерій, у зв'язку з чим була виконана перкутанна балонна пластика та стентування артерій, відновлено кровоплин TIMI-3, хворий виписаний з покращанням. На час госпіталізації не було виявлено порушень реполяризації, ритму чи провідності при електрокардіографії. Трансторакальна ехокардіографія (ТТЕ) під час госпіталізації виявила нормальні розміри камер серця, нормальну скоротливу функцію лівого шлуночка (ЛШ) з фракцією викиду (ФВ) 65%, відсутність сегментарних розладів скоротливості. Після стентування призначена подвійна антиагрегантна терапія.

У другій половині серпня 2020 року пацієнт переніс COVID-19 із пневмонією середньої тяжкості, після курсу лікування якої пацієнта повторно госпіталізували на початку вересня до кардіологічної клініки із скаргами на задишку та порушення ритму (фібриляція передсердь). ЕКГ – фібриляція передсердь з частотою серцевих скорочень 100 на хвилину. При ТТЕ виявлено помірну дилатацію лівих відділів серця, виражене дифузне зниження скоротливості лівого шлуночка, ФВ 35% (табл. 1).

При лабораторному обстеженні при поступленні виявлено підвищення швидкості осідання еритроцитів, не виявлено істотних змін в загальному аналізі крові чи лейкоцитарній формулі, виявлено значне підвищення С-реактивного протеїна (СРП) (26,49 мг/л при нормі до 5 мг/л). Д-димери 408 нг/мл

(норма до 727 нг/мл) (табл. 2). Пацієнту призначено комплексне лікування із залученням протиаритмічних засобів, препаратів калію, магнію, інгібіторів нейромедіації, антикоагуляція еноксапарином 4000 од 2 рази денно. Внаслідок лікування відновлено синусовий ритм. При повторній ТТЕ після відновлення синусового ритму утримувалася систолічна дисфункція міокарда з ФВ 35%, (табл. 1), хоча клінічний стан пацієнта покращав, зменшилася задишка. На основі динаміки інструментальних показників (зниження скоротливості ЛШ після перенесеної інфекції, високий рівень С-реактивного протеїна) встановлено діагноз міокардиту. Пацієнту призначено малі дози стероїдних гормонів для лікування міокардиту, разом з комплексною терапією серцевої недостатності із зниженою фракцією викиду. Спеціальної уваги вимагала антиагрегантна терапія. У зв'язку з необхідністю призначення антикоагулянтів (фібриляція передсердь, високий ризик тромбоутворень після COVID-19), відмінено аспірин, пацієнту призначена антиагрегантна терапія (клопідогрель) разом з прямим антикоагулянтом (ривароксабан у дозі 2,5 мг 2 рази денно).

У даному випадку ми можемо стверджувати про діагноз міокардиту внаслідок COVID-19 у пацієнта на основі клініки та можливості порівняння ехокардіографічних даних про розміри і скоротливість ЛШ до і після хвороби COVID-19. Діагноз міокардиту у пацієнта потребує підтвердження МРТ серця. Питання подальшого лікування залишається неоднозначним, однак дані про тривалу лімфоцитарну інфільтрацію міокарда при COVID-міокардитах дозволяють рекомендувати терапію метилпреднізолоном на тривалий час, користуючись контролем рівня С-реактивного протеїна в крові.

Таблиця 1

Показники ехокардіографії пацієнта Л. до і після COVID-19

Показники / дата	1.08.2020	14.09.2020	24.09.2020
Правий шлуночок, см	2,2	2,5	2,5
Ліве передсердя, см	3,9	4,2	4,2
Лівий шлуночок, см	5,2	5,6	5,6
Міжшлуночкова перегородка, см	1,1	1,15	1,15
Задня стінка ЛШ, см	1,1	1,1	1,1
Фракція викиду лівого шлуночка. %	65	35	35

Таблиця 1

Показники аналізів крові пацієнта Л.

Показники / дата	1.09.202	17.09.2020	8.09.2020
Гемоглобін, г/л	134	139	127
Еритроцити. $\times 10^{12}/\text{л}$	4,28	4,37	3,93
Лейкоцити $\times 10^9/\text{л}$	7,7	9,5	8,2
Нейтрофіли, %	56,7	-	61,9
Лімфоцити, %	33,3	23,7	28,7
Моноцити, %	10,0	-	9,5
ШОЕ, мм/год	50	18	14
АСЛ-О, од/мл	23,	-	-
РФ, од/мл	10,6	-	-
СРП, мг/л	5,11	26,49	-
Фібриноген, г/л	4,4	-	-
Д-димери, нг/мл	-	408	-
АСТ, од/л	-	34	-
АЛТ, од/л	-	72	-
Креатинін, мкмоль/л	-	92,2	-
Сечовина, ммоль/л	-	5,4	-
Калій, ммоль/л	-	4,5	-
Холестерин, ммоль/л	-	4,4	-

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів, АСЛ-О – антистрептолізин-О, РФ – ревматоїдний фактор, СРП – С-реактивний протеїн, АСТ – аспартат-амінотрансфераза, АЛТ – аланін-амінотрансфераза.

Вступ. Проблема COVID-19 увійшла в життя лікарської спільноти зненацька, поставивши багато тяжких завдань, низка з яких стосується кардіологічних аспектів. Вони пов'язані, насамперед, з ураженням ендотелію судин та із гіперкоагуляцією доволі складного походження (у тому числі автоімунного). Іншим аспектом є ураження міокарда – як ішемічне, так і неішемічне, запального характеру. Ми можемо робити певні висновки лише по мірі накопичення і публікації інформації з центрів з великим досвідом. Формування таких повідомлень не було швидким, ймовірно, через надзвичайну завантаженість медичних систем перших країн, які мали велику кількість хворих із COVID-19 (Китай, Італія, Іспанія, потім США). Досвід України набагато менший завдяки початковим жорстким карантинним заходам і повільному наростанню хвилі пандемії. Однак відомості про кількість серцевих ускладнень збільшуються разом із зростанням захворюваності COVID-19, потрібно знати про їх причини, про потребу в настороженості щодо їх виявлення, про діагностичні можливості та шляхи лікування. Деякі з серцевих станів (тромбоемболія легеневої артерії, інфаркт міокарда, перикардит, міокардит), можуть

бути першими маніфестними проявами коронавірусної інфекції, і знання про це потрібно поширювати. Отже, мета нашої праці – представити накопичений дослідниками досвід про серцеві ускладнення COVID-19, та проаналізувати власні спостереження.

Автори виконали online пошук опублікованої медичної наукової літератури у Pubmed, використовуючи терміни MeSH (Medical Subject Heading) COVID-19, pulmonary embolism, stroke, myocardial infarction, myocarditis.

Ураження ендотелію при COVID-19.

Хоча спочатку COVID-19 вважали суто респіраторною інфекцією, проте з накопиченням досвіду стало зрозуміло, що вірус уражає різні системи органів: головний мозок, нирки, серцево-судинну систему. Інфекція COVID проникає в організм через рецептори ангіотензин-перетворюючого фермента (АПФ-2), які є вираженими в різних органах: легенях, серці, в ендотелії судин, в кишківнику, нирках [1]. Хоча вірус проникає в організм через верхній респіраторний тракт, його вибіркоче прив'язування до рецепторів АПФ-2, розташованих як в ендоте-

лії респіраторного тракту, так і в ендотелії артерій і вен, засвідчує, що COVID-19 є в значно більшій мірі судинною інфекцією, ніж легеневою [2].

Це вперше було доведено на гістологічному рівні в дослідженні групи під керівництвом Ruschitzka F. (Цюрих, Швейцарія), де автори представили результати автопсії пацієнтів, які померли від ускладнень COVID-19 [3]. В усіх випадках при гістологічному дослідженні та методом імуногістохімії виявили ознаки лімфоцитарного ендотеліиту в судинах легень, нирок, мезентеріальних судинах. Ці знахідки спонукали авторів вперше висловити твердження, що ураження органів (у тому числі легень) при COVID-19 є наслідком ендотеліиту, а лікування повинно бути насамперед скероване на нормалізацію функції ендотелію. Ендотеліальна дисфункція, як відомо, призводить до гіперкоагуляції, вазоконстрикції та ішемії органів, та до набряку тканин внаслідок запалення [4]. Автори з групи Ruschitzka виявили як включення самого вірусу в ендотеліальних клітинах, так і накопичення клітин запалення (лімфоцитів) – тобто, до запалення ендотелію призводить як пряме ураження вірусом, так і власна імунна відповідь організму господаря. Ендотеліт є поясненням порушень мікроциркуляції в різних системах органів. Тому лікувальні заходи автори запропонували першочергово спрямувати на стабілізацію ендотелію (наприклад, проти-запальними та антицитокіновими засобами, статинами та інгібіторами АПФ). Це насамперед може стосуватися осіб із попередньо існуючою дисфункцією ендотелію (гіпертоніків, осіб із атеросклерозом, чоловічої статі, курців, діабетиків, осіб з ожирінням), які становлять групу ризику серед всіх хворих COVID-19.

Венозні та артеріальні тромбози при COVID-19 . Тромбоемболія легеневої артерії, інфаркт міокарда, інсульт.

Як венозні, так і артеріальні тромбози є однією із специфічних характерних рис COVID-19. Причиною тромбозів є як пряме пошкодження ендотелію судинної стінки, так і здатність вірусу викликати гіперкоагуляцію внаслідок вивільнення протромботичних цитокінів під час вираженого системного запалення та імунної відповіді організму.

До небезпечних тромботичних ускладнень COVID-19 належать гострий коронарний синдром, венозні тромбози та тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), ішемічні інсульти та ішемічні ураження інших органів і систем [5]. Такі серцево-судинні ускладнення можуть трапитися у будь-якого пацієнта із COVID-19, однак у пацієнтів із наявним серцевим захворюванням ризик виникнення їх та тяжкість перебігу набагато більші.

Венозні тромбози та ТЕЛА є найчастішим тромботичним ускладненням COVID-19. При цьому можуть мати місце як ТЕЛА, зумовлені міграцією венозних тромбів з позалегенових басейнів, тобто класична ТЕЛА, так і формуванням мікротромбів *in situ* в легенях, починаючи з вен найменшого калібру, які поширюються проксимально і наростають. Перші повідомлення про діагностику ТЕЛА у пацієнтів із COVID-19 надійшли, звичайно, з Вуханю [6] Наступні дослідження ґрунтувалися на виконанні компютерної томографії (КТ) органів грудної клітки (ОГК) з контрастуванням у госпіталізованих пацієнтів із тяжким перебігом пневмонії, автори виявили тромби в судинному басейні легеневої артерії у 23% пацієнтів із COVID-19 [7]. Інша група авторів повідомляє про частоту виявлення ТЕЛА при КТ ОГК у 30% пацієнтів.[8]. Легеневі емболи знаходили у стовбурі ЛА у 22% випадків, дольових артеріях у 34%, сегментарних артеріях у 28%, субсегментарних – у 16% [8]. У пацієнтів із виявленими тромбами в гілках ЛА були вищими рівні Д-димера, а предиктором ТЕЛА у пацієнтів із COVID-19 було підвищення Д-димера понад 26660 нг/мл із чутливістю 100% та специфічністю 67% [9]. Включення антикоагуляції у високих дозах до протоколу лікування може змінити ризик ТЕЛА, однак не слід забувати, що тромбози при COVID-19 мають не лише гіперкоагуляційне, але імунокоагуляційне походження [10]. Тому такими ж важливими у лікуванні гіперкоагуляції при COVID-19 є системні протизапальні, антиімунні, антицитокінові ліки [2].

Для розпізнавання тромбоемболії в перебігу COVID-19 рекомендованим методом діагностики є приліжкова ехокардіографія, яка може продемонструвати збільшення правих відділів серця та ознаки підвищеного тиску в легеневій артерії, методом під-

твердження є КТ органів грудної клітки з контрастуванням [11].

Підсумок: слід пам'ятати, що ТЕЛА може стати першим проявом COVID-19 у пацієнта. Тому кожен пацієнт з клінікою та інструментально підтвердженою ТЕЛА під час пандемії повинен викликати припущення про COVID-19 як її причину!

Ішемічні інсульти

Неврологічний дефіцит продемонстровано у 36% пацієнтів з COVID-19, частіше при тяжкому перебігу інфекції [9]. У серії з 214 пацієнтів із COVID-19 прояви гострої цереброваскулярної хвороби виявили у 2.8% (6/214) при виконанні КТ головного мозку, в більшості ішемічного походження. В одному з ранніх донесень з Вуханю частота ішемічного інсульту в госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 становила 5% [12], центр з Італії доповів про 35 ішемічних інсультів і 3 геморагічних серед пацієнтів ковідного центру [13]. Загалом, за аналізом Mark Ellul, є повідомлення про 88 випадків ішемічного і 8 випадків геморагічного інсульту при COVID-19, 19% цих пацієнтів померло [14]. Більшість пацієнтів була старшою за 60 років і мала численні фактори ризику. Однак є повідомлення про ішемічні інсульти в молодих людей. В одному з госпіталів Нью-Йорка, було 5 пацієнтів молодших за 50 років з інсультом внаслідок COVID-19, а двоє з них не мали інших клінічних симптомів COVID-19 [15]. У всіх зазначених пацієнтів була оклюзія великих мозкових артерій, мозкові симптоми виникли в середньому на 10 день від початку хвороби, хоча в одного пацієнта інсульт був першим симптомом. У двох пацієнтів інсульт поєднувався з тромбом в аорті, в багатьох пацієнтів при магнітно-резонансній томографії (МРТ) виявлено множинні інфаркти мозку, часто пов'язані з артеріальним, а також з венозним тромбозом. У пацієнтів був високий рівень Д-димеру внаслідок вираженого запального стану та гіперкоагуляції.

Про множинні інфаркти головного мозку повідомляють у критично хворих пацієнтів із COVID-19 автори з Пекіну. У всіх випадках у пацієнтів був підвищений рівень антифосфоліпідних антитіл, що трапляється при тяжких інфекціях і свідчить про складне імункоагуляційне походження тромбозів [10].

Описані випадки артеріальних тромбозів та емболій у критично хворих пацієнтів з COVID-19 – це білатеральні оклюзії сонних артерій, тромбоз мозкових артерій з розвитком ішемічних інсультів та великим неврологічним дефіцитом у тих, що вижили [16]. Тому важко переоцінити значення антикоагуляції у пацієнтів із тяжким і середнім перебігом COVID-19. Перевагу надають низькомолекулярним гепаринам, враховуючи позитивний протизапальний вплив гепарину на ендотелій.

Гострий коронарний синдром та інфаркт міокарда (ІМ) у пацієнтів із COVID-19 може спричинити гостра зумовлена запальним процесом дестабілізація попередньо існуючої атеросклеротичної бляшки. Ще одним механізмом ураження міокарда може бути збільшена метаболічна потреба під час гострої хвороби, яка призводить до інфаркту міокарда 2 типу. Інший механізм, про який повідомляють все частіше, специфічний для COVID-19, – це тромбоз коронарної артерії без попередньо існуючого атеросклеротичного ураження. І раніше було відомо про здатність вірусних інфекцій спричинювати тромбози коронарних артерій без атеросклеротичних змін [17], однак при COVID-19 явище тромбування вінцевих артерій є дуже специфічним ускладненням внаслідок вираженої гіперкоагуляції.

Таким є повідомлення про ІМ тромботичного походження у пацієнта з COVID-19 з масивним дифузним тромбозом правої коронарної артерії (ПКА), який проникав у всі гілки ПКА без ознак атеросклеротичного ураження вінцевих артерій на фоні лікування COVID пневмонії [18]. Незважаючи на застосування сучасних технологій балонної пластики, спроби тромбоаспірації разом з введенням потужних антитромботичних засобів класу інгібіторів глікопротеїнових рецепторів, не вдалося відновити прохідність судини, що вказує на складний імунотромботичний механізм тромбозу [18]. Про невдачу при виконанні реперфузії за допомогою пластики у подібного пацієнта повідомляє Seif S, [19]. Водночас є описані випадки вдалого відкриття затромбованої вінцевої артерії на тлі COVID-19 у молодого пацієнта 28 років [20] та у жінки 51 року з тромбозом ПКА та дистальним тромбом лівої коронарної ар-

терії (ЛКА) [21]. Одночасний тромбоз ПКА та дистального відділу лівої КА у пацієнтки безперечно вказував тромботичний генез ІМ при COVID-19. Гострий коронарний синдром (ГКС) був причиною госпіталізації, тест полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР), виконаний ургентно, виявив COVID-19. Симптомом COVID-19 була лише гарячка 37.5. Перкутанна пластика була успішною на фоні великої дози клопідогрелю 600мг, аспіріну та гепарину. Після стентування вінцевої артерії до стандартної антиагрегантної терапії автори вважали необхідним додати профілактичні дози антикоагулянта ривароксбану 2,5 мг 2 рази денно, враховуючи механізм тромбозу та тривало існуючий ризик імунної гіперкоагуляції. [21]

Серія випадків ІМ на тлі COVID-19 представлена авторами з Нью-Йорка. Проаналізовані випадки 18 пацієнтів, у 10 з яких ІМ був першим виявом COVID-19, у 8 пацієнтів ІМ ускладнив перебіг стаціонарного лікування інфекційної хвороби (у середньому на 6 день). У всіх пацієнтів виявлено високий рівень Д-димерів та серцевих тропонінів. Автори звертають увагу на високу частоту серед цих пацієнтів відсутності обструктивної хвороби вінцевих артерій та поганий прогноз [22].

Підсумовуючи: гострий коронарний синдром (ГКС), у тому числі ІМ з елевацією сегмента ST може бути першим проявом COVID-19 або його ускладненням. Переважною причиною ІМ є тромбування вінцевих артерій, яке має складне гіперкоагуляційно-запальне походження. Незважаючи на відсутність рекомендацій з цього приводу, обгрунтованою виглядає тривала додаткова антикоагулянтна терапія в пацієнтів з ГКС на тлі COVID-19 як додаткова до антиагрегантної терапії (враховуючи патогенез).

Для профілактики судинних тромботичних та тромбоемболічних ускладнень при COVID-19 профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів повинні бути призначені всім госпіталізованим пацієнтам (всім пацієнтам з ураженням легень) незалежно від шкали оцінки ризику Padua. Тестування на Д-димер повинне бути виконане і серійно повторюване у всіх госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 для визначення ризику тромбозу. Антикоагуляція повинна відповід-

но мати персоніфікований характер (залежно від рівня Д-димеру та факторів ризику пацієнта) [23, 24, 25].

Окрім ураження міокарда при COVID-19 судинного, ішемічного походження, маємо наростаюче число доказових повідомлень про неішемічне запальне пошкодження серцевого м'яза **внаслідок міокардиту**.

Міокардити при COVID-19

Справжня частота міокардиту у хворих з COVID-19 є відомою через неможливість отримання прямих доказів ураження міокарда. Як відомо, клінічні прояви міокардиту легкого і середнього перебігу не є специфічними: це тахікардія, задишка, серцеві болі (які можуть імітувати біль ішемічного походження). Об'єктивним маркером пошкодження міокарда є підвищений рівень кардіоспецифічних тропонінів. Доказовими методами підтвердження міокардитів є ендоміокардіальна біопсія (ЕМБ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця з контрастуванням [26]. Обидва методи мають обмежену доступність, тим більше в час пандемії. У літературі є поодинокі повідомлення про випадки клінічно маніфестного міокардиту при COVID-19 підтвердженого ЕМБ або МРТ серця. Через дуже малий об'єм публікацій вважаємо вартим наведення таких випадків із різною маніфестацією та інструментально підтвердженим діагнозом міокардита. Різноманітність початкових проявів повинна слугувати високої настороженості лікарів.

Дебют хвороби у вигляді гострого серцевого болю описаний у 16 річного підлітка з болями в серці, елевацією сегмента ST в нижньолатеральних відведеннях, із значним підвищенням рівня кардіоспецифічного тропоніна та С-реактивного протеїна (СРП) [27]. Специфічні ознаки міокардиту встановили при виконанні МРТ серця: в режимі T2-зважених зображень виявлено яскраву субепікардіальну смужку вискоеогогенного сигналу всієї бокової стінки, характерну для набряку і запалення, а накопичення гадолінію в цій же зоні свідчило про наявність некрозу. Діагноз COVID-19 підтверджено серологічно, а жодних респіраторних скарг, характерних для COVID-19 не було. Міокардит був, фактично, єдиним маніфестним проявом COVID-19.

Часто необхідна диференціація ГКС та міокардиту у пацієнта із COVID-19, як у випадку гострого перикардиту, який був домінантною маніфестацією COVID-19 у пацієнта 51 року. Пацієнт поступив із підозрою на ГКС та ЕКГ-ознаками елевачії сегмента ST [28]. При коронарографії не виявлено змін у вінцевих судинах, натомість виявлено позитивний ПЛР на COVID-19, високий СРП, а при ТТЕ – невеликий випіт у перикарді. КТ виявив ознаки полісегментарної пневмонії.

Випадок міокардиту у 35 річного пацієнта як єдиного ізолюваного прояву COVID-19 також вимагав диференціації з гострим коронарним синдромом. Клінічною маніфестацією був напад за грудинного болю, про пошкодження міокарда свідчили ЕКГ порушення реполяризації та підвищення кардіоспецифічних тропонінів. При МРТ серця виявлено ознаки субепікардіального накопичення гадолінію, характерні для міокардиту. ПЛР тест засвідчив, що причиною міокардиту був COVID-19. Слід відзначити, що у пацієнта не було характерних респіраторних скарг, ані гарячки. При КТ не було ознак ураження легень, тобто міокардит був єдиним ізолюваним ураженням пацієнта внаслідок COVID-19 [29].

Тяжкий перебіг пневмонії при COVID-19 може ускладнюватися міокардитом, як у повідомленні про випадок міокардиту у пацієнтки 21 року. Клінічним проявом міокардиту були порушення ритму серця. Лабораторні показники виявили підвищення серцевих тропонінів. ТТЕ засвідчила ознаки тяжкої систолічної дисфункції міокарда. КТ органів грудної клітки, разом із виявленням полісегментарної ковідної пневмонії, встановила наявність потовщення стінок міокарда внаслідок набряку. МРТ серця підтвердила ознаки міокардиту: дифузне підвищення сигналу міокарда в режимі T2. [30].

Описаний випадок міокардиту з клінічною маніфестацією синдрому Тако-цубо у пацієнта з двобічною ковідною пневмонією [31]. Серцеву патологію запідозрили на основі ЕКГ змін у вигляді елевачії сегмента ST в правих грудних відведеннях. Виявлено десятиразове підвищення кардіоспецифічного тропоніна, 5-разове підвищення натрійуретичного пептида. При трансторакальній

ехокардіографії (ТТЕ) виявлено ознаки «реверсного» синдрому Тако-цубо (акінезія базальних сегментів лівого шлуночка із збереженою скоротливістю верхівки), систолічну дисфункцію міокарда з фракцією викиду 43%, без дилатації камер серця. Діагноз міокардиту встановлено на основі результатів МРТ серця, яка виявила дифузний набряк міокарда, «псевдо-гіпертрофію» міокарда внаслідок набряку в режимі T1 та T2 за відсутності ознак некрозу при контрастуванні. Діагноз підтверджено на основі «золотого стандарту» діагностики - ЕМБ – яка виявила лімфоцитарні інфільтрати з вираженим інтерстиціальним набряком, натомість геному вірусу в міокардіальних тканинах не виявлено. Знахідки ЕМБ свідчать, що міокардит в даному випадку був наслідком власної імунної відповіді організму.

Наведені клінічні випадки можна розділити на два типи: міокардит як перший клінічний прояв COVID-19 та міокардит як ускладнення середнього чи тяжкого перебігу COVID-19 з пневмонією. У госпіталізованих пацієнтів із пневмонією на підозру про ураження міокарда при COVID-19 можуть вказувати підвищені рівні кардіоспецифічних ферментів (тропоніна, міоглобіна та креатинфосфокінази МВ). У таких пацієнтів із ознаками міокардіального ушкодження прогноз захворювання гірший, ризик госпітальної смертності набагато вищий. Міокардіальне пошкодження в контексті COVID-19 визначають як підвищення кардіоспецифічного тропоніну понад 99 перцентилів поза верхню межу норми під час перебігу хвороби. В дослідженні, виконаному в Mount Sinai COVID Informatics Center [32] авторами виявлено, що у 36% пацієнтів був підвищений рівень тропонінів як свідчення міокардіального ушкодження. При багатофакторному аналізі, після врахування тяжкості перебігу хвороби та супутніх клінічних факторів, у пацієнтів із навіть незначним міокардіальним ушкодженням (тропонін I $>0.03 - 0.09$ ng/ml; $n = 455$; 16.6%) виявлено чітке поєднання з ризиком смерті (hazard ratio (HR): 1.75; 95% CI: 1.37 to 2.24; $p < 0.001$), у той час як більші кількості (тропонін I >0.09 ng/dl; $n = 530$; 19.4%) асоціювалися із ще більшим ризиком (HR: 3.03; 95% CI: 2.42 to 3.80; $p < 0.001$). Автори виявили, що пацієнти з ознаками міокар-

діального ушкодження були старшого віку, частіше мали в анамнезі серцеві хвороби. У цих пацієнтів виявили вищі рівні запальних маркерів та більшу частоту тахіаритмій, артеріальної гіпо- та гіпертензії. Триразове збільшення смертності у пацієнтів із значним підвищенням тропоніну I було також зафіксовано у дослідженні Shi та співавторів, які встановили ризик смерті HR 3.41 (95% CI: 1.62 to 7.16) у пацієнтів із ознаками міокардіального пошкодження [33].

Причини міокардита при COVID-19 потребують окремого аналізу, оскільки можуть бути різними. Є докази як прямого ушкодження міокарда вірусом, так і пошкоджуючої дії власної імунної відповіді організму пацієнта: вплив вивільнення цитокінів та запального каскаду, мікроваскулярний тромбоз, гіпоксія у поєднанні із збільшеними метаболічними потребами міокарда під час гострої хвороби, про що свідчать підвищені рівні С-реактивного протеїна, Д-димера та прокальцитоніна

Можливою причиною ураження міокарду є пряме вірусне пошкодження серцевого м'яза. По таку ймовірність свідчать виявлені геноми вірусної РНК у померлих від COVID-19. Результати автопсії критично хворих пацієнтів, які померли від COVID-19 без клінічних ознак фульмінантного міокардита, засвідчили наявність вірусної РНК у 24 з 39 пацієнтів, з великим вірусним навантаженням (понад 1000 копій РНК/мкг) у 16 з них. У цих пацієнтів із високим вірусним навантаженням виявлено 6 прозапальних цитокінів (тумор-некротизуючий фактор, інтерлейкіни 6,8,18, інтерферон та CCL4) [34].

Значення помірного вірусного навантаження в розвитку міокардиту потребує дослідження, як і те, чи спричинить воно (разом із вивільненням прозапальних речовин) у майбутньому ураження міокарда із його дисфункцією та серцевою недостатністю. Таку гіпотезу підтверджують результати **магнітно-резонансної томографії (МРТ)** серця та виявлені рівні біомаркерів у пацієнтів після COVID-19 [35].

У дослідженні Puntmann та співавтори проаналізували результати МРТ серця з контрастуванням у 100 пацієнтів після підтвер-

дженого COVID-19, частина з яких (67) мала легкий перебіг хвороби і не вимагала госпіталізації. Дослідження виконували через достатньо великий проміжок часу після COVID-19 (у середньому 71 день, квартилі 64-92 дні), у всіх пацієнтів на момент МРТ діагностики був негативний результат ПЛР дослідження на COVID-19.

У пацієнтів виявлено більші розміри лівого шлуночка та нижчу фракцію викиду, ніж в контрольній групі пацієнтів. У 78 пацієнтів виявлено ознаки набряку і запалення міокарда на основі наявності підвищеного сигналу T1 і T2 та ділянок відтермінованого контрастування в міокарді, разом із цим у 71 пацієнта встановлено підвищені рівні кардіоспецифічного тропоніна Т. У трьох пацієнтів з найбільш вираженими патологічними знахідками на МРТ серця виконали ендоміокардіальну біопсію (ЕМБ) і встановили ознаки активної лімфоцитарної інфільтрації, які підтверджують діагноз міокардиту. Дані цього дослідження насторожують на предмет віддалених наслідків персистенції вірусу в міокарді передсердь і шлуночків та можливого розвитку серцевої недостатності. Необхідні лікувальні заходи, спрямовані на попередження ураження міокарда. Потенційну користь можуть принести протизапальні засоби, у тому числі стероїдні гормони, які застосовують у кардіології для лікування хронічного міокардиту різного походження.

Клінічна підозра на міокардит у пацієнтів із COVID-19 повинна виникати у випадках серцевого болю, синусової тахікардії або порушень серцевого ритму, нововинклої серцевої недостатності (яка здебільшого має правошлуночковий характер), та кардіогенного шоку. Методами діагностики є щоденний контроль ЕКГ (особлива увага на нововиявлені порушення ритму і провідності), підвищення серцевих маркерів, підвищення СРП. Методом верифікації ураження міокарда в госпіталізованих хворих є приліжкова ТТЕ для виявлення ознак міокардита: систолічної дисфункції міокарда шлуночків серця, потовщення стінок серця внаслідок набряку, сегментарних розладів скоротливості. Методом підтвердження наявності міокардита є МРТ серця, яка виявляє ознаки набряку міокарда та некрозу [11, 26].

Питання лікування міокардита, спричиненого COVID-19, не є вивченим. Потенційно корисними можуть бути імуносупресивна терапія, а саме стероїдні протизапальні засоби, які застосовували попередньо при міокардитах хронічного перебігу різного походження, однак доказів ефективності такої терапії немає [36, 37].

У наведеному на початку клінічному випадку ми можемо стверджувати про діагноз міокардиту у пацієнта на основі клініки, лабораторних результатів (підвищення СРП) та можливості порівняння ехокардіографічних даних про розміри і скоротливість ЛШ до і після хвороби COVID-19, хоча для підтвердження діагнозу міокардита потрібно було б виконати МРТ серця. Немає однозначних настанов щодо лікування міокардиту COVID-19, однак повідомлення про тривалу лімфоцитарну інфільтрацію міокарда при COVID-міокардитах дозволяють рекомендувати терапію стероїдними гормонами (метилпреднізолон) на тривалий час, користуючись контролем рівня С-реактивного протеїна в крові. Відкритим залишається питання ймовірної ефективності антицитокінових препаратів (толіцизумаб) у лікуванні таких пацієнтів, особливо у гострій фазі хвороби.

Підсумовуючи представлені дані, серцево-судинні ускладнення COVID-19 представлені двома групами захворювань. Перша з них – судинна патологія, пов'язана з ушкодженням ендотелію та гіперкоагуляцією. У профілактиці таких ускладнень основна роль належить терапії антикоагулянтами. Слід пам'ятати, що судинні ускладнення (тромбоемболія, інфаркт міокарда) можуть бути першим клінічним проявом COVID-19. Автори національних рекомендацій вважають, що для адекватної антикоагуляції у пацієнтів із COVID-19 необхідний частий контроль рівня Д-димерів: якщо у пацієнтів із помірно підвищеним рівнем (до 1000 мг/л) достатні профілактичні дози антикоагулянтів (гепаринів), то у пацієнтів із високим рівнем Д-димерів (понад 2000 мг/л) за умови низького ризику кровотечі необхідні лікувальні дози антикоагулянтів (гепаринів) [25].

Іншим проявом серцевої патології при COVID-19 є міокардит. Діагностика міокар-

диту ґрунтується на клінічних, лабораторних даних, результатах ехокардіографії. Методом підтвердження є МРТ серця. Лікування міокардиту при COVID-19 вимагає індивідуального підходу, імуносупресивні ліки можуть бути корисними для покращання відділеного прогнозу.

Обмеження дослідження

Очевидним обмеженням дослідження є відсутність великих рандомізованих проспективних досліджень з приводу серцевих проявів та ускладнень COVID-19, що пояснюється специфікою даної патології та умовами пандемії. Справжня частота серцевих ускладнень COVID-19 не є відомою. У пацієнтів із критичним станом та превалюючою маніфестацією дихальної недостатності діагностика серцевих ускладнень залежить від діагностичних можливостей лікувальної установи, ресурсів медичних працівників (які здебільшого є на межі виснаження). Тому кожний досвід (клінічних випадків, малих серій випадків) має безперечну цінність. Обмеженням є відсутність доказової бази для рекомендації як з профілактики тромботичних ускладнень, так і з лікування міокардиту. Тому в огляді ми навели ті національні рекомендації, які, на нашу думку, найкраще відповідають поставленим завданням [25].

Обмеження у представленому клінічному випадку полягають у відсутності підтвердження ознак міокардиту методами ЕМБ або МРТ. Метод ЕМБ недоступний в Україні, обмежене використання МРТ серця можна пояснити фінансовими можливостями пацієнта (МРТ-апарати є в складі приватних структур). Однак клінічна картина, лабораторні показники та результати ехокардіографії свідчать про запальне походження патології міокарда.

Прикінцеві положення.

Комітет з етики: Біоетична комісія ЛНМУ імені Д.Галицького, протокол № 6 від 10 вересня 2020 р. Наведені клінічні дані в статті не містять інформації для потенційної ідентифікації.

Література/References

1. Szabo S. COVID-19: new disease and chaos with panic, associated with stress. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet]. 2020;59(1). Available from: <https://mspsss.org.ua/index.php/journal/article/view/281>
2. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res*. 2020 Sep 12:1–9. doi: 10.1007/s00011-020-01401-6. Epub ahead of print. PMID: 32918567; PMCID: PMC7486586.
3. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32325026; PMCID: PMC7172722.
4. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation* 2012; 126: 753–67.
5. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145–147.
6. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiol Cardiothorac Imag* 2020;2(2):e200067.
7. Grillet F, Behr J, Calame P, et al. Acute pulmonary embolism associated with COVID-19 pneumonia detected by pulmonary CT angiography. *Radiology* 2020:201544.
8. 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
9. Vernuccio F, Lombardo FP, Cannella R, et al. Thromboembolic complications of COVID-19: the combined effect of a pro-coagulant pattern and an endothelial thrombo-inflammatory syndrome [published online ahead of print, 2020 Aug 4]. *Clin Radiol*. 2020; 75(11): 804–810. doi:10.1016/j.crad.2020.07.019
10. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: e38
11. Cosyns B, Lochy S, Luchian ML, et al. The role of cardiovascular imaging for myocardial injury in hospitalized COVID-19 patients, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 2020; 21, (7): 709–714,
12. Li Y, Wang M, Zhou Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. 2020. https://media.tghn.org/medialibrary/2020/06/Li_2020
13. Benussi A, Pilotto A, Premi E, et al. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy. *Neurology* 2020; published online May 22. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009848>
14. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19, *The Lancet Neurology*, 2020; 19(9): 767–783.
15. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med* 2020; 382: e60
16. Lameijer JRC; van Houte, J; et al.. Severe arterial thromboembolism in patients with Covid-19. *J Crit Care* ;2020; 60: 106–110.
17. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10(2): 83–92.
18. Tedeschi, D, Rizzi, A, Biscaglia, S, Tumscitz, C. Acute myocardial infarction and large coronary thrombosis in a patient with COVID-19. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020; 1– 6. <https://doi.org/10.1002/ccd.29179>
19. Seif S, Ayuna A, Kumar A, Macdonald J. Massive coronary thrombosis caused primary percutaneous coronary intervention to fail in a COVID-19 patient with ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020 May 30:10.1002/ccd.29050. doi: 10.1002/ccd.29050
20. Shams A, Ata F, Mushtaq K, Munir W, Yousaf Z. Coronary thrombosis in a young male with COVID-19. *IDCases*. 2020 Jul 25; 21:e00923. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00923. PMID: 32754426; PMCID: PMC7381412.
21. Al-Sadawi M, Mohiuddin A, Hossain N, et al. Management of ST-Elevation Myocardial Infarction in the COVID-19 Era: The Role of Thrombolysis and Anticoagulation Strategy. *Am J Med Case Rep*. 2020;8(9):262–267. Epub 2020 May 2
22. 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):2478–2480. doi:10.1056/NEJMc2009020
23. Hajra A, Mathai SV, Ball S, et al. Management of Thrombotic Complications in COVID-19: An Update. *Drugs*. 2020; 80:1553–1562. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01377>
24. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1023–26.

25. Oudkerk M, Buller HR, Kuijpers D, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: report of the National Institute for public health of the Netherlands. *Radiology* 2020;201629 <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201629>
26. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: Te possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1463-1471.
27. Gnecci M, Moretti F, Bassi EM, et al. Myocarditis in a 16-year-old boy positive for SARS-CoV-2. *Lancet*. 2020;395(10242):e116. doi:10.1016/S0140-6736(20)31307-6
28. Blagojevic NR, Bosnjakovic D, Vukomanovic V, et al. Acute pericarditis and SARS-CoV-2: case report [published online ahead of print, 2020 Sep 28]. *Int J Infect Dis*. 2020; doi:10.1016/j.ijid.2020.09.1440
29. Paul JF, Charles P, Richaud C, Caussin C, Diakov C. Myocarditis revealing COVID-19 infection in a young patient. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(7):776. doi: 10.1093/ehjci/jeaa107. PMID: 32338706; PMCID: PMC7197601
30. Kim IC, Kim JY, Kim HA, Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1859. doi:10.1093/eurheartj/ehaa288
31. Sala S, Peretto G, Gramegna M, 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):1861-1862. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa286. PMID: 32267502; PMCID:
32. Lala A., Johnson K.W., James L. et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020 , 76 (5) 533-546.
33. Shi S., Qin M., Shen B., et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020; 5(7):802-810. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
34. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*. Published online July 27, 2020.
35. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. Published online July 27, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557
36. Shauer A, Gotsman I, Keren A, Zwas DR, Hellman Y, Durst R, Admon D. Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment. *Isr Med Assoc J*. 2013;15(3):180-185. PMID: 23662385.
37. Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, Dec GW. Viral myocarditis--diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Nov;12(11):670-80. doi: 10.1038/nrcardio.2015.108. Epub 2015 Jul 21. PMID: 26194549.