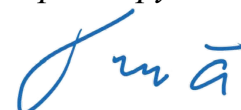


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Быкова Екатерина Евгеньевна

**Особенности медикаментозного лечения нарушений ритма сердца у больных
с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19)**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Подзолков Валерий Иванович

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Эпидемиология нарушений сердечного ритма у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.....	11
1.2. Механизмы развития сердечных аритмий при коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.....	15
1.3. Факторы риска возникновения нарушения сердечного ритма при коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.....	24
1.4. Современные принципы лечения нарушений сердечного ритма у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	41
2.1. Клиническая характеристика пациентов.....	41
2.2. Дизайн диссертационного исследования.....	49
2.3. Методы обследования.....	50
2.3.1. ПЦР-диагностика SARS-CoV-2.....	50
2.3.2. Электрокардиографическое исследование.....	51
2.3.3. Суточное холтеровское мониторирование ЭКГ.....	51
2.3.4. Эхокардиографическое исследование.....	51
2.3.5. Диагностика поражения дыхательной системы.....	52
2.3.6. Диагностика специфических воспалительных маркёров.....	52
2.4. Статистическая обработка данных.....	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	55
3.1. Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с нарушениями ритма сердца и COVID-19.....	55
3.2. Данные лабораторно-инструментальных обследований.....	59
3.2.1. Лабораторные показатели.....	59
3.2.2. Показатели эхокардиографии.....	65
3.2.3. Результаты МСКТ ОГК и сатурации кислорода.....	69

3.3. Предикторы развития нарушения ритма сердца у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.....	74
3.3.1. Предикторы возникновения ЖЭС у пациентов с COVID-19.....	74
3.3.2. Предикторы возникновения пароксизма ФП у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.....	77
3.4. Медикаментозное лечение аритмий у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.....	82
3.4.1. Эффективность β -адреноблокаторов в лечении ЖЭС у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.....	82
3.4.2. Эффективность антиаритмической терапии фибрилляции предсердий у больных коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.....	86
3.5. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами в комплексном лечении аритмий у больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.....	90
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	94
ВЫВОДЫ.....	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) стала одной из глобальных проблем современного мирового сообщества. В конце 2019 года в китайском городе Ухань провинции Хубэй была зафиксирована вспышка респираторной инфекции неизвестного происхождения. Впервые за многолетнюю историю человечества 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции.

Наиболее частым проявлением COVID-19 является поражение дыхательной системы. Для этого заболевания характерна высокая активность воспаления и тромботические осложнения, приводящие к полиорганным поражениям. Ведение пациента с COVID-19 подразумевает не только лечение пневмонии и дыхательной недостаточности, но и своевременное распознавание и лечение поражения других органов-мишеней.

В настоящее время доказано, что коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 оказывает воздействие на сердечно-сосудистую систему, вызывая повреждение миокарда, тромбоэмболические осложнения и фатальные аритмии. Нарушения сердечного ритма являются одним из наиболее частых сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19. Распространенность аритмий варьирует от 6,9% при легком течении коронавирусной инфекции до 44% при тяжелом ее течении. Обсуждаются механизмы возникновения аритмий при COVID-19: гипоксия и нарушение метаболизма; активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, связанная с воздействием вируса; развитие вирусного миокардита.

Появление аритмий приводит к росту тромбоэмболических осложнений и ухудшает прогноз больных с COVID-19. Возникновение желудочковых нарушений сердечного ритма значительно повышает риск развития внезапной сердечной смерти (ВСС).

Истинная природа и частота развития нарушений ритма сердца у пациентов с COVID-19 недостаточно изучены. Появляются новые данные о возможных механизмах развития аритмий при коронавирусной инфекции. Остается предметом дискуссий вопрос о предикторах развития различных нарушений ритма сердца у больных COVID-19, что позволит своевременно назначить лечение и улучшить прогноз пациентов.

До настоящего времени в литературе практически нет исследований, в которых изучалось влияние различных схем медикаментозного лечения нарушений ритма сердца на прогноз пациентов с COVID-19. Таким образом, выявление предикторов нарушений сердечного ритма и оценка эффективности и безопасности медикаментозного лечения аритмий у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 является одной из актуальных задач современной кардиологии.

Степень разработанности темы

В настоящее время проведено несколько исследований, описывающих воздействие COVID-19 и сердечных аритмий на характер течения заболевания и клинический прогноз. В крупномасштабном мета-анализе Liao S.C. и соавторов (2020) было выявлено, что наиболее часто диагностированной аритмией у пациентов с коронавирусной инфекцией была фибрилляция предсердий. В исследовании Aydemir S. и соавторов (2022) предиктором развития летального исхода у госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией был пароксизм фибрилляции предсердий. Однако, клинические исследования, изучавшие особенности медикаментозной терапии нарушений сердечного ритма при коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, практически не проводились.

Цель исследования

Изучить особенности клинического течения и медикаментозного лечения нарушений сердечного ритма у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

Задачи исследования

1. Оценить влияние различных нарушений сердечного ритма на развитие сердечно-сосудистых осложнений и прогноз больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

2. Изучить влияние активности воспаления и поражения дыхательной системы на возникновение различных нарушений сердечного ритма у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

3. Выявить независимые предикторы возникновения желудочковой экстрасистолии и пароксизма фибрилляции предсердий у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

4. Оценить эффективность антиаритмической терапии в лечении желудочковой экстрасистолии и фибрилляции предсердий у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

5. Оценить эффективность проводимой антиаритмической терапии при назначении генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Научная новизна

Впервые доказано, что независимыми предикторами возникновения аритмий у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 являются пожилой возраст, ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка, сатурация кислорода,

измеренная пульсоксиметром на воздухе, менее 95% и объем поражения легочной ткани более 50%.

Впервые показано, что назначение бета-блокаторов в первые сутки госпитализации у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 способствовало значительному снижению числа желудочковых экстрасистол и повышало эффективность купирования пароксизма фибрилляции предсердий.

Впервые выявлено положительное влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами в комплексном лечении аритмий у больных с тяжелым течением SARS-CoV-2.

Личный вклад автора

Автором был самостоятельно проведен поиск и анализ данных литературы по теме диссертационной работы, на основании чего была сформулирована цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования. Анализ медицинской документации, создание компьютерной базы, статистическая обработка и обобщение результатов, подготовка публикаций по теме диссертации, а также ее написание выполнены автором лично.

Теоретическая и практическая значимость

Изучение особенностей клинического течения и медикаментозного лечения нарушений сердечного ритма у пациентов с COVID-19 имеет высокую практическую значимость в комплексной терапии больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в лечебную работу терапевтического отделения Университетской клинической больницы №4, а также в учебную работу кафедры факультетской терапии №2 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Методология и методы исследования

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование, в ходе которого выполнен анализ данных медицинских историй болезни 1709 пациентов с COVID-19 и статистическая обработка материала.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Возникновение пароксизма фибрилляции предсердий во время госпитализации увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

2. Доказано, что пожилой возраст, наличие сердечно-сосудистых заболеваний и тяжёлое течение коронавирусной инфекции увеличивает риск развития нарушений ритма сердца у пациентов с COVID-19.

3. Выявлено, что назначение бета-адреноблокаторов в первые сутки госпитализации способствовало достоверному снижению числа желудочковых экстрасистол и увеличению эффективности купирования пароксизма фибрилляции предсердий у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

4. Показано, что назначение генно-инженерных биологических препаратов позволяет повысить эффективность лечения аритмий у больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 7 и 14 паспорта кардиологии.

Степень достоверности и апробация результатов

Апробация работы состоялась 20 декабря 2022 г. на заседании кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Материалы диссертации были представлены в качестве доклада на XVIII Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия 2022: диагностика и лечение в пандемию COVID-19» (онлайн, 2022), на Российском национальном конгресс кардиологов «Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности — открытость, единство, суверенитет» (онлайн, 2022).

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 12 работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, 4 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, в которых опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 133 страницы машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы, посвященной результатам собственного исследования, и заключения, включающего обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации. Список цитируемой

литературы содержит 207 источников, из которых 28 отечественных и 179 зарубежных. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 41 рисунком.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология нарушений сердечного ритма у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2

Пандемия коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 остается наиболее актуальной медико-социальной проблемой. Несмотря на успехи в лечении и профилактике данного заболевания, показатели заболеваемости имеют тенденцию к волнообразному росту, который взаимосвязан с появлением новых штаммов COVID-19.

Распространённость нарушений сердечного ритма при COVID-19 взаимосвязана с тяжестью течения коронавирусной инфекции и наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [69, 80, 100]. В период предыдущих эпидемических вспышек коронавируса, несмотря на низкую патогенность для человека, имелись упоминания о развитии нарушений ритма сердца при тяжёлом остром респираторном синдроме (Severe acute respiratory syndrome, SARS) в 2002 году и при ближневосточном респираторном синдроме (Middle East respiratory syndrome, MERS) в 2012 году [38]. В работе Lin L. и соавторов было показано, что аритмии были диагностированы у 8(10,3%) из 77(100%) госпитализированных пациентов с SARS [31]. В когортном исследовании Saad M. и соавторов с участием 70 пациентов с MERS нарушения ритма были выявлены у 11 (15,7%) больных [67].

Проведённые эпидемиологические исследования 2020-2022 гг. доказывают, что наиболее часто у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 развиваются: фибрилляция предсердий (ФП), желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) и нарушения проводимости. В мета-анализе Liao S.C. и соавт. при обследовании 17 435 пациентов с COVID-19 у 8,2% больных были диагностированы наджелудочковые аритмии, у 3,3% - жизнеугрожающие желудочковые аритмии и у 10,8% пациентов - нарушения проводимости [128].

В исследовании Garcia-Zamora S. и соавт., включающем 12 713 пациентов с COVID-19, наиболее частыми аритмиями, зарегистрированными во время госпитализации, были ФП - 6,2% пациентов, частые ЖЭ – у 2,5% больных [40]. Sahranavard M. и соавторы в своём мета-анализе, включавшем 4 157 пациентов с коронавирусной инфекцией, сообщили, что частота различных нарушений ритма составила 10,11% [57].

Степень поражения легочной ткани и активность воспалительного процесса при COVID-19 определяют частоту возникновения различных нарушений сердечного ритма. В мета-анализе Pranata R. и соавторов с участием 784 пациентов нарушения сердечного ритма были выявлены у 19% больных с благоприятным исходом заболевания и у 48% пациентов с неблагоприятными исходами COVID-19 [160]. Wen W. и соавт. при обследовании большого числа пациентов установили, что частота нарушений ритма сердца у пациентов при тяжелой форме коронавирусной инфекции была значительно выше, чем у больных с лёгкой и средней формой COVID-19 [203].

ФП является самой распространённой наджелудочковой тахиаритмией. За последние десятилетия было отмечено, что с увеличением средней продолжительности жизни населения уровень заболеваемости ФП также возрастает. Появление данной аритмии в анамнезе увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений и ухудшает прогноз пациентов. Распространённость ФП увеличивается с возрастом, она составляет от 2 до 4% среди пациентов среднего возраста и достигает 13% у пациентов старше 80 лет [169].

ФП часто диагностируют у больных с COVID-19. В крупнейшем мета-анализе Romiti G.F. и соавт. было включено 187 716 пациентов с COVID-19. Авторы доказали, что распространённость ФП среди пациентов с тяжёлым течением коронавирусной инфекции составляет 8% [165]. В работе Fumagalli S. и соавт. при анализе регистра GeroCovid, в который было включено 2 474 пациентов с COVID-19 распространённость ФП достигала 21,8% [47]. В работе Peltzer B. и соавт. ФП страдали 154 (14,6%), другие наджелудочковые аритмии были выявлены у 40

(3,8%) больных с COVID-19. При этом впервые выявленные аритмии отмечались у 101 (9,6%) пациентов. Авторы сделали вывод, что возникновение наджелудочковых аритмий повышают вероятность неблагоприятного прогноза у пациентов с коронавирусной инфекцией [155].

В ряде работ была показана высокая распространенность впервые возникших случаев ФП при COVID-19. В исследовании Aboyme A. и соавт. впервые возникшие пароксизмы ФП возникали у 9,73% пациентов, а ТП - у 1,66% больных, госпитализированных с диагнозом коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 [32]. В одноцентровое исследование Kelesoglu S. и соавт. было включено 658 пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, впервые возникшая ФП была выявлена у 33 (5%) пациентов [141]. Многоцентровое ретроспективное исследование Wetterslev M. и соавт. включало 155 пациентов с COVID-19, находившихся в отделении интенсивной терапии (ОИТ). У 68% пациентов авторы диагностировали впервые возникшие нарушения ритма сердца, которые были связаны с тяжестью воспаления. Смертность у пациентов с аритмиями была существенно выше, чем у пациентов без нарушений сердечного ритма [53].

Проведенные клинические исследования позволяют утверждать, что у пациентов с COVID-19 значительно увеличивается риск рецидивов аритмии при пароксизмальной или персистирующей форме ФП. В работе Yarmoohammadi H. и соавт. у 16 пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 были диагностированы пароксизмы ФП, у 13 (81%) ранее в анамнезе имелись эпизоды ФП. Возникновение пароксизмов ФП значительно ухудшало прогноз пациентов [103].

Желудочковые нарушения ритма диагностируются у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 менее часто, чем наджелудочковые аритмии [59]. Однако, наличие данного типа аритмий связано с тяжёлым течением заболевания, приводит к увеличению риска внезапной сердечной смерти и значительно ухудшает прогноз. В работе Mesquita D. и соавт. при обследовании 692 госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 у 3,1% была зарегистрирована желудочковая тахикардия. Авторы сделали вывод, что

желудочковые аритмии часто встречались у больных с крайне тяжёлым течением COVID-19 и полиорганной недостаточностью и не зависели от использования различных схем противовирусной терапии [157]. Pimentel M. и соавт. сообщили о наличии стойкой желудочковой тахикардии у 9,5% больных с тяжелым течением COVID-19 [156].

Риск развития ВСС у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 по данным разных авторов составляет от 0,9% до 11% [126, 181]. В исследовании Cho J.H. и соавторов при включении 143 пациентов с тяжелым течением COVID-19 было показано, что ЖЭС наблюдались у 28,7% больных, неустойчивая желудочковая тахикардия - у 15,4%, устойчивая желудочковая тахикардия - у 1,4% и фибрилляция желудочков наблюдались у 0,7% пациентов [54].

В крупнейшем мета-анализе, проведенным китайскими коллегами, при обследовании 33296 больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 показатель летальности у пациентов с аритмиями составил 32,8% и был значительно выше, чем у больных без нарушений сердечного ритма - 14,2%. Авторы сделали вывод, что возникновение аритмий связано с повышенной внутрибольничной смертностью и может использоваться в качестве отрицательного маркера при оценке прогноза [150].

В настоящее время появляется большое число публикаций, подтверждающих различное влияние постковидного синдрома на сердечно-сосудистую систему [2, 17, 26, 153, 158, 187]. Среди различных клинических проявлений постковидного синдрома можно отнести синдром постуральной ортостатической тахикардии, одним из гемодинамических критериев которого является стойкое в течение 10 минут повышение ЧСС более 30 ударов в минуту при переходе из положения лежа в вертикальное положение при отсутствии ортостатической гипотензии (снижение САД > 20 мм рт.ст. или ДАД > 10 мм рт.ст.) [18].

Aranyó J. и соавт. при обследовании 200 пациентов с симптомами, сохраняющимися через 3 месяца после заражения COVID-19, обнаружили, что критерии постуральной ортостатической тахикардии были диагностированы у 17% больных [115]. Liu T. и соавт. в своём исследовании наблюдали 594 пациентов на

протяжении 12 месяцев после выписки из стационара с диагнозом COVID-19. Нарушения сердечного ритма через 3 месяца после выписки возникли у 256 (51,0%) пациентов, через 6 месяцев - у 258 (61,1%) больных [197].

В работе Чистяковой М. В. и соавт. проводилось исследование частоты и характера нарушений ритма сердца у пациентов через 3 месяца после перенесенной коронавирусной инфекции. При проведении суточного мониторирования ЭКГ ЖЭ была диагностирована у 29,6% пациентов со средней степенью и у 57,8% больных с тяжёлой степенью COVID-19, ФП - у 3,7% и 10% пациентов соответственно [1].

Ingul С. и соавторы обследовали 204 больных, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, через 3 месяца после выписки из стационара. Различные нарушения ритма были обнаружены у 27% пациентов [58]. В исследование Багдасарьян А.С. и соавт. было включено 78 пациентов с ранее подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 через 12 и более недель после начала заболевания. Впервые зарегистрированный пароксизм ФП был диагностирован у 17,5% больных без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний и у 31,6% больных с АГ [25].

Таким образом, проведённые исследования, позволяют утверждать, что ФП и ЖЭ – наиболее распространенные аритмии у больных коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Появление данных нарушений сердечного ритма увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений и значительно ухудшает прогноз больных с COVID-19, что определяют актуальность проблемы их профилактики и лечения.

1.2. Механизмы развития сердечных аритмий при коронавирусной инфекции SARS-CoV-2

До настоящего времени механизмы, лежащие в основе развития нарушений ритма сердца при коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, остаются до конца неизученными.

Одним из наиболее важных факторов, лежащих в развитии нарушений ритма при COVID-19 считают гипоксию, возникающую у больных с тяжёлой вирусной

пневмонией. При гипоксии развиваются нарушение функции ионных каналов, изменение метаболизма в клетках и гибель кардиомиоцитов, что в последующем способствует развитию сердечных аритмий [39, 124, 180, 203]. В состоянии гипоксии значительно снижается энергообеспечение клеточного метаболизма и увеличивается анаэробная ферментация, вызывая внутриклеточный ацидоз и высвобождение свободных радикалов кислорода, разрушающих фосфолипидный слой клеточной мембраны. Приток ионов кальция вследствие гипоксии, также приводит к повреждению и апоптозу кардиомиоцитов [166, 200, 206]. Низкий уровень кислорода способствует анаэробному дыханию, которое снижает клеточный рН, что приводит к увеличению уровня цитозольного кальция и внеклеточного калия, способствует ранней и поздней деполяризации и изменению продолжительности потенциала действия. Повышение уровня внеклеточного калия может снизить порог потенциала действия, увеличивает проводимость электрических импульсов в миокарде.

При тяжёлой гипоксии нарушается межклеточное взаимодействие кардиомиоцитов. Возникает дефосфорилирование белка щелевого межклеточного контакта коннексина-43, что уменьшает электрическое сцепление и анизотропию миокарда, что может нарушить проведение и способствует возникновению аритмий при COVID-19 [14]. В некоторых исследованиях отмечается более частое развитие нарушений ритма сердца у больных с тяжёлым течением новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 и тяжёлой дыхательной недостаточностью, которым требовались терапия кислородом и лечение преимущественно в отделении интенсивной терапии. В работе Bhatla A. и соавт. было отмечено, что уровень сатурации кислорода на воздухе был ниже у больных, находящихся в ОИТ, чем у пациентов в отделении общего профиля; а аритмии чаще возникали у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии [77].

В исследовании Peltzer B. и соавторов у больных с аритмиями гипоксия была диагностирована достоверно чаще – в 69% случаев, чем у пациентов без нарушений ритма сердца – в 49,2% [154]. Colon C.M. и соавторы в своей работе показали значение гипоксии в развитии наджелудочковых аритмий: из 115 пациентов с

COVID-19 только 69 (60%) были госпитализированы в ОИТ. У 19 пациентов (16,5%) в ОИТ впервые возникли наджелудочковые аритмии (ФП, ТП и наджелудочковая тахикардия). Необходимость искусственной вентиляции легких напрямую коррелировала с развитием предсердных аритмий [46]. Возникновение наджелудочковых аритмий значительно ухудшает прогноз пациентов с COVID-19. В работе Musikantow D.R. и соавт. было отмечено, что пациенты с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, у которых были зарегистрированы наджелудочковые нарушения ритма, чаще подвергались интубации и последующей искусственной вентиляции лёгких [49]. В проведённых клинических исследованиях было показано, что гипоксия является основным механизмом развития аритмий и желудочковых жизнеугрожающих нарушений ритма.

Другим потенциальным механизмом развития нарушений ритма при новой коронавирусной инфекции является воздействие вируса на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). SARS-CoV-2 использует спайковый S-белок для связывания с рецепторами АПФ-2 на мембране миокардиальной клетки [182]. Взаимодействие между вирусом и рецептором АПФ-2 клетки-хозяина является начальным шагом в проникновении вирусной инфекции внутрь клетки и важным фактором, определяющим диапазон тропности вируса к различным тканям. Белок оболочки вируса SARS-CoV-2 (шиповый S-белок) разделены на S1 и S2 субъединиц при взаимодействии с рецептором АПФ-2. Даже несмотря на то, что субъединица S2 не связывается напрямую с рецептором АПФ-2, она сохраняет функциональные компоненты, необходимые для слияния мембран вируса с мембраной клеток хозяина. Связывание с рецепторами S1-субъединицы является критическим моментом для проникновения SARS-CoV-2 в клетку. S1 включает рецептор-связывающий домен, который облегчает прямое связывание с пептидазным доменом АПФ-2, чтобы обеспечить проникновение вируса в клетки-хозяина. Протеолитическое расщепление рецептор-связывающего домена на С-конце белка S1-субъединицы является обязательным для начала взаимодействия с пептидазным доменом рецептора АПФ-2. Протеолитическое расщепление спайковых белков с помощью трансмембранной сериновой протеазы

2-го типа человека (TMPRSS2) сопровождается слиянием мембран вируса и клетки-хозяина. За этим следует развитие воронкообразной структуры, состоящей из двух гептадных копий в белке S2-субъединицы в антипараллельном пучке из шести спиралей, тем самым катализируя слияние с последующей доставкой вирусного генетического материала в цитоплазму поражённой клетки [4, 103, 119, 179]. Когда вирус связывается с рецепторами АПФ-2 кардиомиоцитов происходит подавление данных рецепторов, что вызывает беспрепятственное накопление ангиотензина-II и приводит к усилению его неблагоприятных биологических эффектов [172]. Ангиотензин-II является мощным вазоконстриктором, усиливает задержку натрия и способствует развитию фиброза ткани. Изменение АТ1-рецепторов к ангиотензину-II типа 1 (АТ1) повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [29, 206]. Ангиотензин-II может стимулировать синтез коллагена и ингибировать активность матриксной металлопротеиназы I, что приводит к избыточному накоплению коллагена и вызывает структурные изменения кардиомиоцитов. Матриксная металлопротеиназа I является критическим ферментом, разрушающим волокнистый коллаген в интерстиции миокарда. Его ингибирование приводит к избыточному накоплению коллагена, что, в свою очередь, приводит к фиброзу и ремоделированию миокарда [8, 30]. Кроме того, ангиотензин-II активирует НАДФН-оксидазу с образованием активных форм кислорода и последующим окислительным стрессом.

В миокарде щелевые контакты, состоящие из белков коннексинов, образуют межклеточные пути, ответственные за электрическую связь и скоординированное распространение потенциала действия между соседними кардиомиоцитами [88]. Коннексины также чувствительны к свободным радикалам кислорода. Потенциальное звено такого негативного взаимодействия включает активацию тирозинкиназы, которая конкурирует с белками щелевого клеточного контакта и тем самым вызывает их подавление и модификацию проводимости электрического импульса [34, 107]. Нарушение в регуляции РААС могут приводить к поражению кардиомиоцитов и возникновению нарушений сердечного ритма.

Ещё одним механизмом возникновения аритмий при новой коронавирусной инфекции является прямое воздействие вируса на миокард. Исследования *in vitro* показали, что SARS-CoV-2 может активно реплицироваться в кардиомиоцитах, полученных из колонии человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (иПСК), путем связывания с АПФ-2 [173, 183]. В данных работах было отмечено, что репликация вируса в иПСК приводила к транскрипционным и морфологическим признакам повреждения, к изменению электрофизиологических свойств, гибели клеток и нарушению сократительной функции миокарда [184, 185]. Tavazzi G. и соавторы сообщили о первом случае подтверждения наличия вирусных частиц SARS-CoV-2 в миокарде и о некрозе кардиомиоцитов с помощью эндомикардиальной биопсии [140]. Bailey A. и соавторы рассмотрели образцы аутопсийного материала и эндомикардиальной биопсии у пациентов с COVID-19. Вирусный белок SARS-CoV-2 был обнаружен в кардиомиоцитах всех исследуемых образцов [184]. В работе Lindner D. и соавторов было показано, что при аутопсии 39 пациентов с COVID-19 РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в миокарде 24 пациентов; в то время как отрицательно-полярная нить РНК, указывающая на активную репликацию вируса, была обнаружена только в миокарде 5 пациентов [45]. Bearse M. и соавторы при исследовании аутопсийного материала еще 41 пациента показали, что, хотя РНК SARS-CoV-2 может быть обнаружена в миокарде большого числа пациентов ($n = 30$), наличие SARS-CoV-2 в кардиомиоцитах встречается редко [102]. Противоположные результатам были получены в работе Perez-Bermejo J.A. и соавт. и Massoth L.R. и соавт. Среди образцов аутопсии пяти пациентов с COVID-19 авторы не обнаружили вирусных антигенов в миокарде, хотя у всех пациентов наблюдались структурные изменения кардиомиоцитов [74, 183].

В настоящее время прямое вирусное повреждение кардиомиоцитов при новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 остается до конца не изученным. Миокардит, вызванный коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, потенциально может предрасполагать к возникновению блокады и нарушений проводимости [169]. Пациенты с COVID-19 с признаками острого повреждения миокарда и

сердечной недостаточности имеют более высокую вероятность развития нарушений ритма сердца по сравнению с больными без таковых. Существует несколько предполагаемых механизмов аритмий при вирусном миокардите: нарушение реполяризации в кардиомиоцитах, вызванный лизисом мембран; ишемию, вызванную эндотелиальной дисфункцией, снижение экспрессии белков целевого межклеточного контакта в миокарде, изменение уровня кальция и каналопатии, а также поствоспалительный фиброз миокарда.

В исследовании Ruan Q. и соавторов при анализе 68 смертельных случаев COVID-19 было обнаружено, что у 5 пациентов (7%) диагностировали миокардит с летальным исходом [70]. В исследовании Deng Q. и соавт. приняли участие 112 пациентов с COVID-19, у 14 (12,5%) из которых были выявлены морфологические признаки миокардита [190]. Rathore S.S. и соавторы описали миокардит у 42 пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2: наиболее распространенным гистопатологическими изменениями были диффузные воспалительные лимфоцитарные инфильтраты [171].

Снижение глобальной сократительной функции миокарда значительно увеличивает риск развития аритмий у пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. В исследовании Iacopino S. и соавторов среднее значение фракции выброса левого желудочка у пациентов с нарушениями ритма было значительно меньше, чем у больных без аритмий [145]. Повышение биомаркеров может отражать системное воспаление у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [167].

Среди менее изученных механизмов влияния инфекции на миокард обсуждается неблагоприятное воздействие провоспалительных цитокинов. Повреждение миокарда с развитием нарушений ритма у больных с новой коронавирусной инфекцией происходит путём клеточно-опосредованной цитотоксичности при миграции праймированных CD8⁺ Т-лимфоцитов в ткань миокарда. При развитии «цитокинового шторма» провоспалительные цитокины высвобождаются в кровотоки, увеличивают пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов, макрофагов и естественных клеток-киллеров, высвобождая более 150 цитокинов и химических

медиаторов. Развитие «цитокинового шторма» приводит к положительной обратной связи иммунной активации и повреждению миокарда [19, 86, 187]. Более того, провоспалительные цитокины, в частности, фактор некроза опухоли- α (TNF), интерлейнин-1 (IL-1) и IL-6, могут оказывать аритмогенное действие, непосредственно влияя на функцию ионных каналов сердца [127]. Возникает электрофизиологическое ремоделирование, которое включает снижение реполяризирующих токов K^+ , экспрессию коннексинов и нарушение обмена внутриклеточного Ca^{2+} [196]. В ряде работ было показано, что TNF вызывает дисфункцию щелевых контактов в миоцитах предсердий посредством нарушения экспрессии и/или распределения коннексина-40 и коннексина-43 и что эти изменения способствуют медленной и гетерогенной проводимости в предсердиях [60]. Провоспалительные цитокины через активацию системы металлопротеиназ способствуют развитию эндотелиальной дисфункции, что приводит к гибели кардиомиоцитов в условиях гипоксии и дальнейшему возникновению нарушений сердечного ритма. Так же гиперактивный воспалительный ответ, приводящий к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию и выработке провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF- α , может способствовать повышенной свёртываемости крови, нарушая баланс между коагуляцией и фибринолитическими путями [39]. Возникновение коагулопатии приведёт к тромбозам, эмболическим осложнениям; перегрузке правого предсердия и развитию аритмий. Кроме того, IL-6, TNF- α могут влиять на функцию K^+ и Ca^{2+} ионных каналов кардиомиоцитов желудочков и увеличивают продолжительность их потенциала действия, что увеличивает риск развития желудочковой аритмии [149]. Guan H. и соавторы в своей работе сделали вывод, что у пациентов с четырехкратным повышенным уровнем провоспалительного цитокина IL-6 чаще были диагностированы предсердные аритмии по сравнению с теми, у кого уровень IL-6 был повышен менее, чем в 2 раза [42]. В исследовании Musikantow D.R. и соавт. сообщалось, что уровень С-реактивного белка был выше у пациентов с COVID-19 с предсердными аритмиями, чем у больных без нарушений ритма. Уровень IL-6 у пациентов с наджелудочковыми аритмиями так же был выше [49].

В работе Iacopino S. и соавт. высокий уровень С-реактивного белка чаще отмечался у больных с ФП [145]. Повышение провоспалительных цитокинов и маркёров воспаления увеличивает риск развития нарушений ритма сердца у пациентов с COVID-19.

На сегодняшний день разработаны множество критериев и шкал для оценки степени активности воспалительного синдрома и его критичного повышения «цитокинового шторма» у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 [11]. Критерии Kaiser Permanente Southern California (KPSC) включают: содержание сывороточного ферритина >2000 нг/мл и повышение содержания любого другого маркера воспаления или повышение содержания ≥ 4 маркеров воспаления, включая С-реактивный белок >70 мг/л; ферритин >700 нг/мл, D-димер >1000 нг/мл, триглицериды >265 мг/дл, АСТ >59 ЕД/л, ЛДГ >300 ЕД/л, лимфопения <800 клеток/мкл и нейтрофилия >8000 клеток/мкл [92]. Диагностические критерии The COVID-19 Pandemic Health System REsilience PROGRAM (REPROGRAM) основаны на подсчёте: 1) повышения содержания одного из маркеров воспаления ферритина >1000 нг/мл, С-реактивного белка >25 мг/л и ИЛ-6); 2) наличие дыхательной недостаточности, двусторонней пневмонии и прогрессирующее увеличение потребности в неинвазивной респираторной поддержке; 3) D-димер >1000 нг/мл; 4) ЛДГ >300 ЕД/л; 5) лимфопения <800 клеток/мкл; 6) прокальцитонин $>0,5$ нг/мл и 7) повышение уровня АСТ [85]. Исследовательская группа Temple University предложила другую систему диагностических критериев синдрома «цитокинового шторма» при COVID-19, которая состоит из обязательных критериев - клинические проявления инфекции; лабораторное подтверждение инфекции; характерные изменения на КТ; ферритин >250 нг/мл; СРБ $>4,6$ мг/дл – и трёх групп дополнительных критериев [192].

Ещё одним из возможных механизмов развития нарушений ритма сердца у больных с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 является нарушение электролитного баланса, генез которого частично связан с нарушением регуляции РААС и наличием гипокалиемии у больных с COVID-19 [10, 35, 43, 96]. В процессе проникновения вируса в клетки и его репликации происходит истощение и

подавление действия АПФ-2. Это вызывает повышение уровня ангиотензина-II и активирует АТ1 рецепторы, которые индуцируют реабсорбцию натрия и воды почками. Кроме того, происходит повышение уровня альдостерона, что вызывает повышенную экскрецию калия с мочой [79, 188, 206]. Известно о пагубном влиянии SARS-CoV-2 на почечные канальца. Цитопатические эффекты COVID-19 на подоциты и клетки проксимальных извитых канальцев, осуществляемые через взаимодействие с рецепторами к АПФ-2, могут вызывать острое почечное повреждение, что неминуемо приведёт к дисбалансу жидкости и электролитов, в том числе к гипокалиемии и повышенному риску развития сердечных аритмий и внезапной сердечной смерти [112, 131, 159]. При гипокалиемии потенциал действия и рефрактерный период могут увеличиваться, что способствует развитию аритмии по механизму reentry. В работе Rav-Acha M. и соавторов средний уровень калия сыворотки крови был незначительно ниже у пациентов с COVID-19 с нарушениями ритма сердца, чем у пациентов без аритмии [51]. Peltzer В. и соавторы сообщили, что острая почечная недостаточность у пациентов с COVID-19 и сердечными аритмиями была диагностирована в 4,4% случаях, тогда как у больных без нарушений ритма сердца эта цифра составила значительно меньше (2,8%) [154]. В другом исследовании Peltzer В. отметил, что острое повреждение почек было диагностировано чаще у больных с наджелудочковыми аритмиями (6,0%), чем у пациентов без таковых (2,7%) [155].

Таким образом, возможными механизмами развития нарушений сердечного ритма у больных с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 могут быть: гипоксия с нарушением метаболизма кардиомиоцитов, нарушение в регуляции РААС, прямое токсическое воздействие вируса на клетки миокарда и изменение уровня калия.

1.3. Факторы риска возникновения нарушения сердечного ритма при коронавирусной инфекции SARS-CoV-2

В современной литературе имеется много данных, позволяющих выделить факторы риска неблагоприятного течения COVID-19. Однако, исследований, изучавших влияние этих факторов на развитие аритмий чрезвычайно мало.

К факторам риска неблагоприятного течения COVID-19 можно отнести: пол, возраст, наличие коморбидной патологии – артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД) 2 типа, ожирение, бронхообструктивные заболевания лёгких. В работе Вёрткина А.Л. и соавторов было показано, что у больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией наблюдается высокая частота коморбидных патологий, которые определяли тяжесть течения заболевания: возраст старше 75 лет, АГ, ИБС, тяжёлая ХСН, хроническая болезнь почек, СД 2 типа и ожирение. Среди умерших женщин преобладали такие факторы риска, как возраст, ИБС, ХСН и СД 2 типа; среди умерших мужчин – ОНМК, тяжёлая ХСН и ожирение [6].

По данным некоторых исследований пациенты мужского пола являются более предрасположенными к тяжёлому течению коронавирусной инфекции. В крупнейшем мета-анализе Fang X. и соавт. при участии более, чем 10 000 пациентов с COVID-19, тяжёлое течение заболевания и прогностически неблагоприятные исходы наблюдали чаще у мужчин [98]. В другом крупном мета-анализе Zheng Z. и соавторов, включавшем 3027 больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, было доказано, что мужской пол является фактором риска неблагоприятного прогноза [177].

Одним из возможных предикторов аритмии у больных с коронавирусной инфекцией является мужской пол. Мужчины с COVID-19 более предрасположены к развитию нарушений ритма сердца, чем женщины. В работе Liu Q. и соавт. у мужчин с COVID-19 аритмии развивались при тяжёлом течении инфекции в 80% случаев, а у женщин значительно реже – 20% [130]. Так же Parwani A.S. и соавторы

наблюдали за пациентами с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, а также рентгенологически подтвержденным поражением легких, поступивших в отделение интенсивной терапии и реанимации. Авторы сообщили, что впервые возникшие наджелудочковые аритмии наблюдались чаще у пациентов мужского пола (78,4%) [55]. Yarmohammadi H. и соавт. показали, что пароксизм фибрилляции предсердий, в том числе впервые возникшая ФП развивались чаще в мужской популяции. Так же авторы сделали вывод, что мужской пол является независимым предиктором летального исхода у пациентов с COVID-19 и предсердными нарушениями ритма [103].

Пожилой возраст пациентов является ведущим фактором риска развития фатальных осложнений и летальных исходов при COVID-19. В мета-анализе Li J. и соавторов при участии 281 461 больного с коронавирусной инфекцией пожилой возраст был связан с показателями смертности в исследуемой популяции [99]. В исследовании COVID-NET авторы сообщили, что независимым предиктором госпитализации пациентов с COVID-19 в отделение реанимации и интенсивной терапии был пожилой возраст. Показатели госпитальной смертности так же увеличивались пропорционально возрасту пациентов [125].

В некоторых исследованиях было оценено влияние возраста на развитие аритмий при COVID-19. Пациенты старшего возраста с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 имеют более высокий риск развития нарушений ритма сердца. Zylla M.M. и соавторы в своём исследовании отметили, что средний возраст пациентов с нарушениями ритма сердца был выше, чем у больных без аритмий. Пожилой возраст был предиктором тяжёлого течения коронавирусной инфекции у больных с аритмиями [161]. Аналогичные результаты были получены в работе Peltzer B. и соавт. Как сообщают авторы, у пациентов с аритмиями чаще развивалась дыхательная недостаточность, требующая искусственной вентиляции легких, тромбоэмболические осложнения [154]. Guan H. и соавторы доказали, что риск развития нарушений сердечного ритма был выше у пациентов старше 65 лет (65,9%) [42].

В литературе обсуждается значение коморбидной патологии на характер течения COVID-19 и развитие осложнений в рамках данного заболевания. В мета-анализе Jain V. и соавторов было показано, что коморбидные пациенты чаще имели тяжёлое течение коронавирусной инфекции и чаще госпитализировались в отделение реанимации и интенсивной терапии [122].

Коморбидность так же увеличивает риск развития нарушений ритма сердца при коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Fumagalli S. и соавторы сообщили, что у пациентов с аритмиями чаще встречались коморбидные состояния, чем у больных с синусовым ритмом [47].

Пациенты с COVID-19, которые имеют в анамнезе сердечно-сосудистую патологию, включая АГ, ИБС и ХСН имеют более высокий риск развития нарушений ритма сердца. Морфофункциональные изменения структуры миокарда способствуют значительно более тяжёлому изменению кардиомиоцитов. Дисбаланс между вызванным инфекцией SARS-CoV-2 увеличением метаболических потребностей и снижением сердечного резерва может привести к усиленной воспалительной реакции и повреждению миокарда, что повысит риск развития сердечных аритмий [50].

Одним из наиболее распространённых заболеваний сердечно-сосудистой системы является АГ.

Наличие АГ можно считать неблагоприятным фактором течения COVID-19 и независимым фактором риска перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии. В работе Mudatsir M. и соавторов было показано, что наличие АГ у пациентов с COVID-19 является независимым предиктором развития тяжёлого течения заболевания. Повышение систолического АД достоверно увеличивало риск развития тяжёлого течения коронавирусной инфекции почти в 2 раза [163]. В мета-анализе Lipri G. и соавт. было обнаружено, что АГ в 2,5 раза увеличивает риск развития тяжелого течения COVID-19, а также связана с более высоким риском наступления летального исхода, особенно у пожилых людей [129].

В ряде исследований больные с АГ имели достоверно большее число нарушений сердечного ритма в период пребывания в стационаре с COVID-19, чем пациенты с

нормальным значением АД. Например, в работе Guan H. и соавторов доля пациентов с COVID-19, имеющих в анамнезе АГ составила 50,6% и была больше, чем среди пациентов без сердечных аритмий – 33,6% [42]. Peltzer В. и соавторы в своём исследовании сообщили, что у пациентов с АГ достоверно чаще возникали аритмии, чем у больных без АГ (49%) [154]. В работе Russo V. и соавторов было отмечено, что больные с АГ и COVID-19 имели более высокую распространённость ФП, чем у пациентов с нормальным значением АД [68]. По данным проведённых исследований наиболее частыми аритмиями у пациентов с АГ были наджелудочковые нарушения ритма [49, 155].

ИБС считают одной из частых сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с тяжёлым течением COVID-19. В крупном мета-анализе Figliozzi S. и соавторов, включавшем порядка более полумиллиона пациентов, было показано, что острый инфаркт миокарда (ОИМ) являлся независимым предиктором тяжёлого течения коронавирусной инфекции с возможным неблагоприятным исходом госпитализации. ОИМ в 10,5 раз увеличивал риск госпитальной смертности [162]. В другом мета-анализе Zhu Z. и соавт. сделали вывод, что острый коронарный синдром и связанные с ними лабораторные маркёры повреждения миокарда являются предикторами тяжёлого течения COVID-19. ОИМ увеличивает вероятность наступления летального исхода в 7 раз [56].

ИБС является субстратом развития фатальных желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти в 80% случаев [5]. Синусовый узел способен к спонтанной диастолической деполяризации в физиологических условиях. Скорость спонтанной диастолической деполяризации у повреждённых кардиомиоцитов может превышать частоту генерации импульсов в синоатриальном узле, превращая эти клетки в эктопические очаги ритма [202]. В условиях ишемии происходит истощение энергетических запасов АТФ, что связано с интерстициальным накоплением K^+ и катехоламинов [89].

В исследовании Rav-Acha M. и соавт. пациенты с COVID-19, у которых были диагностированы впервые возникшие аритмии, достоверно чаще страдали ИБС – 25%, чем больные без нарушений ритма – 7,5% [51]. Abdulrahman A. и соавторы в

своей работе отметили, что 33,3% больных, у которых была диагностирована ФП, страдали ИБС, что достоверно выше, чем у 10,6% пациентов без нарушения сердечного ритма [121]. По данным ряда исследований, у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и ИБС чаще были диагностированы нарушения ритма, чем у больных без ИБС.

Ещё одним из наиболее значимых факторов риска развития аритмий при COVID-19 считают ХСН. У пациентов с коронавирусной инфекцией и ХСН возрастает риск тяжёлого течения заболевания и госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, а также риск развития летального исхода [16]. Поэтому таким больным требуется надлежащее ведение и своевременный мониторинг для предотвращения неблагоприятных исходов. Hessami A. и соавторы в своём исследовании доказали, что ХСН является фактором риска развития летального исхода у пациентов с коронавирусной инфекцией [63]. В работе Akbari A. и соавт. исследовали пациентов, которые при повторном заболевании COVID-19, были госпитализированы в связи с тяжестью течения. Авторы сделали заключение, что наличие ХСН является фактором риска тяжёлого течения коронавирусной инфекции при повторном заболевании [64]. В мета-анализе Benhuri V. и соавторов было выявлено, что у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 уровни BNP были достоверно выше, чем у пациентов со средней и лёгкой степенью тяжести [97].

Аритмии, обусловленные наличием сердечной недостаточности, протекают тяжело, ухудшают гемодинамику, а также усугубляют прогноз не только у пациентов с COVID-19, но и в общей популяции [108]. Развитию аритмий при ХСН способствуют нарушения нейрогормональной регуляции, эндотелиальная дисфункция, дисбаланс провоспалительных цитокинов и фиброз миокарда [28].

В исследовании Rav-Acha M. и соавт. у пациентов с COVID-19 с впервые возникшими аритмиями чаще отмечалось наличие застойной сердечной недостаточности - 21,4%, чем у больных без нарушений ритма - 5,2% [51]. Iacopino S. и соавторы сообщили, что в анамнезе у 25% пациентов с впервые возникшими

аритмиями имела ХСН, тогда как у больных без нарушений сердечного ритма эта цифра была ниже и составила 17% [145].

Нарушение метаболизма глюкозы – является одним из значимых факторов риска развития сердечных аритмий у пациентов с COVID-19. На сегодняшний день наиболее широко изучена связь между сахарным диабетом (СД) и ФП. В мета-анализе Nuxley R.R. и соавт. было обнаружено, что пациенты с диабетом имеют примерно на 40% больший риск развития фибрилляции предсердий по сравнению с пациентами, не страдающими диабетом [137]. В мета-анализе Aune D. и соавторов выявили увеличение риска развития фибрилляции предсердий на 20% у пациентов с преддиабетом, тогда как у пациентов с диабетом это число было увеличено до 28% [90]. Оксидативный стресс при СД способствует развитию фиброза предсердий, что увеличивает вероятность развития ФП.

У больных с коронавирусной инфекцией и СД отмечаются более высокое число сердечно-сосудистых осложнений. Abe T. и соавторы в своём исследовании сделали вывод, что ОИМ достоверно чаще развивался у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и СД [62]. В мета-анализе Huang I. и соавт. было показано, что СД был предиктором смерти и тяжелого течения COVID-19 [111]. Контроль гликемического профиля наряду с адекватной стратегией лечения коронавирусной инфекции могут улучшить прогноз у больных, инфицированных SARS-CoV-2.

При COVID-19 так же наблюдается связь между наличием СД и развитием нарушений ритма сердца. В работе Zylla M.M. и соавторов у пациентов с COVID-19, у которых были диагностированы какие-либо аритмии, чаще встречался СД в анамнезе – 20,6%, чем у пациентов без нарушений ритма – 16,7% [161]. В работе Musikantow D.R. и соавт. число пациентов с наджелудочковыми аритмиями с СД было значительно выше – 33,3%, чем больных без аритмий – 23,7% [49]. В исследовании Abdulrahman A. и соавторов у пациентов с ФП сахарный диабет встречался в 46,7% случаев, тогда как у больных данной аритмией в 35,9% [121].

Ожирение увеличивает риск тяжёлого течения, госпитализации в ОИТ, потребности в ИВЛ и летального исхода среди пациентов с COVID-19. Жировая ткань богата данными рецепторами АПФ-2, что может объяснить более высокую степень инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и полиорганной дисфункции. Так же может снижать уровень противовоспалительных цитокинов, что приводит к недостаточному иммунному ответу.

В крупнейшем мета-анализе Но J. и соавторы сделали вывод, что ожирение увеличивает риск тяжелого течения и летальных исходов у пациентов с COVID-19. Более высокий индекс массы тела был связан с госпитализацией в ОИТ. Пациенты, страдающие ожирением, могут быть более восприимчивы к вирусу SARS-CoV-2 [146]. В мета-анализе Chu Y. и соавторов при участии 12 591 пациента с COVID-19 авторы сделали вывод, что ожирение играло критическую роль в определении тяжести коронавирусной инфекции особенно у молодых пациентов [148]. В исследовании Gao F. и соавт. было показано, что у пациентов с ожирением риск прогрессирования течения COVID-19 был в 1,41 раза выше, чем у больных без избыточной массы тела [147].

В настоящее время доказана связь ожирения и развития нарушений ритма сердца. В условиях COVID-19 избыточная масса тела так же может являться фактором риска развития сердечных аритмий. Активация РААС при взаимодействии вируса SARS-CoV-2 с рецепторами к АПФ-2 типа в жировой ткани способствует электрофизиологической дисрегуляции и структурному ремоделированию миокарда.

В исследовании Musikantow D. и соавторов было показано, что пациенты с COVID-19 и наджелудочковыми нарушениями ритма чаще страдали ожирением, чем больные без сердечных аритмий [49]. Abrams M. и соавт. в своей работе сделали вывод, что у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, которые скончались от жизнеугрожающих аритмий, средние значения индекса массы тела были выше и соответствовали 1 степени ожирения, чем у пациентов умерших по несвязанным с аритмиями причинам [66].

Ещё одним фактором риска развития аритмий при COVID-19 считают хронические обструктивные заболевания лёгких. Наличие бронхолёгочных патологий в анамнезе ухудшает прогноз пациентов с коронавирусной инфекцией.

Gülsen A. и соавторы в своём мета-анализе проводили исследование пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и хроническими респираторными заболеваниями. Авторы сделали вывод, что хронические бронхолёгочные заболевания, в том числе ХОБЛ, были достоверно связаны с более высокой степенью тяжести COVID-19 [106].

В мета-анализе Treskova-Schwarzbach M. и соавторов наличие в анамнезе ХОБЛ у пациентов с COVID-19 увеличивало риск развития летального исхода примерно в 2 раза [164]. В исследовании Zhao Q. и соавт. ХОБЛ способствовала более тяжёлому течению коронавирусной инфекции [194].

Пациенты с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, имеющие в анамнезе бронхолёгочные патологии, так же имеют повышенный риск развития нарушений ритма сердца. Это обусловлено тем, что в условиях гипоксии происходит активное повреждение миокарда в следствие вирусного воздействия с последующим развитием сердечных аритмий. Гипоксические состояния приводят к внутриклеточному ацидозу, что способствует повышению внутриклеточного натрия и активации обратного обмена $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ с перегрузкой кардиомиоцитов кальцием и натрием, что приводит к нескоординированным и чрезмерным сокращениям миофибрилл [94]. В исследовании Zylla M.M. и соавторов у имеющих нарушения ритма сердца пациентов, которые были госпитализированы по поводу COVID-19, чаще в анамнезе имелась лёгочная патология (17,6%), чем у больных без сердечных аритмий (13,6%) [161]. Iacopino S. и соавторы отмечали, что больные с COVID-19 с впервые возникшими нарушениями ритма имели в анамнезе ХОБЛ в 25% случаев, тогда как пациенты без аритмий – в 17% случаев [145]. По данным работы Kelesoglu S. и соавторов у больных с COVID-19 и ХОБЛ и/или бронхиальной астмой чаще наблюдали впервые возникшую ФП [141].

Таким образом, в литературе обсуждаются следующие факторы риска развития нарушений ритма сердца у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2:

мужской пол, пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение и хронические бронхообструктивные заболевания лёгких.

1.4. Современные принципы лечения нарушений сердечного ритма у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2

Лечение нарушений ритма сердца у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 остаётся предметом дискуссий. Для улучшения прогноза течения COVID-19 у пациентов с развившейся сердечной аритмией необходим индивидуальный подход, сочетающий в себе оценку риска и пользы от проводимой терапии.

До настоящего момента в литературе имеется мало исследований, где было изучено влияние терапии на эффективность купирования нарушений сердечного ритма при COVID-19. Принципы терапии нарушений сердечного ритма у пациентов с коронавирусной инфекцией не отличаются от общеклинических рекомендаций. Целью терапии аритмий у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 является максимальное безопасное лечение и повышенное внимание к лекарственным взаимодействиям.

Наиболее важным звеном в комплексном лечении коронавирусной инфекции, позволяющим улучшить прогноз пациентов, является назначение антикоагулянтной терапии. Антикоагулянты используются в схемах лечения практически всех пациентов с COVID-19, а не только в условиях наличия аритмий [15, 21, 193, 195]. Назначение антикоагулянтной терапии влияет на основные звенья патогенеза COVID-19. По данным литературы известно, что коронавирусная инфекция связана с состоянием гиперкоагуляции, которое может повышать риск тромбоэмболических осложнений, особенно у пациентов со значительно повышенным уровнем Д-димера и у тяжелобольных пациентов, поступающих в отделение реанимации и интенсивной терапии [71, 110].

Назначение профилактических доз низкомолекулярных гепаринов достоверно улучшает прогноз и качество жизни больных с COVID-19, уменьшает объём поражения лёгочной ткани и снижает активность воспалительного процесса.

В неконтролируемом ретроспективном исследовании Tang N. и соавторы сообщили, что низкомолекулярные гепарины снижали показатели смертности у пациентов с COVID-19 [37]. В работе Ми S. и соавт. культивировали эндотелиальные клетки капилляров лёгочной ткани человека для анализа эффектов низкомолекулярных нефракционированных гепаринов. Авторы сделали вывод, что низкомолекулярные гепарины оказывают защитное действие легочного микрососудистого эндотелиального барьера посредством стабилизации микротрубочек цитоскелета [198].

Важным показателем противовоспалительной активности гепарина в клинических условиях являются недавно опубликованные мета-анализы, изучающие эффект применения гепарина у пациентов с сепсисом. По данным мета-анализа Wang C. и соавторов низкомолекулярный гепарин может снижать 28-дневную смертность у больных с тяжелым сепсисом, в то же время не вызывая осложнения в виде кровотечений у таких больных [109].

Наличие ФП приводит к повышению риска тромбоэмболических событий, а в сочетании с COVID-19 многократно увеличивает их риск развития. В некоторых исследованиях проводилась оценка эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и нарушениями ритма сердца.

В работе Musikantow D.R. и соавторов сообщалось, что антикоагулянтная терапия была назначена 72% пациентам с COVID-19 и наджелудочковыми аритмиями [49]. В работе Iacopino S. и соавторов сообщается о применении антикоагулянтной терапии у больных с впервые возникшими аритмиями. Было отмечено, что назначение низкомолекулярных гепаринов наблюдалось у 100% пациентов с COVID-19 [145].

В крупном ретроспективном исследовании Coromilas E. и соавторов были проанализированы данные 4526 пациентов с коронавирусной инфекцией, у 827 из

которых были диагностированы наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма. Авторы сообщили, что антикоагулянтную терапию получали 61,3% больных с сердечными аритмиями [205].

В исследовании Handy A. и соавторов было показано, что у пациентов с COVID-19 и ФП использование любого антитромботического препарата было связано с незначительно более низкими шансами смерти (2,1% против 2,5%). Авторы сделали вывод, что выживаемость была выше среди пациентов, принимавших антикоагулянты, чем среди тех, кто принимал антиагреганты [84]. По данным реестра GeroCovid частота приёма новых оральных антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 и ФП до и во время госпитализации была выше среди выживших больных, чем среди умерших. При многофакторном регрессионном анализе использование антикоагулянтов при поступлении или приём данных препаратов в процессе госпитализации были связаны с более низкой вероятностью внутрибольничной смерти у пациентов с коронавирусной инфекцией и ФП [76].

При медикаментозной терапии ФП у больных с COVID-19 существует 2 стратегии – стратегии «контроля частоты сокращений» и «контроля ритма» [132, 133]. Стратегия «контроля ритма» может быть достигнута с помощью электрической кардиоверсии или применения антиаритмических препаратов: IC класса (пропафенон) для пациентов без значительных структурных нарушений миокарда и для больных с артериальной гипертензией; препараты III класса, таких как амиодарон, при наличии грубой структурной патологии и сердечной недостаточности [12, 39, 81, 95]. Электрическая кардиоверсия может использоваться при гемодинамически нестабильной ФП у пациентов с COVID-19 [132]. Однако, возможные осложнения у больных с COVID-19 от электрической кардиоверсии, включая фибрилляцию желудочков, брадиаритмии, преходящее снижение сократительной способности миокарда и гипотонию, могут привести к летальному исходу [36].

У пациентов со стабильной гемодинамикой купирование пароксизма ФП должно проводиться с внутривенным введением амиодарона [180, 191]. По данным современной литературы амиодарон является наиболее часто используемым

препаратом для восстановления синусового ритма [134]. Применение амиодарона рекомендовано для купирования пароксизма ФП продолжительностью до 48 часов. Рекомендованная суточная доза амиодарона может достигать 1200 мг, а максимальный эффект развивается через 12–24 часа [27]. Стоит отметить, что эффективность амиодарона при восстановлении синусового ритма составляет 30,0% до 95,2% [135]. Так же было выявлено, что при тяжёлом системном воспалении, например, при сепсисе, в качестве антиаритмической терапии у пациентов с пароксизмом ФП, чаще применялся амиодарон с положительным эффектом [72].

Однако, применение амиодарона тесно связано с развитием лекарственно-индуцированного интерстициального фиброза лёгких. В глобальном ретроспективном исследовании Matsumoto К. и соавторов проводили анализ данных отчетов об интерстициальных заболеваниях легких, вызванных лекарственными препаратами, в период с 2004 по 2018 год. Авторами был сделан вывод, что приём амиодарона повышает вероятность развития фиброза лёгких в 10,9 раз [136].

Для контроля частоты сердечных сокращений у больных с коронавирусной инфекцией и ФП чаще всего используются препараты β -адреноблокаторов [75, 81]. Большинство препаратов данной группы возможно безопасно использовать совместно со специфической противовирусной терапией при COVID-19 [132]. В качестве пульсурежающей терапии у пациентов с COVID-19 и наджелудочковыми аритмиями так же могут использоваться блокаторы кальциевых каналов [77, 174].

В литературе имеются данные о лекарственной терапии предсердных нарушений ритма у пациентов с коронавирусной инфекцией. В работе Musikantow D.R. и соавторов сообщалось, что антиаритмические препараты применялись у 25% больных с наджелудочковыми аритмиями, которые были госпитализированы по поводу COVID-19. Амиодарон достоверно чаще принимали пациенты с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, у которых предсердные нарушения ритма возникли впервые – 34%, чем те, у кого в принципе были диагностированы наджелудочковые нарушения ритма – 23% [49].

Yarmohammadi H. и соавторы сообщили, что амиодарон был назначен 41% больных с коронавирусной инфекцией с наджелудочковыми аритмиями, пациентам с впервые возникшими предсердными нарушениями ритма с целью контроля ритма - в 56% случаях [103]. Russo V. и соавт. в своём исследовании отметили о применении у больных COVID-19 с возникшей фибрилляцией предсердий блокаторов кальциевых каналов - 29,6% и β -адреноблокаторов - 16,9%. Пациенты без верифицированного пароксизма ФП принимали данные препараты в 23% и 13,4% случаев соответственно [68]. В своей работе Parwani A.S. и соавторы сообщили, что пациентам с коронавирусной инфекцией с впервые возникшими наджелудочковыми аритмиями β -адреноблокаторы были назначены в 29,7% случаях, блокаторы кальциевых каналов – в 21,6% случаях, никому из данных пациентов не были назначены антиаритмические препараты I и III классов, 10,8% пациентам была проведена электрическая кардиоверсия в связи с гемодинамической нестабильностью. Авторы сделали заключение, что принципы терапии ФП в группе исследуемых пациентов с COVID-19 не отличались от используемых у больных вне коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 [55]. В работе Iacopino S. и соавторов сообщается о применении антиаритмической терапии у больных с впервые возникшими аритмиями. Было отмечено применение бета-блокаторов у 8% пациентов, антиаритмических препаратов класса IC – у 8%, и амиодарона - у 33% [145]. По данным вышеперечисленных исследований для лечения наджелудочковых нарушений ритма у больных с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 применяются препараты β -адреноблокаторов, блокаторы кальциевых каналов и антиаритмические препараты III класса.

С целью лечения желудочковых аритмий, возникающих у пациентов с COVID-19, возможно использование амиодарона и назначение β -адреноблокаторов [39, 132]. Внутривенное введение амиодарона следует рассматривать у больных с наличием структурного ремоделирования миокарда и нарушением систолической функции ЛЖ. У пациентов в критическом состоянии с COVID-19 и рецидивирующей устойчивой желудочковой тахикардией и рецидивирующей фибрилляцией желудочков назначение амиодарона внутривенно является

препаратом выбора [191]. Для больных с пароксизмами ЖТ может быть эффективным использование имплантируемого кардиовертер-дефибриллятора или возможное хирургическое лечение путём катетерной абляции [23, 201].

В работе Russo V. и соавт. сообщалось о применении у пациентов с COVID-19 и желудочковой тахикардией антагонистов кальция - 28,6% и β -адреноблокаторов - 14,3%. Пациенты без диагностированных желудочковых нарушений ритма принимали данные препараты в 24% и 14% случаев соответственно [68]. Gopinathannair R. в своей работе проводили онлайн-опрос среди специалистов в области электрофизиологии. Авторы сообщили, что 250 (57%) из 441 респондента не использовали какие-либо антиаритмические препараты при лечении пациентов с COVID-19 и желудочковыми аритмиями, так как адекватная противовирусная терапия могла самостоятельно купировать сердечные аритмии. 150 (34%) респондентов использовали амиодарон и 64 (14,5%) использовали лидокаин. Соталол с целью лечения желудочковых нарушений ритма применялись нечасто среди больных с коронавирусной инфекцией, о чем сообщили 35 (8%) и 10 (2,3%) респондентов соответственно [78]. Coromilas E. и соавторы сообщили о назначении амиодарона пациентам с COVID-19 и желудочковыми аритмиями в 39% случаях, соталола – в 1,8% случаях [205].

Своевременная и безопасная терапия нарушений ритма у больных с COVID-19 может повлиять на прогноз течения заболевания. В некоторых исследованиях проводилось сравнение в группах выживших и умерших пациентов, госпитализированных по поводу коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Gao P. и соавторы в своей работе сообщали о применении бета-адреноблокаторов в 45% случаях среди выживших пациентов, в то время как среди умерших больных данные препараты принимали всего 5%. При этом антикоагулянты так же назначались чаще в когорте выживших пациентов (73%), чем среди умерших (47%) [44]. Abrams M. и соавт. сравнивали когорты пациентов умерших в следствие фатальных аритмий (первая группа) или по каким-либо другим причинам (вторая группы). Пациенты первой группы не принимали бета-блокаторы, в то время как пациенты второй группы принимали препараты данной группы в 3,3% случаях [66].

В схемах терапии тяжёлых больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 с целью купирования явлений «цитокинового шторма» применяются генно-инженерные биологические препараты. К таким препаратам относятся рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, которые ингибируют интерлейкины (например, тоцилизумаб, левилимаб, нетакимаб). Препараты моноклональных антител предотвращают развитие осложнений и влияют на прогноз пациентов с COVID-19.

В глобальном мета-анализе Shankar-Nari M. и соавторов при участии 10 930 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19. К 28 дню госпитализации риск смертности в группе пациентов, принимавших антагонисты ИЛ-6, составил 22%, по сравнению с предполагаемым риском смертности 25% в группе больных, не принимавших данные препараты. Соответствующие абсолютные риски прогрессирования дыхательной недостаточности и применения ИВЛ составили 28% в группе пациентов, которые принимали препараты моноклональных антител, по сравнению с предполагаемым риском 33% для больных, которым не назначались антагонисты ИЛ-6. Авторы сделали вывод, что применение антагонистов интерлейкина в схемах лечения коронавирусной инфекции было связано с более низкой летальностью от всех причин в течение 28 дней [204].

В мета-анализе Malgie J. и соавторов оценивалось влияние антагонистов ИЛ-6 на смертность у пациентов с COVID-19 по сравнению с пациентами с коронавирусной инфекцией, которые не принимали данные препараты. Авторы сделали вывод, что приём антагонистов ИЛ-6 был связан со снижением частоты летальных исходов и снижением потребности в использовании искусственной вентиляции легких [87].

Помимо высокой эффективности генно-инженерных биологических препаратов в отношении тяжёлых пациентов с COVID-19, данная терапия не обладает проаритмогенной активностью [83].

В литературных источниках есть данные об использовании биологических генно-инженерных препаратов в группе больных с COVID-19 и нарушениями сердечного ритма. В работе Musikantow D. и соавторов препараты ингибиторов

ИЛ-6 принимали 13% пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и впервые возникшими наджелудочковыми аритмиями, что было чаще в сравнении с группой больных с любыми формами предсердных нарушений ритма – 8%. Данные результаты вероятно были связаны с более тяжёлыми показателями воспаления в группе пациентов с впервые возникшими предсердными аритмиями [49]. Peltzer В. и соавторы в своём исследовании сообщили, что пациенты с предсердными аритмиями в два раза чаще принимали ингибиторы ИЛ-6 – 9,6%, чем те, у кого наджелудочковые нарушения ритма диагностированы не были – 4,5%, что так же может обуславливать потребность приёма генно-инженерных биологических препаратов в связи с более тяжёлым воспалительным процессом у больных с предсердными аритмиями [155].

На данный момент в литературе нет данных, подтверждающих значительное влияние ингибиторов интерлейкинов на ионные каналы кардиомицитов и на улучшение течения нарушений ритма сердца. Однако, есть исследования, в которых проводилась оценка влияния препаратов моноклональных антител, ингибирующих интерлейкины, на миокард моделей животных. В работе Gorelik М. и соавторов у модели мышей в условиях воспалительного синдрома развивалась тахикардия и снижение амплитуды зубца R по данным ЭКГ зубца, наблюдалась пролонгированная реполяризация желудочков и усиленное ремоделирование миокарда. Лечение ингибитором ИЛ-1в течение четырех дней приводило к купированию нарушений сердечного ритма и предотвращало ремоделирование миокарда желудочков [113].

Таким образом, при терапии различных нарушений ритма сердца у больных с коронавирусной инфекцией используются в основном те же стратегии и подходы к лечению, что и у пациентов без COVID-19. Особое внимание уделяется антикоагулянтной терапии у больных с коронавирусной инфекцией и аритмиями, которая должна назначаться всем пациентам с SARS-CoV-2 и нарушениями ритма сердца. Есть единичные исследования, доказывающие, что своевременное назначение биологических генно-инженерных препаратов пациентам с тяжёлым течением COVID-19 улучшает прогноз и снижает риск летального исхода. На

данный момент требуется проведение дальнейших исследований по оценке эффективности и безопасности применения медикаментозной терапии различных нарушений ритма сердца у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Клиническая характеристика пациентов

Диссертационная работа выполнена на кафедре факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (заведующий кафедрой – профессор Подзолков В.И.) в терапевтическом отделении Университетской клинической больницы №4.

Были проанализированы данные 1709 больных с верифицированным диагнозом коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, госпитализированных в период с апреля по сентябрь 2020 года.

Возраст всех пациентов составил от 18 до 98 лет (средний возраст $59,41 \pm 16,12$ лет). В зависимости от выявленных изменений на ЭКГ или по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру больные были разделены на следующие исследуемые группы: в I группу включено 172 пациента с COVID-19, у которых во время госпитализации была выявлена желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) II – IV класс по Lown-Wolf; II группу составили 95 пациентов, у которых во время госпитализации возник пароксизм фибрилляции предсердий (ФП); в III группу были включены 1442 пациентов, не имеющих ЖЭС и пароксизма ФП во время госпитализации.

Распределение пациентов с COVID-19 в исследуемых группах представлено на рисунке 1.

Критериями включения пациентов в исследование были: возраст от 18 лет и старше; верифицированный диагноз коронавирусной инфекции, который был подтверждён наличием РНК SARS-CoV-2 в образцах мазков из носоглотки и ротоглотки методом ПЦР или по данным МСКТ органов грудной клетки. При проведении МСКТ определяли степень поражения легочной ткани на основании Приказа Департамента здравоохранения города Москвы от 08.04.2020 №373 (ред. от 17.04.2020) [24].

Критериями невключения в основные группы были: возраст младше 18 лет, беременность и/или кормление грудью, наличие постоянной формы ФП.



Рисунок 1 - Распределение пациентов с COVID-19 по группам

Проведение ретроспективного исследования было одобрено Локальным Этическим Комитетом (протокол №04-21 от 18.02.2021 года).

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Все исследуемые группы были сопоставимы по полу.

Больные с пароксизмом ФП были достоверно старше, чем пациенты с ЖЭС и группы сравнения (p I, II $<0,001$, p II, III $<0,001$). Средний возраст больных I группы составил $69,53 \pm 11,88$ лет, во II группе – $75,94 \pm 10,48$ лет и в III группе – $57,11 \pm 15,76$ лет.

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных

Клиническая характеристика	I группа	II группа	III группа	p
Количество пациентов	172 (100%)	95 (100%)	1442 (100%)	-
Средний возраст, лет	69,53 ± 11,88	75,94 ± 10,48	57,11 ± 15,76	p I, II < 0,001 p I, III < 0,001 p II, III < 0,001
Женщины	79 (46%)	46 (48%)	743 (52%)	н/д
Мужчины	93 (54%)	49 (52%)	699 (48%)	н/д
АГ	140 (81%)	88 (93%)	831 (58%)	p I, II = 0,030
1 степень	2 (1%)	0 (0%)	188 (13%)	p I, III < 0,001
2 степень	20 (12%)	9 (9%)	202 (14%)	p II, III < 0,001
3 степень	118 (69%)	79 (83%)	443 (31%)	
ИБС, в том числе постинфарктный кардиосклероз	84 (49%) 52 (30%)	77 (81%) 32 (34%)	418 (29%) 127 (9%)	p I, II < 0,001 p I, III < 0,001 p II, III < 0,001
Постинфарктный кардиосклероз				p I, III < 0,001 p II, III < 0,001
ХСН	127 (74%)	89 (94%)	420 (29%)	p I, II < 0,001 p I, III < 0,001 p II, III < 0,001
Сахарный диабет 2 типа	47 (27%)	34 (36%)	235 (16%)	p I, III = 0,018
Ожирение	44 (26%)	24 (25%)	324 (22%)	н/д

Примечание: н/д – статистически недостоверно

Артериальной гипертензией страдали 140 (81%) больных в I группе, 88 (93%) пациентов во II группе и 831 (58%) в III группе. У пациентов с нарушениями ритма артериальная гипертензия была диагностирована достоверно чаще, чем в группе сравнения (p I, II, III $<0,001$). По уровню повышения цифр АД больные были распределены следующим образом: 1 степень артериальной гипертензии (АГ) была диагностирована у 2 (1%) больных I группы, у 188 (13%) пациентов III группы, и не была выявлена ни у одного больного II группы; 2 степень АГ выявлена у 20 (12%) пациентов I группы, у 9 (9%) и 202 (14%) больных II и III группы; 3 степень АГ – у 118 (69%), 79 (83%) и 443 (31%) больных соответственно. Пациенты с нарушениями ритма сердца достоверно чаще имели 3 степень АГ, чем больные группы сравнения (p I, II, III $<0,05$). Достоверно наиболее высокие цифры АД отмечались среди больных, имеющих пароксизм ФП (p I, II=0,004, p II, III $<0,001$). Степень повышения АД среди пациентов в исследуемых группах представлена на рисунке 2.

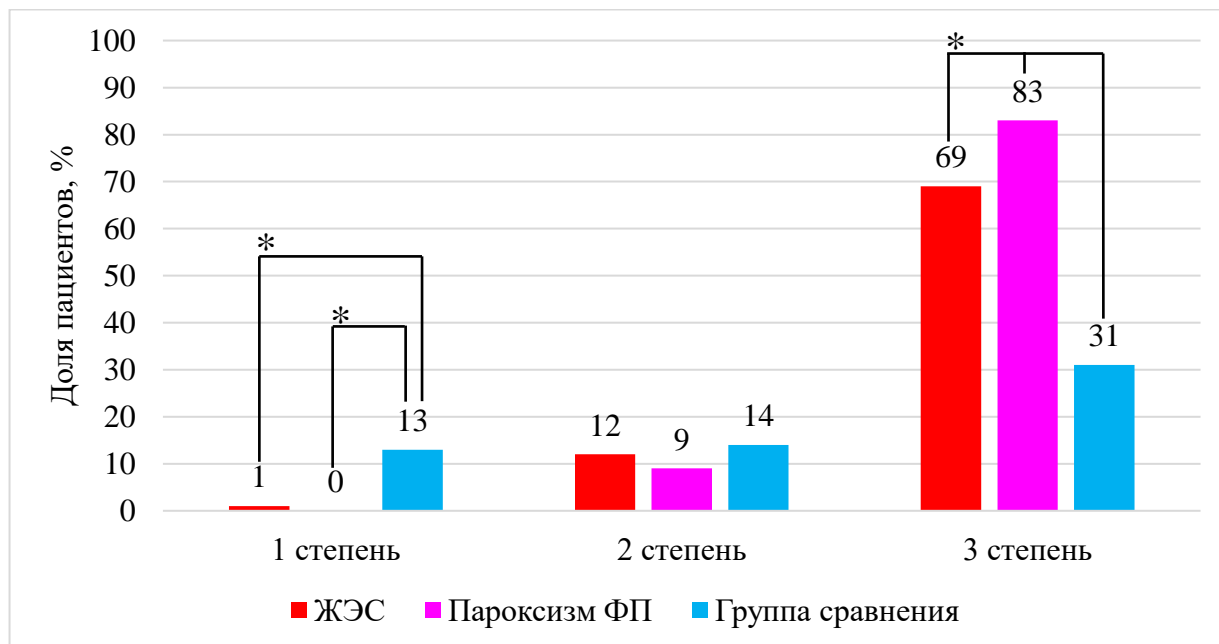


Рисунок 2 - Степень повышения АД в исследуемых группах

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между I, II и III группой

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) была диагностирована у 84 (49%) больных I группы, 77 (81%) пациентов II группы и у 418 (29%) больных III группы.

Достоверно наиболее часто ИБС встречалась в группе пациентов с пароксизмом ФП, чем в группе с ЖЭС и в группе сравнения ($p_{I, II} < 0,001$, $p_{II, III} < 0,001$).

Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) был достоверно чаще диагностирован у больных с ЖЭС, чем у пациентов с пароксизмом ФП и в группе сравнения ($p_{I, II} < 0,001$, $p_{I, III} < 0,001$).

Распределение частоты встречаемости ИБС и ПИКС в исследуемых группах представлено на рисунке 3.

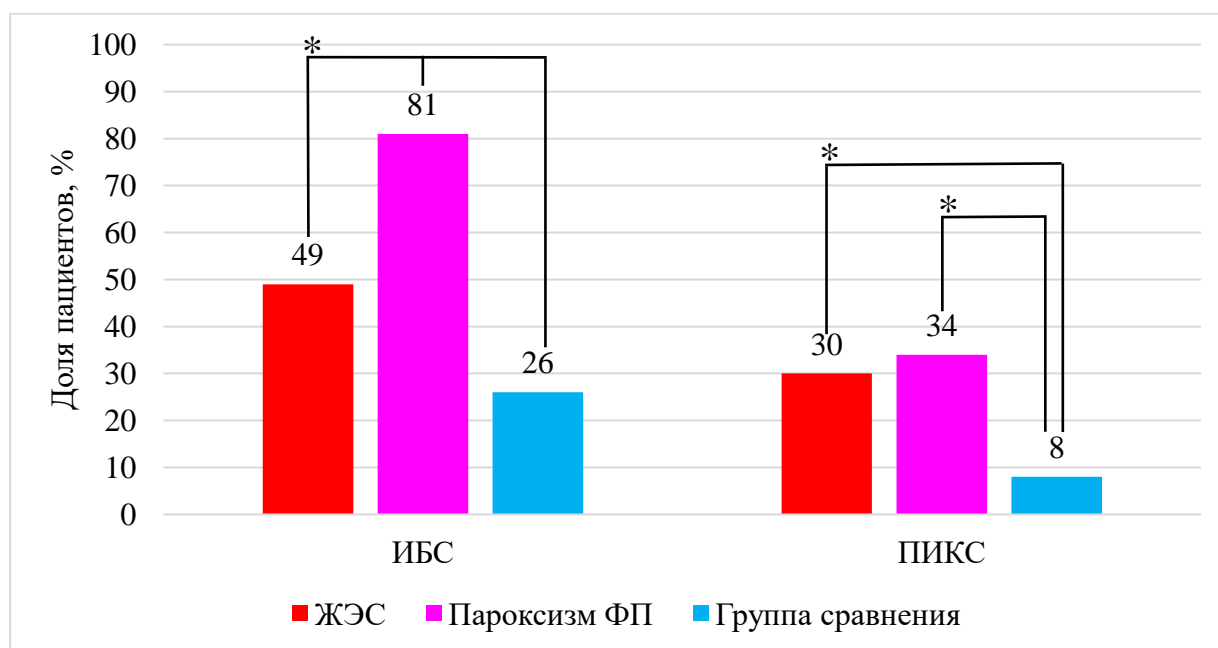


Рисунок 3 - Частота встречаемости ИБС и ПИКС в исследуемых группах
Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между I, II и III группой

Хронической сердечной недостаточностью (ХСН) страдали 127 (74%) больных в I группе, 89 (94%) пациентов во II группе, 420 (29%) пациентов в III группе. У пациентов с пароксизмом ФП ХСН наблюдалась чаще, чем в группе больных с ЖЭС и в группе сравнения ($p_{I, III} < 0,001$; $p_{II, III} < 0,001$).

Распределение частоты встречаемости фенотипов ХСН представлено на рисунке 4.

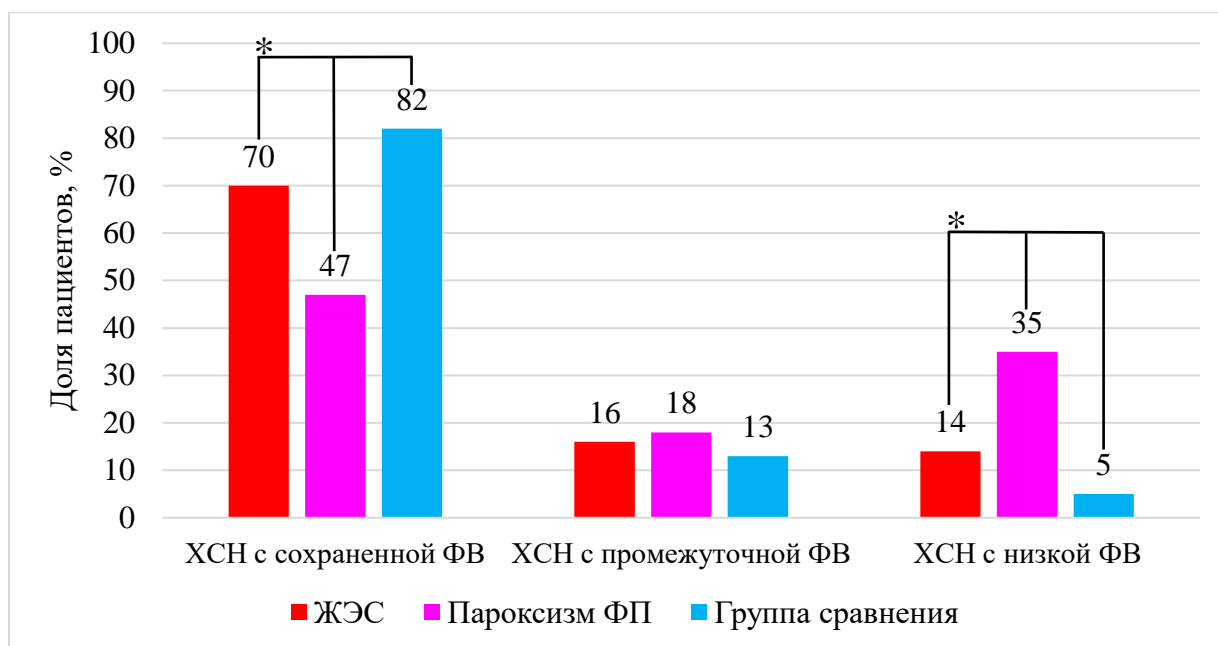


Рисунок 4 - Распределение фенотипов ХСН в исследуемых группах
Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между I, II и III группой

Сахарный диабет (СД) 2 типа был диагностирован у 47 (27%) больных в I группе, у 34 (36%) больных во II группе и у 235 (16%) пациентов в III группе. У пациентов с аритмиями СД 2 типа встречался чаще, чем в группе сравнения (p I, III=0,018; p II, III=0,001).

Группы были сопоставимы по ожирению. Ожирение имели 44 (26%) больных I группы, 24 (25%) пациента II группы и 324 (22%) больных III группы.

Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по бронхообструктивным заболеваниям лёгких. ХОБЛ в анамнезе имели 25 (15%) больных I группы, 12 (13%) пациентов II группы и 230 (16%) больных III группы. Бронхиальную астму имели 18 (10%) пациентов I группы, 8 (8%) больных II группы и 158 (11%) пациентов III группы.

Препараты, которые принимали пациенты для лечения COVID-19 представлены в таблице 2.

Антикоагулянтную терапию нефракционированными гепаринами для профилактики тромботических осложнений получали все больные в исследовании, в том числе 117 (68%) пациента в I группе, 78 (82%) больных во II группе и 978

(68%) пациентов в группе сравнения принимали лечебную дозу до 100 МЕ/кг в сутки.

Таблица 2 – Препараты, применяемые для лечения COVID-19 в исследуемых группах

Группа препаратов	I группа 172 (100%)	II группа 95 (100%)	III группа 1442 (100%)	p
Антикоагулянты	172 (100%)	95 (100%)	1442 (100%)	н/д
Глюкокортикостероиды	49 (28%)	24 (25%)	194 (13%)	p I, III=0,001 p II, III=0,001
Биологические препараты: моноклональные антитела	24 (14%)	9 (9%)	107 (7%)	н/д

Примечание: н/д – статистически недостоверно

Глюкокортикостероиды (ГКС) были назначены 49 (28%) больным I группы, 24 (25%) пациентам II группы и 194 (13%) больным III группы. Пациенты с коронавирусной инфекцией и аритмиями и достоверно чаще принимали ГКС, чем больные группы сравнения (p I, III=0,001; p II, III=0,001).

С целью купирования «цитокинового шторма» больным с COVID-19 назначались генно-инженерные биологические препараты – моноклональные антитела: тоцилизумаб внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг, нетаумаб в дозе 120 мг подкожно, левилимаб в дозировке 324 мг подкожно. Данные препараты принимали 24 (14%) пациента в I группе, 9 (9%) больных во II группе и 107 (7%) пациентов в III группе.

Антибактериальная терапия была назначена в I группе 34 (20%) больным, во II группе – 23 (24%) пациентам и в III группе – 315 (22%) больным COVID-19.

Противовирусную терапию получали 12 (7%) больных I группы, 2 (2%) пациента II группы, 72 (5%) пациентов группы сравнения.

Сопутствующая терапия сердечно-сосудистых заболеваний представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, назначенные в исследуемых группах

Группа препаратов	I группа 172 (100%)	II группа 95 (100%)	III группа 1442 (100%)	p
Ингибиторы АПФ	127 (74%)	74 (78%)	288 (20%)	p I, III<0,001 p II, III<0,001
Блокаторы АТ1-рецепторов	24 (14%)	12 (13%)	88 (6%)	н/д
Дигидропиридиновые блокаторы Са ²⁺ -каналов	13 (8%)	11 (12%)	84 (6%)	н/д
Тиазидные или тиазидоподобные диуретики	22 (13%)	11 (12%)	103 (7%)	p I, III=0,011
β-блокаторы	84 (49%)	66 (69%)	293 (20%)	p I, II<0,001 p I, III<0,001 p II, III<0,001
Антагонисты рецепторов альдостерона (спиронолактон)	24 (14%)	25 (25%)	46 (3%)	p I, II=0,023 p I, III=0,022 p II, III<0,001

Примечание: н/д – статистически недостоверно

Наиболее часто для лечения АГ пациенты получали ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину 1 типа (АТ-1) и тиазидные диуретики. Ингибиторы АПФ принимали 38 (22%) пациентов I группы, 28 (29%) больных II группы и 147 (10%) пациентов III группы. Больным с ЖЭС и пароксизмом ФП назначали достоверно чаще ингибиторы АПФ (p I, III=0,012; p II, III=0,002), чем в группе сравнения.

Не было обнаружено достоверных отличий между группами в назначении блокаторов рецепторов к АТ-1, недигидропиридиновых и дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов.

Терапию тиазидными диуретиками пациентам с COVID-19 назначали в I группе 22 (13%) больным, во II группе 11 (12%) больным и в III группе 103 (7%) пациентам. Достоверно чаще тиазидные диуретики назначались пациентам с ЖЭС, чем больным группы сравнения (p I, III=0,011).

Терапия β -блокаторами проводилась 84 (49%) больным I группы, 66 (69%) пациентам II группы и 293 (20%) больным III группы. Пациенты с пароксизмом ФП достоверно чаще принимали β -блокаторы, чем больные с ЖЭС (p I, II <0,001).

Больные с ЖЭС и пароксизмом ФП достоверно чаще принимали антагонисты минералкортикоидных рецепторов, чем пациенты группы сравнения (p I, III=0,022; p II, III <0,001).

2.2. Дизайн диссертационного исследования

В ретроспективном одноцентровом исследовании было проанализировано 1709 медицинских историй болезни пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 с начала госпитализации до выписки из стационара. На основании проведённых ЭКГ-исследования и суточного холтеровского мониторирования ЭКГ больные были разделены на 3 группы в зависимости от выявленных нарушений ритма. Дизайн исследования представлен на рисунке 5.

В период пребывания в стационаре всем больным было проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, в том числе ПЦР-тест на РНК SARS-CoV-2 в образцах мазков из носоглотки и ротоглотки, рутинные лабораторные методы исследования (клинические анализы крови, биохимическое исследование крови, коагулограмма), определение специфических для COVID-19 воспалительных лабораторных маркёров (С-реактивный белок, ферритин, ЛДГ, интерлейкин-6), эхокардиографическое исследование, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, определение

сатурации кислорода пульсоксиметром на воздухе. При выписке из стационара больным с нарушениями сердечного ритма выполнялось повторное обследование с проведением суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру за два дня до выписки с целью оценки эффективности проводимой антиаритмической терапии.

В процессе госпитализации оценивались следующие конечные точки: смерть больных от всех причин, возникновение сердечно-сосудистых осложнений: ОИМ, ОНМК, ТЭЛА. Проводилась оценка лечения вирусной пневмонии и антиаритмической терапии.



Рисунок 5 - Дизайн исследования

2.3. Методы обследования

2.3.1. ПЦР-диагностика SARS-CoV-2

Проведение этиологической лабораторной диагностики коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для выявления COVID-19 были исследованы мазки из носоглотки и

ротоглотки. Забор мазка из носоглотки или ротоглотки (зева) проводился стерильным тампоном, который, после взятия материала помещался в стерильную пластиковую пробирку с транспортной средой. Для повышения концентрации вируса носоглоточные и орофарингеальные мазки были помещены в одну пробирку. Взятие диагностического материала осуществлялось в соответствии с требованиями и правилами к работе с материалами, потенциально инфицированными возбудителями II группы патогенности.

2.3.2. Электрокардиографическое исследование

Для оценки нарушений ритма сердца проводилось электрокардиографическое исследование с помощью электрокардиографа с 12 канальной регистрацией ЭКГ в ручном и автоматическом режимах ЭК 12 Т-01-"Р-Д" вариант исполнения «ЭК12Т-01-«РД»/141» (с экраном 141 мм по диагонали) с модулем GSM, Россия.

2.3.3. Суточное холтеровское мониторирование ЭКГ

Больным I и II группы проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Исследование выполнялось с помощью АПК «Полиспектр-СМ», Россия. Длительность записи составляла 24 часа. В процессе исследования пациент заполнял дневник. При проведении суточного мониторирования были оценены нарушения ритма сердца и проводимости, ишемические изменения сегмента ST и вариабельность сердечного ритма.

2.3.4. Эхокардиографическое исследование

Трансторакальная эхокардиография проводилась с помощью аппарата «Siemens», Германия, с датчиком с частотой 3,74 МГц, в модальных режимах М и В. Был проведен анализ систолической и диастолической функций сердца (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в %), размеров камер сердца: левого

предсердия (объем полости ЛП в мл); левого желудочка (конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) и конечно-систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ) в мм); толщина задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ) и толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП ЛЖ) в мм; индекс массы миокарда левого желудочка ЛЖ в г/м²; проводилась оценка систолического давления в лёгочной артерии (СДЛА) в мм рт.ст..

2.3.5. Диагностика поражения дыхательной системы

Для оценки объёма поражения лёгочной ткани при COVID-19 проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки. Исследование проводилось с помощью аппарата TOSHIBA Aquilion PRIME (Япония). Параметры настройки МСКТ: поле зрения до 200 мм, время вращения 0,35 с, время оборота системы трубка-детектор 0,5 с, напряжение 120 кВ, ток трубки от 110 до 450 мА (определяется автоматически в зависимости от телосложения пациента). Сканирование осуществлялось в аксиальной плоскости с дальнейшей реконструкцией в сагиттальной и фронтальной плоскостях. Толщина среза была равна 0,625мм, протяженность поля составляла в среднем 35-40 см от верхней до нижней апертуры грудной клетки.

С целью оценки тяжести дыхательной недостаточности и необходимости кислородной поддержки пациентам проводилось определение сатурации кислорода с помощью пальчикового пульсоксиметра Choicemmed MD300C2 (Китай) на воздухе. Сатурацию измеряли в % путём установки инфракрасного датчика на подушечку указательного палец правой или левой руки.

2.3.6. Диагностика специфических воспалительных маркёров

С целью оценки плазменной концентрации специфических для коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 воспалительных лабораторных маркёров (С-реактивный белок, ферритин, ЛДГ, интерлейкин-6) проводился забор венозной

крови в ранние утренние часы, натощак, из кубитальной вены в вакуумные пробирки.

Определение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (С-РБ) в сыворотке крови методом иммунотурбидиметрии «CRP hs FS» («Diasys Diagnostic Systems») на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 20 (Финляндия). Нормальные значения – 0 - 5 мг/л.

Определение концентрации ферритина сыворотки крови выполнено при помощи набора реагентов для количественного иммуноферментного определения ферритина в плазме «Ферритин-ИФА-БЕСТ» компании ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия). Нормальные значения для женщин составляли 10 - 120 мкг/л, для мужчин – 20 - 250 мкг/л.

Активность ЛДГ измерялась оптимизированным кинетическим методом, в основе которого реакция восстановления пирувата до молочной кислоты, а скорость реакции пропорциональна активности ЛДГ в пробе. Нормальные значения – 225 - 450 Ед/л.

Исследование концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) в плазме крови проводилось иммуноферментным методом при помощи наборов для количественного определения ИЛ-6 в биологических жидкостях человека и культуральных средах Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», Россия). Нормальные значения составляли от 0 - 10 пг/мл.

2.4. Статистическая обработка данных

Математический статистический анализ данных исследования проводился с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 («StatSoftInc.», США). Для определения достоверности нормальности распределения показателей использовался тест Колмогорова-Смирнова. Цифровые результаты описывались с помощью средней арифметической M и ее среднеквадратического отклонения $\pm \sigma$. Среднее значение и стандартная ошибка среднего определялись в случае нормальности распределения параметра. В противном варианте определялся

квартильный интервал (25-ый, 50-ый и 75-ый процентиля). Для оценки корреляционных взаимосвязей использовали методы Спирмана и Пирсона. Статистический анализ проводился с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистическая значимость различий между качественными показателями оценивалась с помощью критерия χ^2 . Достоверными считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Многофакторный регрессионный логистический анализ применялся с целью определения прогностических маркеров развития событий. Для оценки чувствительности и специфичности маркера проводился ROC – анализ с использованием программного обеспечения SPSS 23.0.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с нарушениями ритма сердца и COVID-19

В нашей работе проводилась оценка частоты встречаемости сердечно-сосудистых осложнений у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и развившимися нарушениями сердечного ритма. Среди сердечно-сосудистых осложнений (ССО) мы оценивали: все случаи смерти и развитие нефатальных ОИМ, ТЭЛА и ОНМК. Характеристика возникших сердечно-сосудистых осложнений во время госпитализации представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели смертности и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в исследуемых группах

ССО	I группа	II группа	III группа	p
Смерть	25 (14,5%)	25 (26,3%)	13 (1%)	p I, II=0,010 p I, III<0,001 p II, III<0,001
Нефатальный ОИМ	26 (15,1%)	25 (26,3%)	55 (3,8%)	p I, II=0,006 p I, III<0,001 p II, III<0,001
Нефатальная ТЭЛА	24 (14%)	23 (24,2%)	65 (4,5%)	p I, II=0,013 p I, III<0,001 p II, III<0,001
Нефатальное ОНМК	1 (0,6%)	1 (1,1%)	2 (0,1%)	p I, II=0,987 p I, III=0,203 p II, III=0,051

Умерли во время госпитализации 25 (14,5%) больных I группы, 25 (26,3%) пациентов II группы и 13 (1%) больных III группы (рисунок 6). Достоверно чаще умирали пациенты, у которых во время госпитализации возник пароксизм ФП (p I, II=0,010).

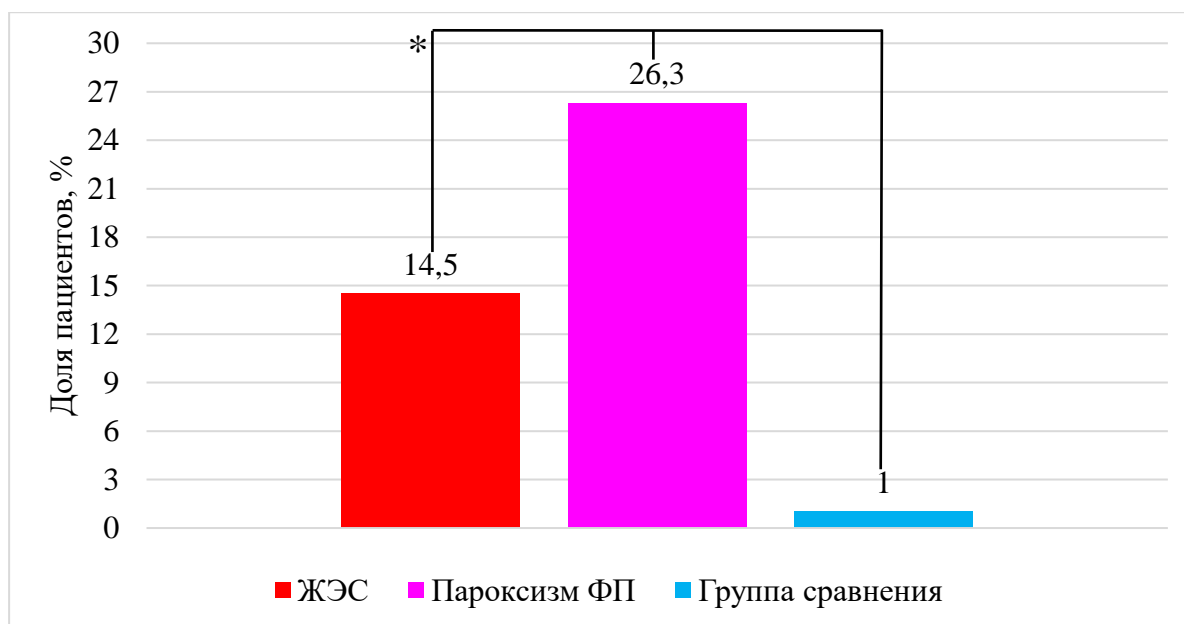


Рисунок 6 - Распределение пациентов в исследуемых группах по наличию летального исхода во время госпитализации

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между I, II и III группой

Причинами летального исхода были сердечно-сосудистые события и нарастающая дыхательная недостаточность. Среди больных с нарушениями сердечного ритма достоверно чаще причиной смерти были сердечно-сосудистые события (p I, II=0,023; p II, III=0,002), у больных группы сравнения - нарастающая дыхательная недостаточность (p II, III=0,012).

Причины летального исхода представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Причины летального исхода в исследуемых группах

Причина летального исхода	I группа	II группа	III группа	p
Сердечно-сосудистые события	21 (12,2%)	24 (25,3%)	6 (0,04%)	p I, II=0,023 p I, III=0,051 p II, III=0,002
Нарастающая дыхательная недостаточность	11 (6,4%)	9 (9,5%)	11 (0,08%)	p I, II=0,904 p I, III=0,063 p II, III=0,012

Нефатальный ОИМ во время госпитализации был диагностирован у 26 (15,1%)

пациентов I группы, у 25 (26,3%) больных II группы и у 55 (3,8%) III группы. ТЭЛА возникла у 24 (14%) больных, 23 (24,2%) и у 65 (4,5%) пациентов соответственно. Сердечно-сосудистые осложнения достоверно чаще возникали у пациентов, имевших пароксизм ФП.

Нефатальное ОНМК наблюдалось у 1 (0,6%), 1 (1,1%) и у 2 (0,1%) пациентов соответственно, что не являлось статистически значимым.

Распределение пациентов I, II и III группы по наличию сердечно-сосудистых осложнений представлены на рисунке 7.

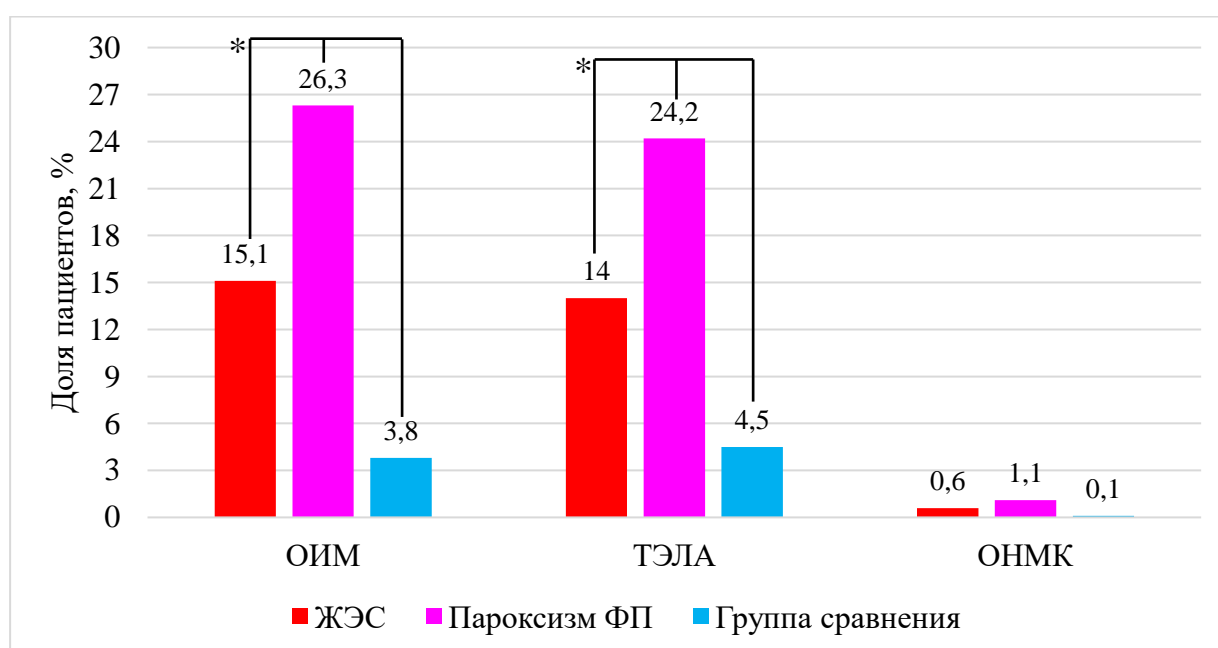


Рисунок 7 - Распределение пациентов I, II и III групп по наличию нефатальных сердечно-сосудистых осложнений

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между I, II и III группой

С помощью многофакторного регрессионного анализа мы провели комплексную оценку влияния появления ЖЭС и пароксизма ФП на развитие ССО у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

Развитие ЖЭС является независимым предиктором внутрибольничной смертности по причине ССО осложнений, нефатальных ОИМ и ТЭЛА ($p < 0,05$). Появление ЖЭС увеличивает риск развития смерти в 5,8796 раз (ДИ 3,640-9,496,), ОИМ – в 2,904 раз (ДИ 1,921-4,391) и ТЭЛА – в 2,437 раз (ДИ 1,597-3,720), что представлено на рисунке 8.

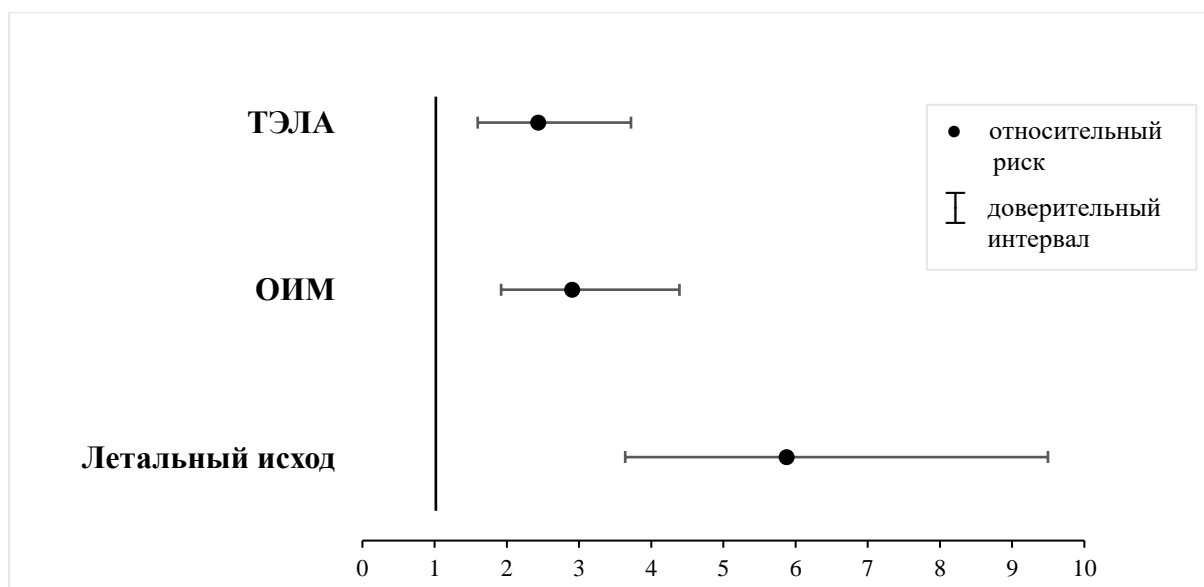


Рисунок 8 – Влияние появления ЖЭС на развитие сердечно-сосудистых осложнений в исследуемой популяции

Появление пароксизма ФП является независимым предиктором госпитальной смертности, нефатальных ОИМ и ТЭЛА ($p < 0,05$). Развитие пароксизма ФП увеличивает риск наступления летального исхода от ССО 11,177 раз (ДИ 7,053-17,712), ОИМ – в 5,244 раз (ДИ 3,523-7,806) и ТЭЛА – в 4,391 раз (ДИ 2,916-6,610, $p < 0,05$), что представлено на рисунке 9.

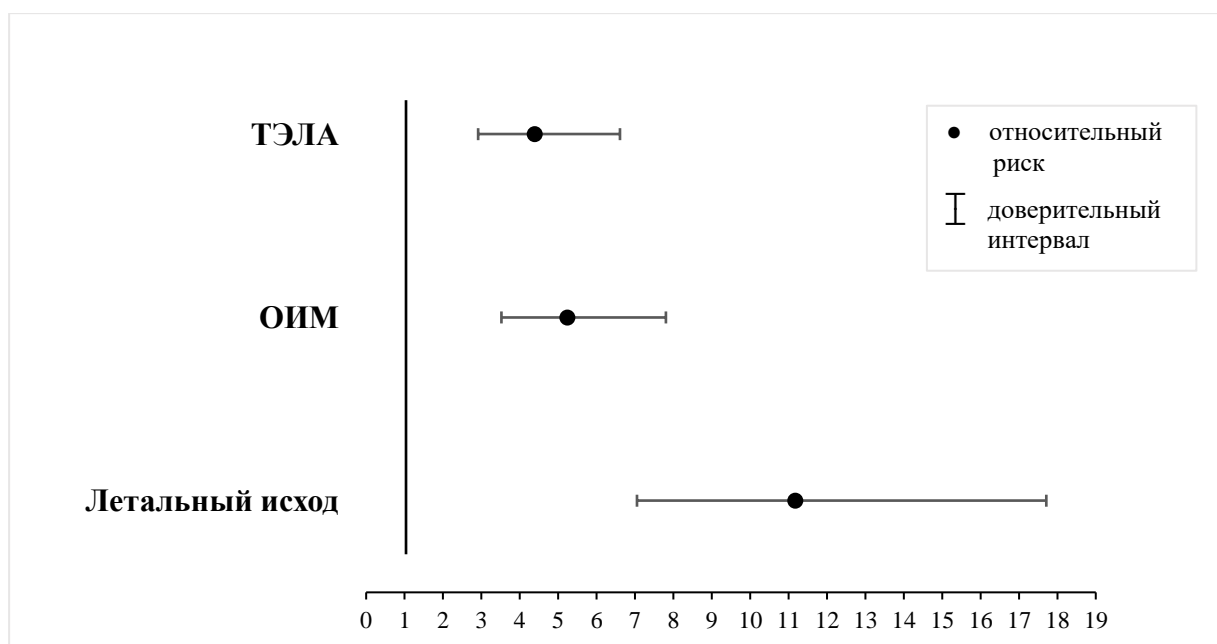


Рисунок 9 – Влияние развития пароксизма ФП на появление сердечно-сосудистых осложнений в исследуемой популяции

Таким образом, появление ЖЭС высоких градаций или пароксизма ФП во время госпитализации у пациентов с COVID-19 увеличивает риск развития смерти, нефатального ОИМ и ТЭЛА.

3.2. Данные лабораторно-инструментальных обследований

3.2.1. Лабораторные показатели

Всем больным с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 проводилась диагностика общего анализа крови (таблица 6).

Таблица 6 – Результаты общего анализа крови в исследуемых группах

Показатель	I группа	II группа	III группа	p
Нв, г/л	130,98 [120; 142]	125,77 [110; 137]	133,48 [125; 145]	p I, II=0,016 p I, III=0,002 p II, III<0,001
Эритроциты, 10*12/л	4,43 [4,06; 4,84]	4,29 [3,92; 4,62]	4,76 [4,27; 4,96]	p I, II=0,026 p I, III=0,001 p II, III<0,001
Лейкоциты, 10*9/л	7,04 [4,6; 8,23]	7,36 [4,4; 8,3]	6,31 [4,4; 7,32]	p I, II=0,233 p I, III=0,100 p II, III=0,092
Лимфоциты, 10*9/л	1,35 [0,7; 1,5]	1,35 [0,7; 1,59]	1,45 [0,95; 1,8]	p I, II=0,650 p I, III<0,001 p II, III<0,001
Лимфоциты, %	21,61 [12,5; 30,0]	21,09 [11,7; 30,1]	25,45 [17,0; 33,25]	p I, II=0,425 p I, III<0,001 p II, III<0,001
Тромбоциты, 10*9/л	221,54 [151; 271,5]	210,33 [139; 256]	242,66 [170; 294]	p I, II=0,903 p I, III=0,003 p II, III=0,002
СОЭ Панч., мм/час	25,55 [18,0; 32,0]	26,54 [18,0; 33,0]	27,75 [18,0; 38,0]	p I, II=0,617 p I, III=0,082 p II, III=0,610

Во всех группах наблюдались признаки воспалительного синдрома в виде повышения СОЭ и незначительной лимфопении.

У пациентов I группы определялась отрицательная корреляционная зависимость между средним объёмом поражения лёгких и относительным уровнем лимфоцитов ($r=-0,315$, $p<0,001$, рисунок 10)

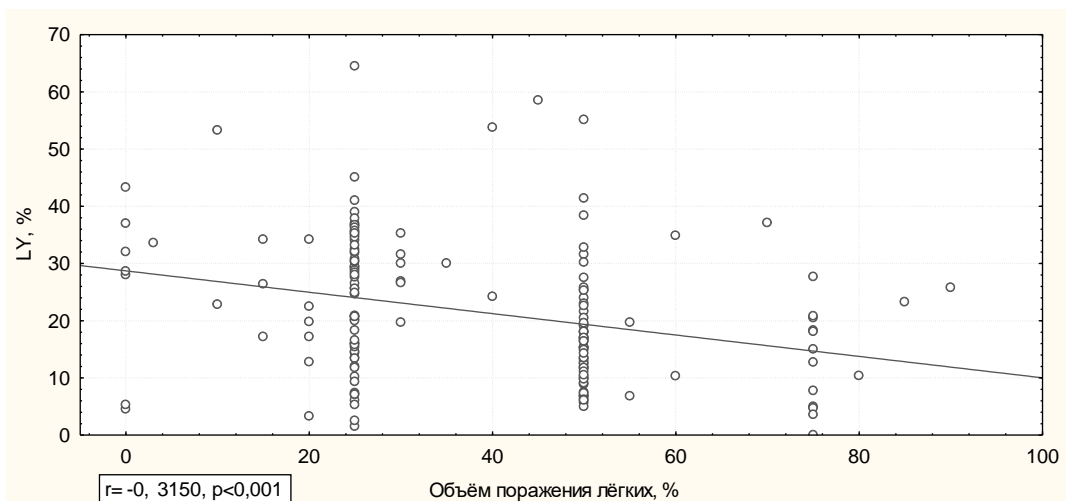


Рисунок 10 - Корреляционная зависимость между объёмом поражения лёгочной ткани и относительным количеством лимфоцитов у больных I группы
Примечание: LY – относительное количество лимфоцитов

Во II группе была обнаружена отрицательная зависимость между объёмом поражения лёгочной ткани и относительным количеством лимфоцитов: $r=-0,3037$, $p=0,003$ (рисунок 11).

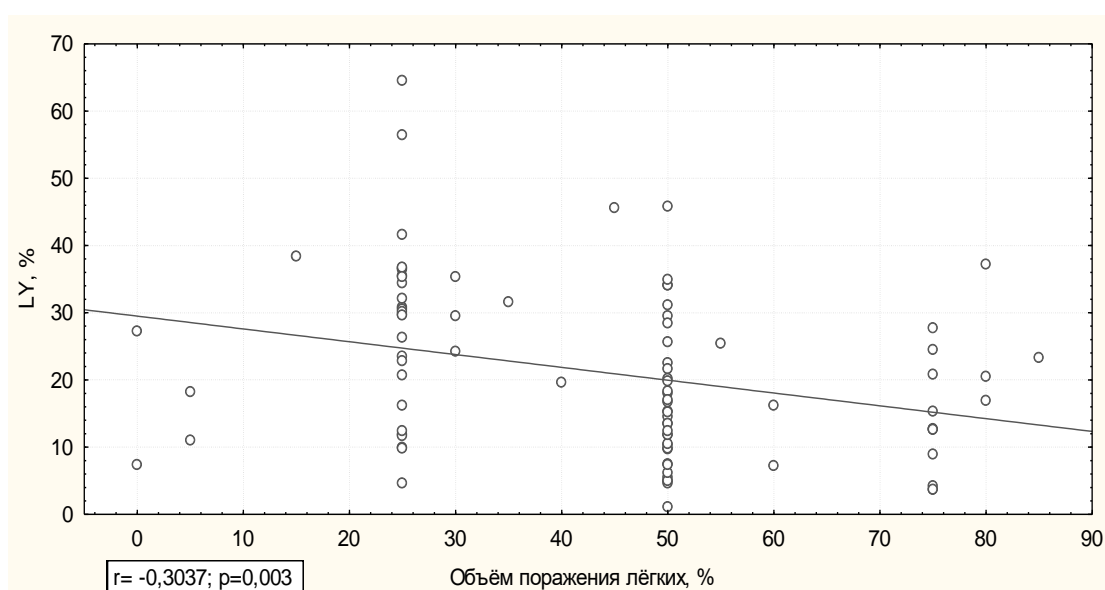


Рисунок 11 - Корреляционная зависимость между объёмом поражения лёгочной ткани и относительным количеством лимфоцитов у пациентов II группы
Примечание: LY – относительное количество лимфоцитов

Пациентам с COVID-19 проводилась диагностика специфических маркёров воспаления, что представлено в таблице 7.

Таблица 7 – Результаты биохимического анализа крови у больных в исследуемых группах

Показатель	I группа	II группа	III группа	p
С-РБ, мг/л	88,55 [18,7; 125,51]	90,18 [24,4; 146,0]	68,48 [12,6; 100,9]	p I, II=0,878 p I, III=0,002 p II, III=0,001
ЛДГ, ед/л	621,24 [451,5; 690,0]	583,04 [411,0; 665,0]	574,23 [408,0; 641,0]	p I, II=0,104 p I, III=0,009 p II, III=0,559
Ферритин, мкг/л	325,60 [191,25; 508,3]	351,54 [185,6; 516,0]	277,03 [112,5; 384,35]	p I, II=0,020 p I, III=0,406 p II, III=0,037
ИЛ-6, пг/мл	226,50 [9,7; 247,5]	246,02 [13,8; 154,8]	144,54 [16,7; 186,6]	p I, II=0,129 p I, III<0,001 p II, III<0,001

Показатель ЛДГ у больных с ЖЭС были достоверно выше, чем у пациентов группы сравнения (p I, III=0,009). Значения ферритина в I группе составили 325,60 [191,25; 508,3] мкг/л, во II группе - 351,54 [185,6; 516,0] мкг/л и в III группе - 277,03 [112,5; 384,35] мкг/л. Средние значения ферритина у пациентов с пароксизмом ФП были достоверно выше, чем у больных с ЖЭС (p I, II=0,020) и в группе сравнения, (p II, III=0,037).

У больных с нарушениями ритма сердца средние значения С-РБ были достоверно выше, чем у пациентов в группе сравнения (p I, III=0,002; p II, III=0,001) (рисунок 12).

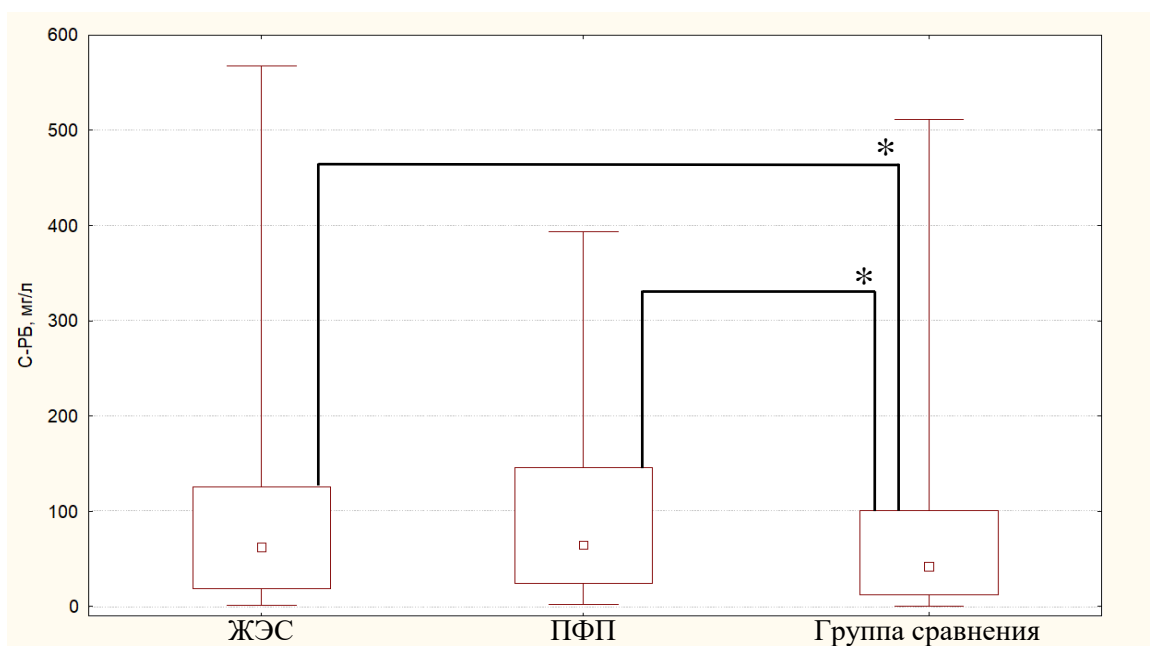


Рисунок 12 - Среднее значение С-РБ в исследуемых группах
Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между I, II и III группой

Уровень ИЛ-6 составил 226,50 [9,7; 247,5] пг/мл в I группе, 246,02 [13,8; 154,8] пг/мл во II группе и 144,54 [16,7; 186,6] пг/мл в III группе (рисунок 13). Средние значения ИЛ-6 у пациентов с нарушениями ритма были достоверно выше, чем у больных в группе сравнения (p I, III $< 0,001$; p II, III $< 0,001$).

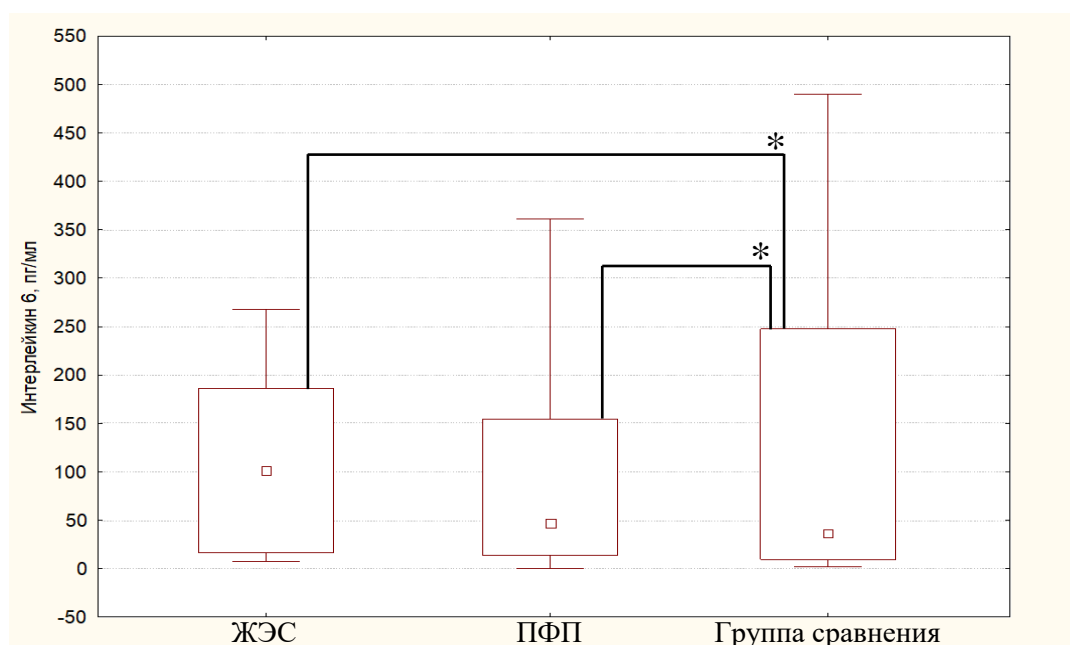


Рисунок 13 - Среднее значение ИЛ-6 у пациентов I, II и III групп
Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между I, II и III группой

В зависимости от кратности увеличения С-РБ у больных в исследуемых группах были диагностированы умеренная (6-49 мг/л), средняя (50-99 мг/л), высокая (100-299 мг/л) и очень высокая (≥ 300 мг/л) степени повышения показателя, что представлено на рисунке 14. Умеренная степень повышения наблюдалась у 55 (32%) пациентов I группы, у 33 (34,7%) и 554 (38,4%) больных II и III группы соответственно. Средняя степень повышения была выявлена у 32 (18,6%) больных I группы, у 16 (16,8%) и 285 (19,8%) пациентов II и III группы соответственно. Высокую степень повышения С-РБ наблюдали в I группе у 57 (33,1%) больных, во II группе – у 36 (37,8%) и в III группе у 341 (23,6%) пациентов соответственно. Очень высокая степень диагностирована в I группе у 4 (3,2%), во II группе у 2 (2,1%) и в III группе у 20 (1,4%) больных соответственно. Достоверно чаще высокая степень повышения С-РБ была выявлена у пациентов с ЖЭС и пароксизмом ФП, чем в группе сравнения (p I, III=0,033; p II, III=0,020).

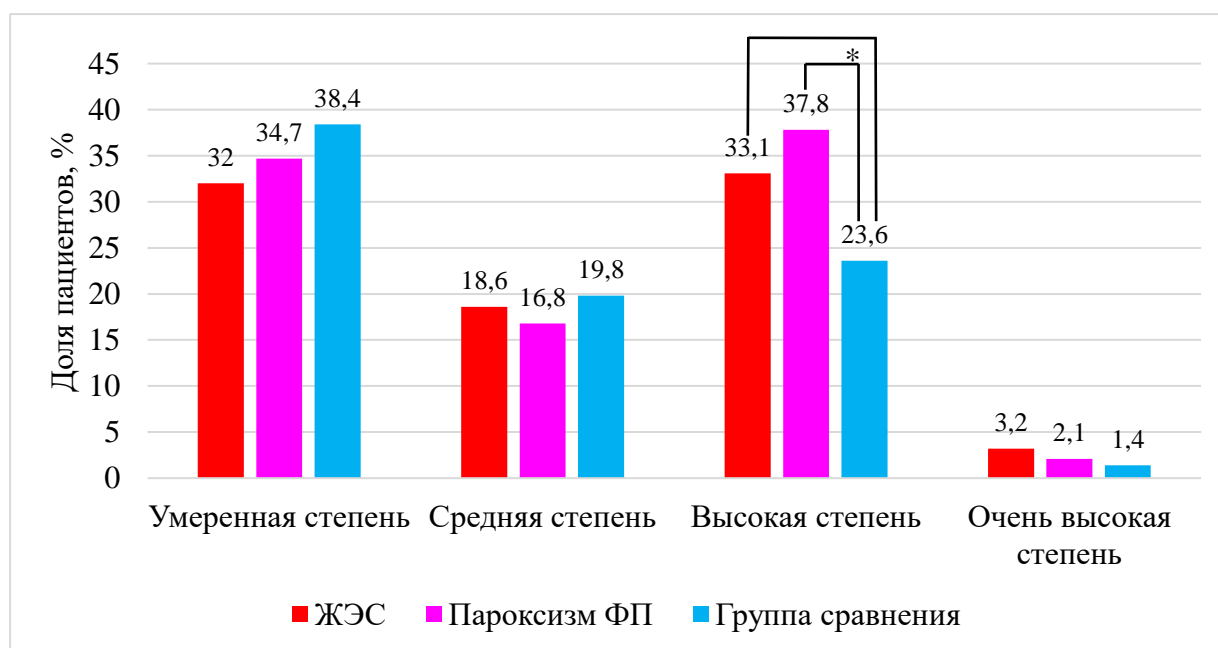


Рисунок 14 - Распределение пациентов I, II и III группы по степени повышения С-РБ

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между I, II и III группой

У пациентов в исследуемых группах не было выявлено достоверных различий по среднему уровню фибриногена. Уровень фибриногена был равен в I группе 6,34 [4,43; 7,41] г/л, во II группе 6,23 [4,6; 7,71] г/л и в III группе 5,83 [4,3; 7] г/л.

В исследуемых группах проводилась оценка «цитокинового шторма» с помощью критериев REPROGRAM, к которым относились повышение содержания одного из маркеров воспаления (ферритин >1000 нг/мл ИЛИ С-реактивный белок >25 мг/л ИЛИ повышение содержания ИЛ-6); наличие дыхательной недостаточности; наличие двусторонней пневмонии и прогрессирующее увеличение потребности в неинвазивной респираторной поддержке; уровень Д-димера >1000 нг/мл; увеличение ЛДГ >300 ЕД/л; лимфопения <800 клеток/мкл; повышение уровня АСТ. Было выявлено, что в группе с ЖЭС «цитокиновый шторм» встречался у 6 (3,5%) пациентов, в группе с выявленным пароксизмом ФП – у 8 (8,4%) в группе сравнения у 16 (1,1%) больных соответственно (рисунок 15).

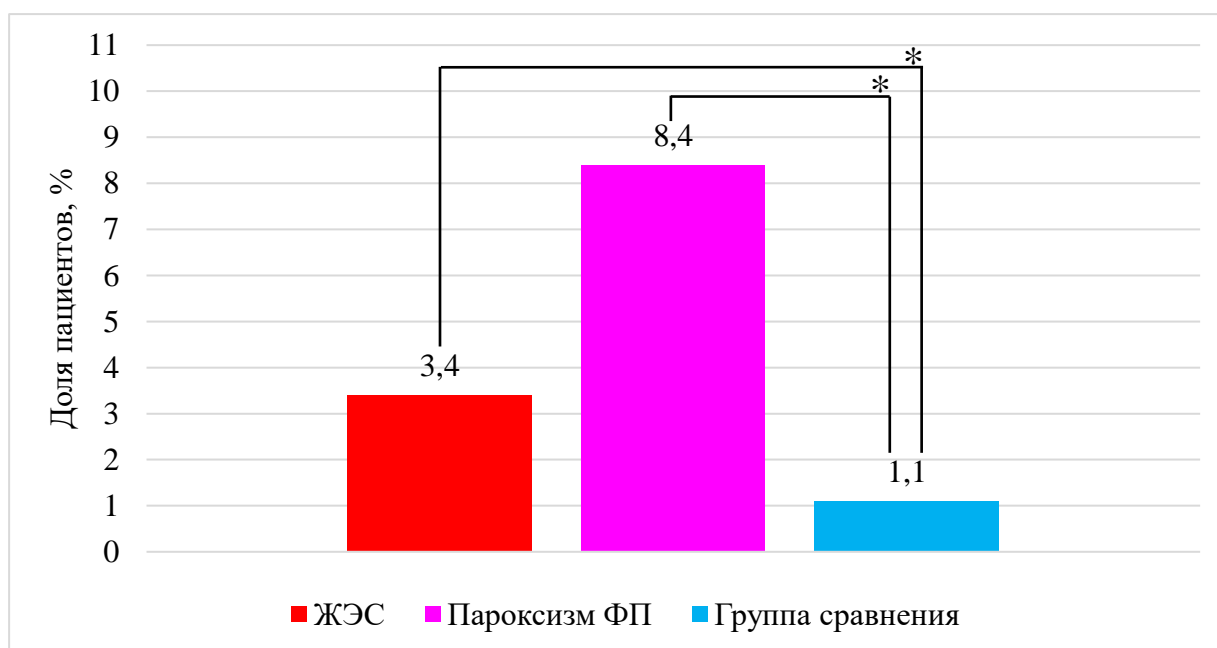


Рисунок 15 - Распределение пациентов в исследуемых группах по наличию диагностических критериев «цитокинового шторма»

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между I, II и III группой

В группах с нарушениями ритма у пациентов достоверно чаще были диагностированы критерии «цитокинового шторма», чем в группе сравнения (р I, III <0,001; р II, III <0,001).

Таким образом, воспалительные маркёры (С-реактивный белок, ЛДГ, ферритин, ИЛ-6) были достоверно выше у пациентов с ЖЭС и пароксизмом ФП, чем в группе сравнения. Больные I и II группы имели более выраженный воспалительный синдром и высокую распространённость «цитокинового шторма», чем пациенты группы сравнения.

3.2.2. Показатели эхокардиографии

Всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование, что представлено в таблице 8.

Таблица 8 – Показатели эхокардиографии у пациентов в исследуемых группах

Показатель	I группа	II группа	III группа	р
Фракция выброса ЛЖ, %	53,1 [47,0; 61]	46,19 [38, 54]	56,62 [53; 62]	р I, II<0,001 р I, III<0,001 р II, III<0,001
КДО ЛЖ, мл	112,19 [101; 119,5]	118,32 [98; 129]	110,66 [101; 113]	р I, II=0,7 р I, III=0,853 р II, III=0,976
КСО ЛЖ, мл	51,78 [41; 58]	61,56 [42; 71]	48,03 [41; 50]	р I, II=0,007 р I, III=0,016 р II, III<0,001
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	124,5 [104; 137]	133 [124; 149]	105,18 [92; 129]	р I, II=0,042 р I, III=0,256 р II, III=0,003
Объём ЛП, мл	68,63 [58,5; 78]	78,44 [68; 91]	64,39 [58; 69]	р I, II<0,001 р I, III=0,003 р II, III<0,001
СДЛА, мм рт.ст.	32,53 [25; 39]	43,32 [28,5; 50]	30,62 [22; 33]	р I, II<0,001 р I, III=0,015 р II, III<0,001

У пациентов с COVID-19 и пароксизмом ФП достоверно чаще, чем у больных с ЖЭС и пациентов группы сравнения выявлялись снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), повышение систолического давления в лёгочной артерии (СДЛА) и увеличение объёма левого предсердия (ЛП).

При оценке глобальной сократимости миокарда у пациентов I, II и III группы были диагностированы сохранная, промежуточная и сниженная ФВ ЛЖ (рисунок 16). Сохранная ФВ ЛЖ была выявлена у 120 (70,1%) пациентов I группы, у 45 (47,4%) и у 1184 (82,1%) больных во II и III группе соответственно ($p_{I, II}=0,001$; $p_{I, III}=0,015$; $p_{II, III}<0,001$). Промежуточная ФВ диагностирована в I группе у 28 (16,1%) больных, во II группе у 17 (17,5%) пациентов и в III группе у 187 (13%) больных. Сниженная ФВ наблюдалась у 24 (13,8%) больных I группы, у 33 (35,1%) и у 71 (4,9%) пациентов II и III группы соответственно ($p_{I, II}=0,004$; $p_{I, III}=0,004$; $p_{II, III}<0,001$).

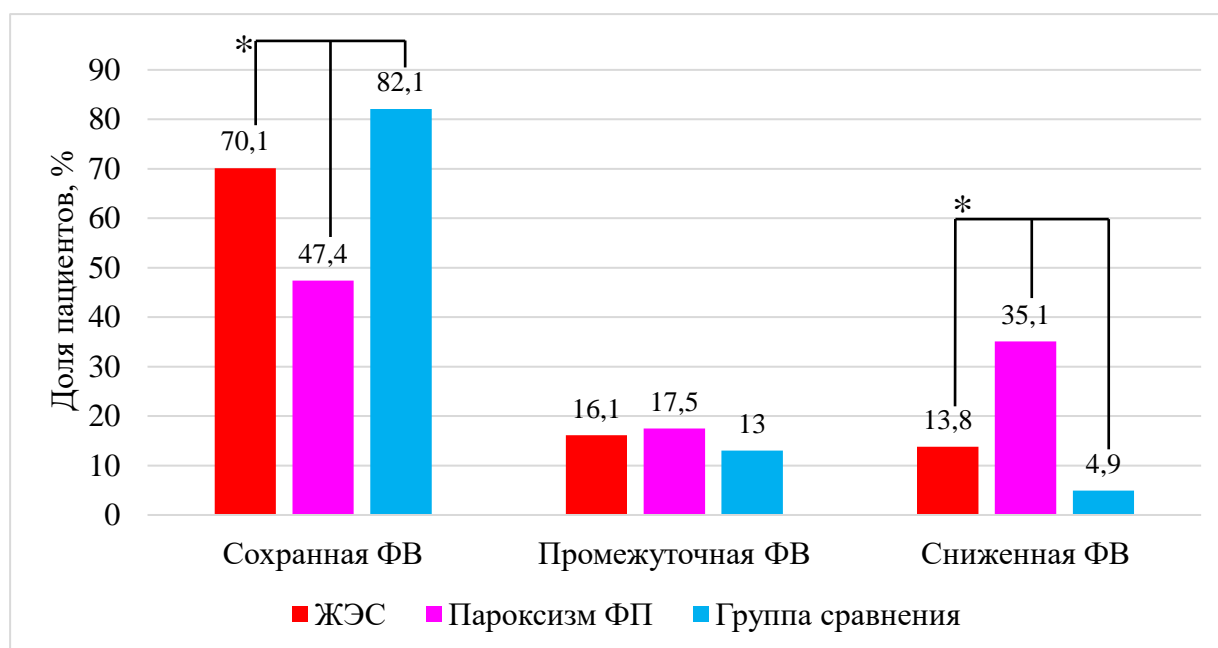


Рисунок 16 - Распределение пациентов в исследуемых группах по значениям фракции выброса левого желудочка

Примечание: * - $p<0,05$ при сравнении между I, II и III группой

Средние значения ФВ ЛЖ составили 53,1% [47,0; 61] в I группе, 46,19% [38, 54] и 56,62% [53; 62] во II и III группе соответственно (рисунок 17). У больных с пароксизмом ФП средние значения ФВ ЛЖ были достоверно самыми низкими

(p I, II $<0,001$). У больных с нарушениями ритма средние значения ФВ ЛЖ были достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения; (p I, III $<0,001$; p II, III $<0,001$).

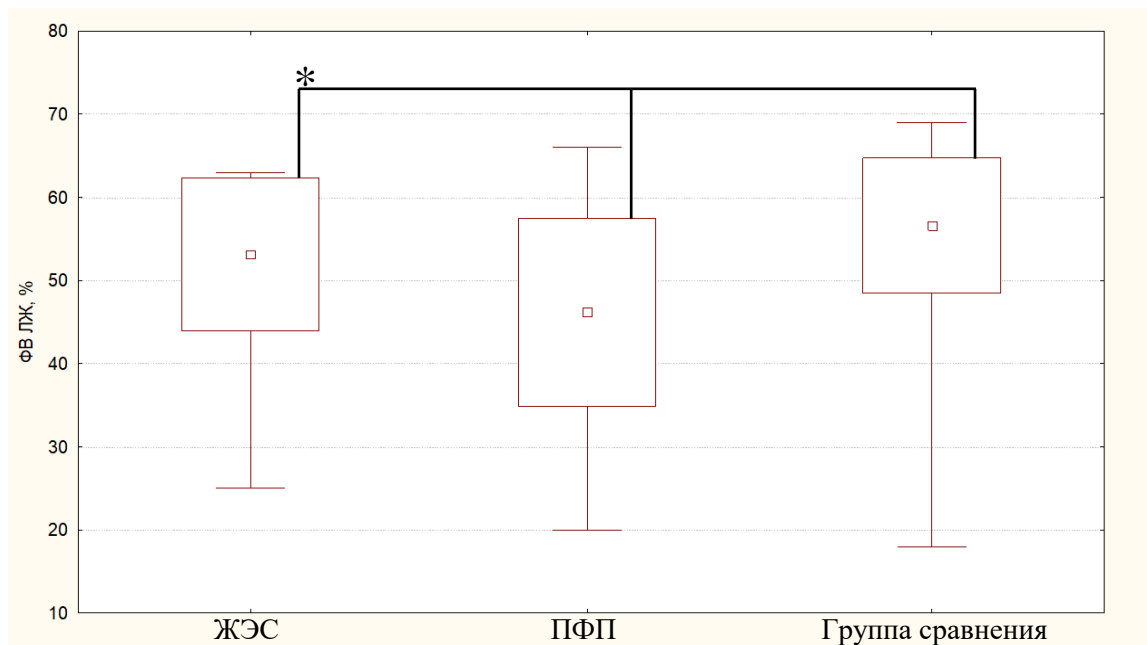


Рисунок 17 - Среднее значение ФВ ЛЖ у пациентов I, II и III группы
Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между I, II и III группой

Достоверно значимыми были различия значений конечного систолического объёма ЛЖ (КСО ЛЖ), индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), объёма ЛП и СДЛА. Значения КСО ЛЖ составили 51,78 [41; 58] и в I группе, 61,56 [42; 71] мл и 48,03 [41; 50] мл во II и III группе соответственно. ИММЛЖ составил 124,5 [104; 137] $г/м^2$ у пациентов I группы, 133 [124; 149] $г/м^2$ у больных II группы и 105,18 [92; 129] $г/м^2$ у больных III группы. Наиболее выраженная степень гипертрофии ЛЖ была диагностирована у пациентов с пароксизмом ФП.

Объём полости ЛП составил 68,63 [58,5; 78] мл в I группе, 78,44 [68; 91] мл и 64,39 [58; 69] мл во II и III группе соответственно (рисунок 18). У больных с пароксизмом ФП средние значения объёма ЛП были достоверно самыми высокими (p I, II $<0,001$).

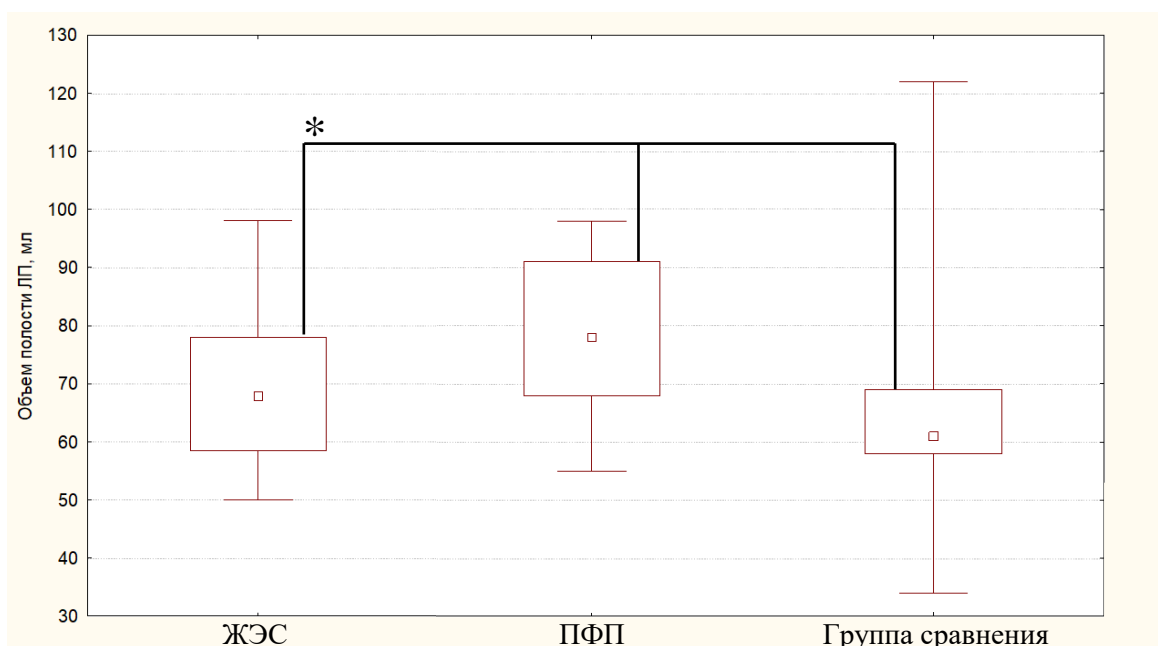


Рисунок 18 - Среднее значение объема полости ЛП у пациентов в исследуемых группах

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между I, II и III группой

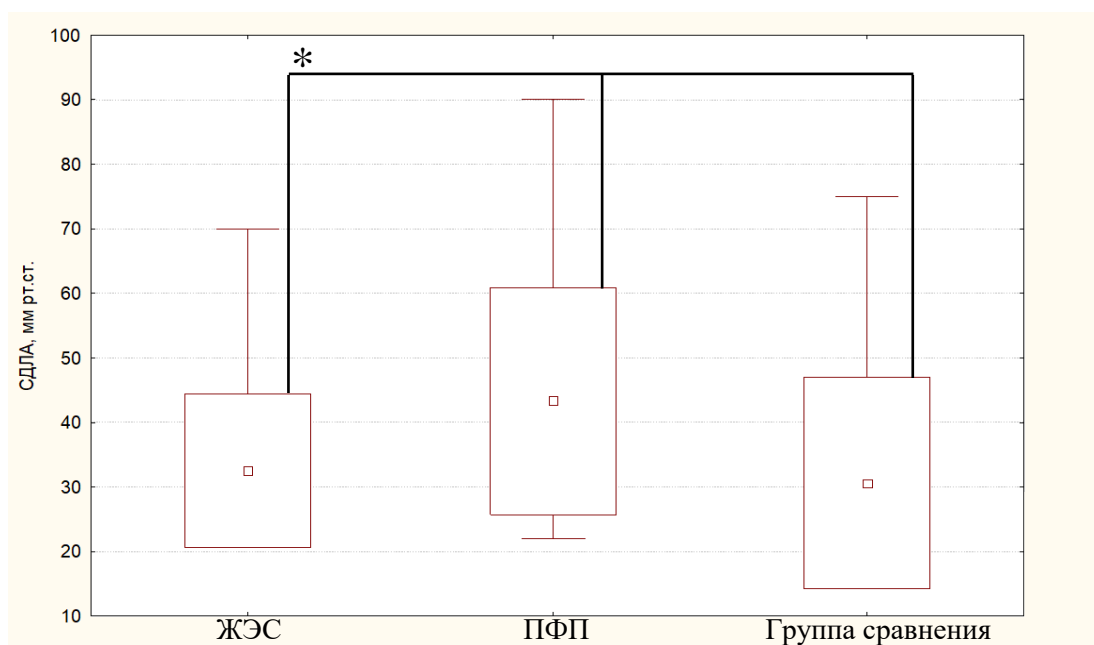


Рисунок 19 - Среднее значение СДЛА у пациентов I, II и III группы

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между I, II и III группой

Средние значения СДЛА составили 32,53 [25; 39] мм рт.ст. в I группе, 43,32 [28,5; 50] мм рт.ст. во II и 30,62 [22; 33] мм рт.ст. в III группе соответственно (рисунок 19). У больных с нарушениями сердечного ритма средние значения СДЛА

были достоверно выше, чем у пациентов группы сравнения; (р I, III=0,015; р II, III <0,001).

Таким образом, у больных с аритмиями было выявлено достоверное и значимое снижение ФВ ЛЖ, чем у пациентов группы сравнения. У пациентов в группах с нарушениями сердечного ритма средние значения КСО ЛЖ, объёма полости ЛП и СДЛА были достоверно выше, чем у больных группы сравнения. У пациентов с пароксизмом ФП обнаружено достоверное увеличение КСО ЛЖ, ИММЛЖ, объёма ЛП и повышение СДЛА.

3.2.3. Результаты МСКТ ОГК и сатурации кислорода

На основании выполненной МСКТ органов грудной клетки у пациентов с COVID-19 было диагностировано поражение лёгочной ткани. Объём поражения лёгких представлен в таблице 9.

Таблица 9 - Степень поражения лёгочной ткани в исследуемых группах

Степень поражения лёгочной ткани	I группа 172 (100%)	II группа 95 (100%)	III группа 1442 (100%)	р
КТ-1 (< 25%)	66 (38,4%)	28 (29,5%)	473 (32,8%)	р I, II=0,015 р I, III=0,145 р II, III=0,499
КТ-2 (25-49,9%)	74 (43%)	43 (45,2%)	680 (47,2%)	р I, II=0,595 р I, III=0,301 р II, III=0,716
КТ-3 (50-74,9%)	29 (16,9%)	21 (22,1%)	237 (16,4%)	р I, II=0,049 р I, III=0,890 р II, III=0,153
КТ-4 (> 75%)	3 (1,7%)	3 (3,2%)	29 (2%)	р I, II=0,394 р I, III=0,812 р II, III=0,449

Поражение лёгочной ткани менее 25% от общего объёма было диагностирована у 66 (38,4%) больных I группы, у 28 (29,5%) пациентов II группы и у 473 (32,8%)

больных III группы. Средняя степень поражения лёгочной ткани от 25% до 49,9% была выявлена в I группе у 74 (43%) пациентов, во II группе у 43 (45,2%) и в III группе у 680 (47,2%) больных соответственно. Тяжёлая степень поражения (50%-74,9%): у 29 (16,9%) пациентов в I группе, у 21 (22,1%) больных во II группе и у 237 (16,4%) пациентов в III группе. Поражение лёгочной ткани более 75% было диагностировано в I группе у 3 (1,7%) пациентов, во II группе у 3 (3,2%) и в III группе 29 (2%) больных соответственно. Среди больных с нарушениями ритма I степень поражения лёгочной паренхимы встречалась достоверно чаще у пациентов с ЖЭС, чем у больных с пароксизмом ФП (p I, II=0,015); 3 степень была диагностирована достоверно чаще во II группе, чем в I (p I, II=0,049).

Распределение пациентов I, II и III группы по степени поражения лёгочной ткани представлены на рисунке 20.

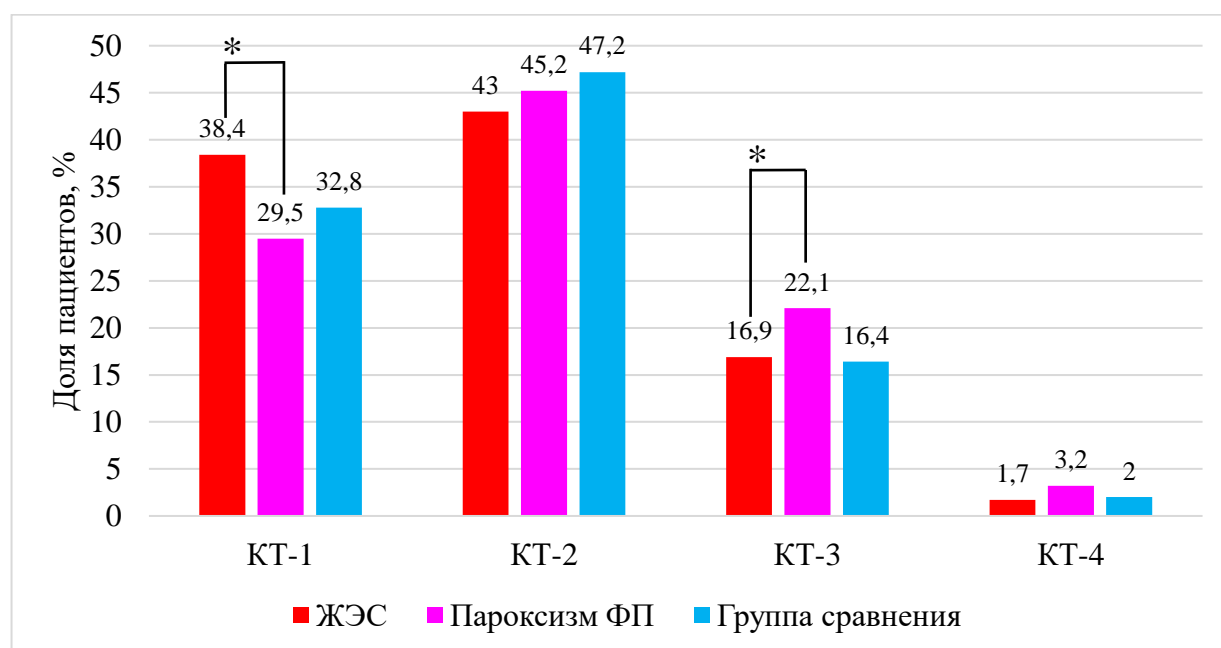


Рисунок 20 - Распределение пациентов I, II и III группы по степени поражения лёгочной ткани

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между I, II и III группой

Средний объём поражения лёгких в I группе составил 40,55%, во II группе – 45,11% и в III группе – 36,81%. В группах с аритмиями процент поражения лёгочной ткани был достоверно выше, чем среди пациентов группы сравнения; у

больных с пароксизмом ФП был диагностирован достоверно больший объём поражения лёгких (p I, II=0,003; p I, III=0,001; p II, III<0,001). Процент поражения лёгочной ткани среди пациентов I, II и III группы представлен на рисунке 21.

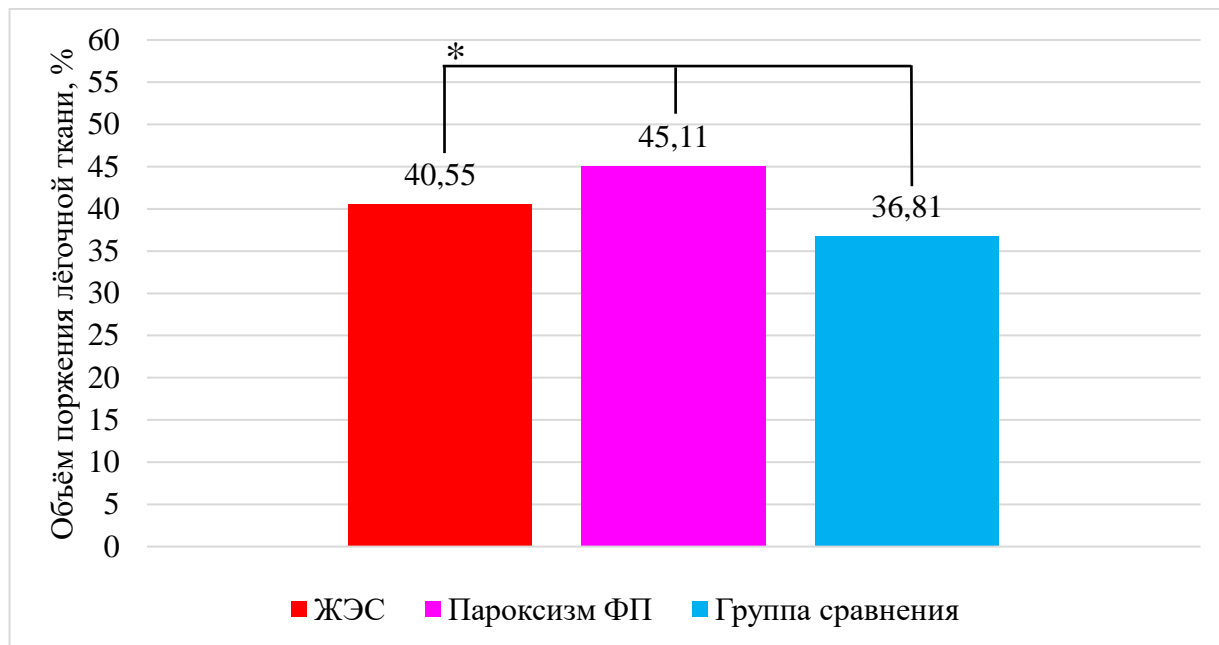


Рисунок 21 – Средний объём поражения лёгочной ткани в исследуемых группах
Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между I, II и III группой

Среднее значение сатурации кислорода, измеренной пульсоксиметром на воздухе (SpO_2) при поступлении в стационар в I группе составило $92,63\% \pm 3,84$, во II группе – $91,92\% \pm 4,25$ и в III группе – $94,20\% \pm 3,50$ (рисунок 22). Больные с нарушениями ритма имели достоверно более тяжёлую дыхательную недостаточность, чем пациенты группы сравнения (p I, III <0,001; p II, III <0,001).

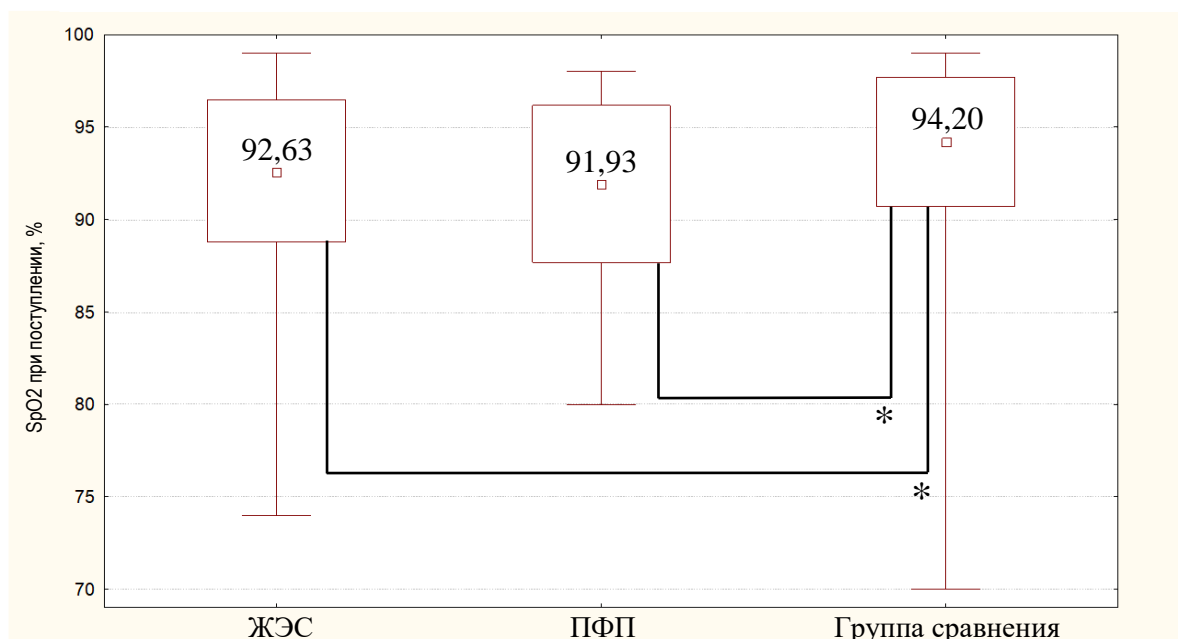


Рисунок 22 - Среднее значение SpO₂ при поступлении в стационар в исследуемых группах

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между I, II и III группой

При проведении корреляционного анализа была выявлена взаимосвязь между объёмом поражения лёгочной паренхимы и средним количеством желудочковых экстрасистол (ЖЭ) за сутки ($r=0,3527$, $p=0,003$, рисунок 23) у больных I группы.

У больных II группы имеется обратная корреляционная связь между значением SpO₂ при поступлении и длительностью пароксизма ФП ($r=-0,3033$, $p=0,048$, рисунок 24), что характеризует вклад явлений гипоксемии в развитие сердечных аритмий.

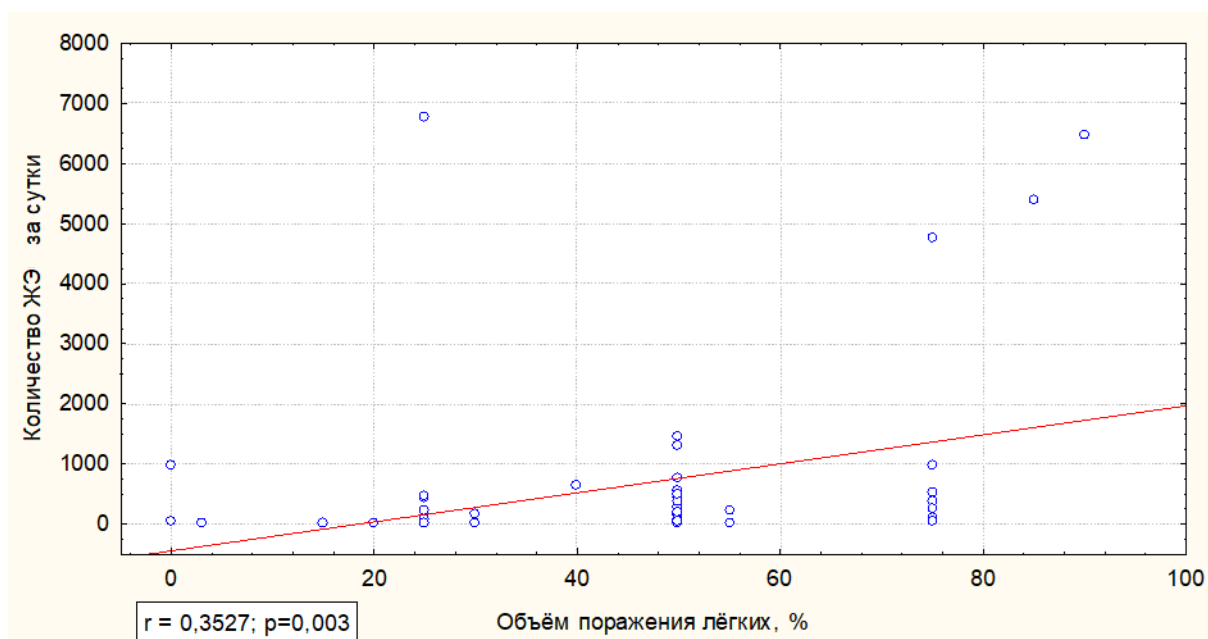


Рисунок 23 - Корреляционная зависимость между объёмом поражения лёгочной ткани и средним количеством ЖЭ за сутки у больных I группы

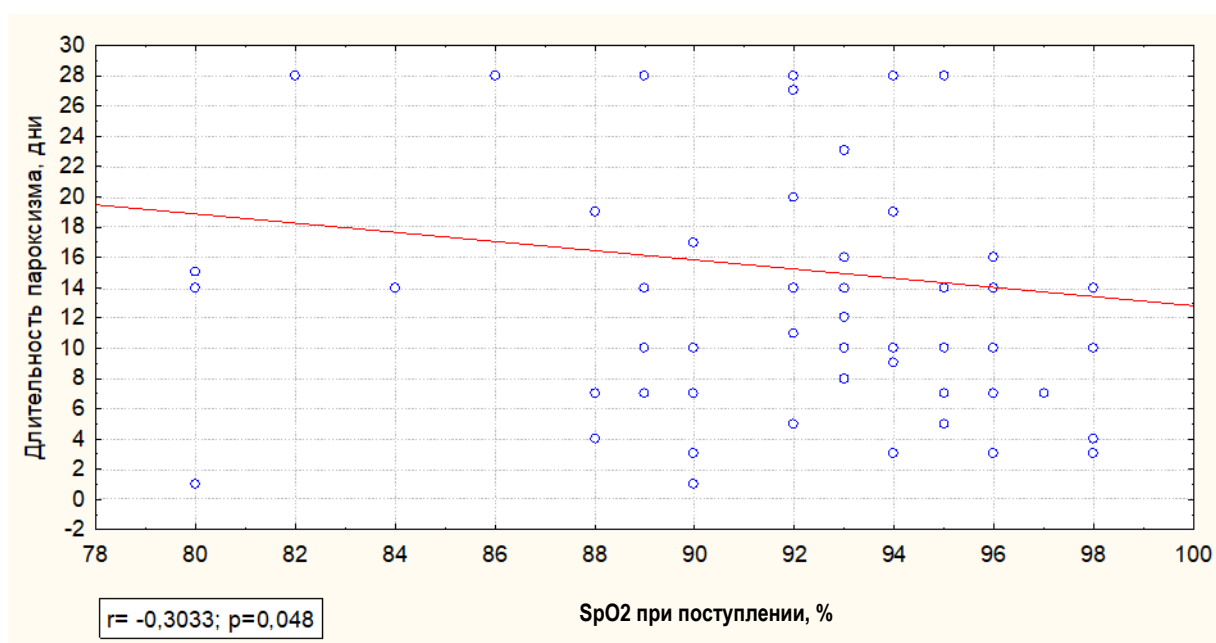


Рисунок 24 - Корреляционная зависимость между SpO₂ при поступлении и длительностью пароксизма ФП у пациентов II группы

Таким образом, пациенты с пароксизмом ФП и ЖЭС имели больший объём поражения лёгочной ткани, чем в группе сравнения. Больные с нарушениями ритма имели значительно более низкие показатели SpO₂ при поступлении в стационар, чем пациенты без аритмий. У больных с ЖЭС была выявлена положительная взаимосвязь между объёмом поражения лёгких и средним количеством

желудочковых экстрасистол за сутки. У пациентов II группы отмечалась отрицательная связь между SpO_2 при поступлении в стационар и длительностью пароксизма ФП.

3.3. Предикторы развития нарушения ритма сердца у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2

3.3.1. Предикторы возникновения ЖЭС у пациентов с COVID-19

При проведении многофакторного регрессионного анализа были выявлены независимые предикторы возникновения ЖЭС II-IV класса по Lown-Wolf у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Для каждого показателя были рассчитаны относительный риск (ОР) и доверительный интервал (ДИ).

Наиболее высокой предиктивной значимостью развития ЖЭС II-IV класса по Lown-Wolf обладали показатели: пожилой возраст (ОР 4,576; ДИ 3,224-6,495; $p < 0,001$), перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе (ОР 3,462; ДИ 2,601-4,608; $p < 0,001$), ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ОР 5,505; ДИ 3,981-7,612; $p < 0,001$), снижение SpO_2 при поступлении в стационар менее 95% (ОР 2,318; ДИ 1,714-3,136; $p < 0,001$), увеличения объёма поражения лёгочной ткани более 50% (ОР 2,826; ДИ 2,139-3,733; $p < 0,001$) и наличие «цитокинового шторма» по диагностическим критериям REPROGRAM (ОР 4,469; ДИ 2,907-6,868; $p < 0,001$) (таблица 10).

Для определения пороговых значений маркёров возникновения ЖЭС у больных с COVID-19 был выполнен ROC-анализ. Наибольшей чувствительностью и специфичностью обладали SpO_2 при поступлении менее 95%, объём поражения лёгочной ткани более 50% и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ.

Снижение SpO_2 менее 95% при поступлении в стационар с чувствительностью 68,05% и специфичностью 55,77% свидетельствует о высоком риске развития ЖЭС высоких градаций у больных с COVID-19 (Area Under Curve, AUC = 0,641) (рисунок 25).

Значение поражения лёгочной паренхимы обладает средней диагностической ценностью для прогнозирования развития ЖЭС у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. При увеличении поражения лёгочной ткани более 50% вероятность развития ЖЭС у пациентов с COVID-19 возрастает до 2,826 раз. При данном пороговом значении чувствительность достигает 46,51%, специфичность – 71,08% (AUC = 0,576) (рисунок 26).

Таблица 10 – Предикторы развития ЖЭС у больных с COVID-19

Предикторы развития ЖЭС	ОР	95% ДИ	p
Возраст старше 60 лет	4,576	3,224-6,495	<0,001
ИБС в анамнезе	2,099	1,587-2,777	<0,001
Постинфарктный кардиосклероз	3,462	2,601-4,608	<0,001
ХСН со сниженной ФВ ЛЖ	5,505	3,981-7,612	<0,001
SpO ₂ при поступлении <95%	2,318	1,714-3,136	<0,001
Объём поражения лёгочной ткани >50%	2,826	2,139-3,733	<0,001
Лимфоциты <0,8x10 ⁹ /л	2,103	1,537-2,877	0,021
Наличие «цитокинового шторма» по критериям REPROGRAM	4,469	2,907-6,868	<0,001

Наличие ХСН со сниженной ФВ ЛЖ обладает высокой прогностической значимостью для определения вероятности развития ЖЭС у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (AUC= 0,628); чувствительность этого предиктора составляет 72,41%, специфичность 57,33% (Рисунок 27).

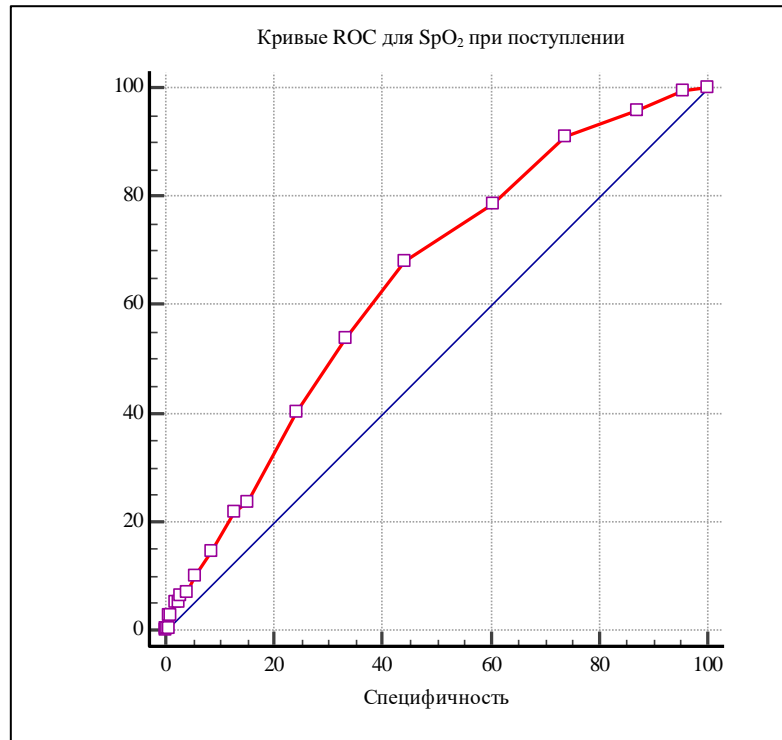


Рисунок 25 - ROC-кривая снижения SpO₂ при поступлении менее 95% для прогнозирования развития ЖЭС у больных с COVID-19

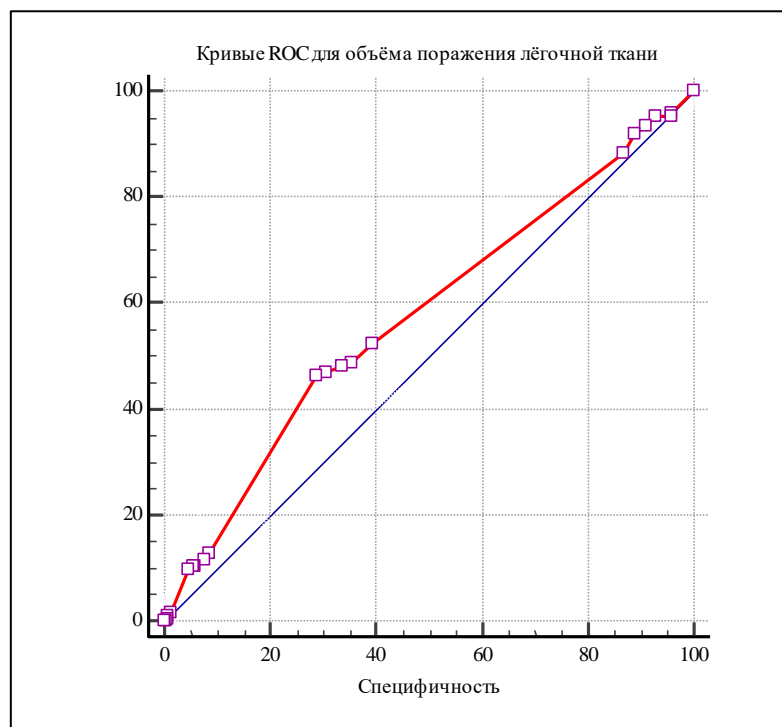


Рисунок 26 - ROC-кривая объёма поражения лёгочной ткани для прогнозирования развития ЖЭС у пациентов с COVID-19

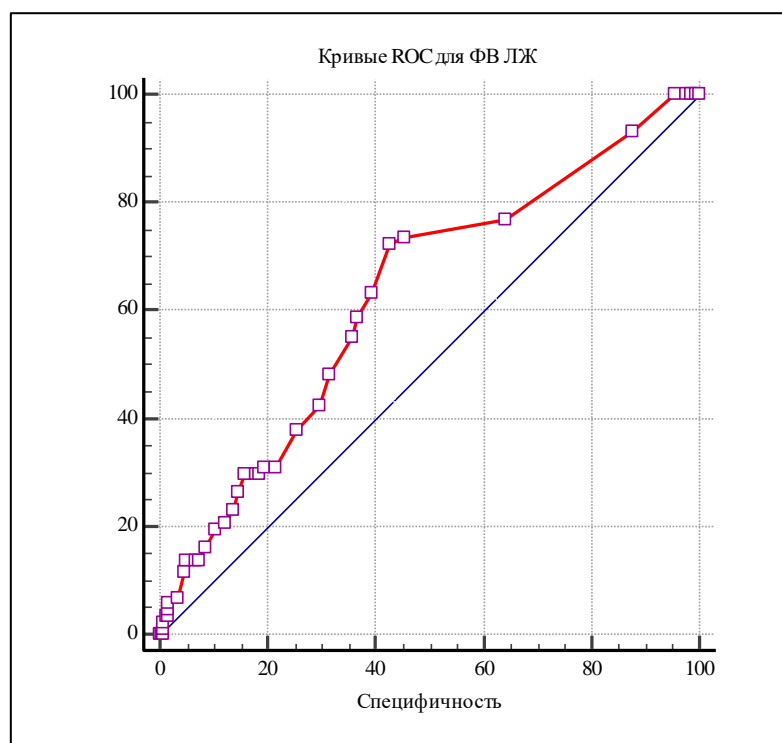


Рисунок 27 - ROC-кривая показателя ФВ ЛЖ для прогнозирования развития ЖЭС у больных с COVID-19

Таким образом, наиболее значимыми предикторами развития ЖЭС у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 являются: возраст старше 60 лет, наличие ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, SpO₂ при поступлении <95%, объём поражения лёгочной ткани более 50%, наличие «цитокинового шторма» по критериям REPROGRAM.

3.3.2. Предикторы возникновения пароксизма ФП у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2

При проведении многофакторного регрессионного анализа наиболее значимыми предикторами развития ФП были: возраст старше 60 лет (ОР 14,147; ДИ 6,906-28,979; $p < 0,001$), наличие ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ОР 3,660; ДИ 2,311-5,797; $p < 0,001$); увеличение объёма полости ЛП более 72 мл (ОР 5,257; ДИ 3,145-8,788; $p < 0,001$); СДЛА выше 30 мм рт.ст. (3,884 ОР; ДИ 2,374-6,354; $p < 0,001$) и наличие «цитокинового шторма» по диагностическим критериям REPROGRAM (ОР 4,136; ДИ 2,103-8,135; $p < 0,001$) (таблица 11).

Таблица 11 – Предикторы возникновения пароксизма ФП у больных с COVID-19

Предикторы развития пароксизма ФП	ОР	95% ДИ	p
Возраст старше 60 лет	14,147	6,906-28,979	<0,001
ХСН со сниженной ФВ ЛЖ	29,958	13,197-68,009	<0,001
Объём полости ЛП >72 мл	5,257	3,145-8,788	<0,001
СДЛА >30 мм рт.ст.	3,884	2,374-6,354	<0,001
SpO ₂ при поступлении <95%	2,707	1,770-4,141	<0,001
Объём поражения лёгочной ткани >50%	3,273	2,215-4,838	0,016
Ферритин >400 мкг/л	2,535	1,279-5,022	0,001
Наличие «цитокинового шторма» по критериям REPROGRAM	4,136	2,103-8,135	<0,001

Для определения пороговых значений предикторов был выполнен ROC-анализ. Наибольшей чувствительностью и специфичностью обладали показатели: наличие ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, объём полости ЛП более 72 мл, SpO₂ при поступлении менее 95% и объём поражения лёгочной ткани более 50%.

Наличие ХСН со сниженной ФВ ЛЖ менее 50% с чувствительностью 89,47% и специфичностью 57,33% свидетельствует о высоком риске развития пароксизма ФП у пациентов с COVID-19 (AUC = 0,795) (рисунок 28).

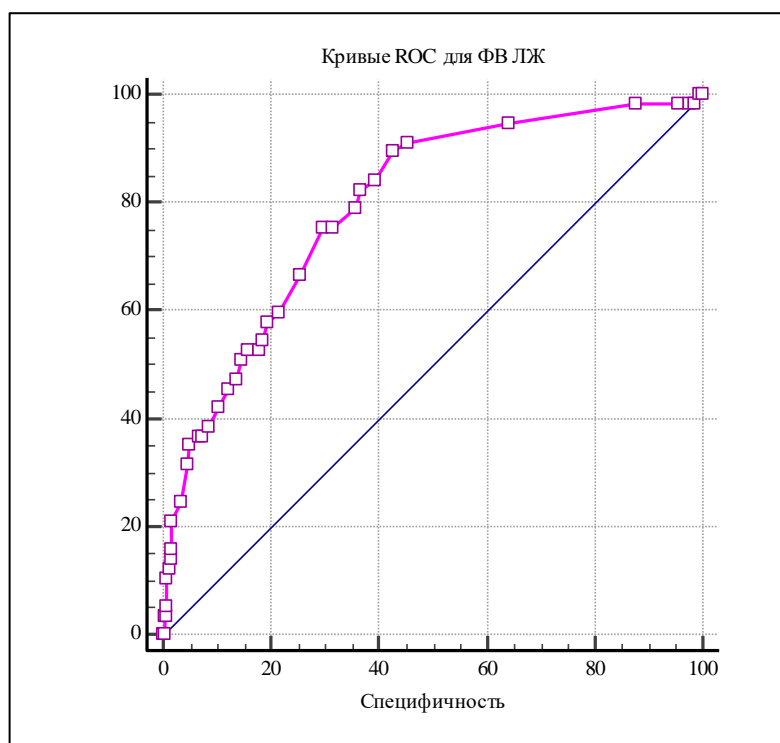


Рисунок 28 - ROC-кривая ХСН со сниженной ФВ ЛЖ для прогнозирования развития пароксизма ФП у пациентов с COVID-19

Увеличение объёма полости левого предсердия более 72 мл обладает высокой диагностической ценностью для определения риска развития пароксизма ФП у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (AUC = 0,773); чувствительность этого маркера составляет 62%, специфичность 82,88% (Рисунок 29).

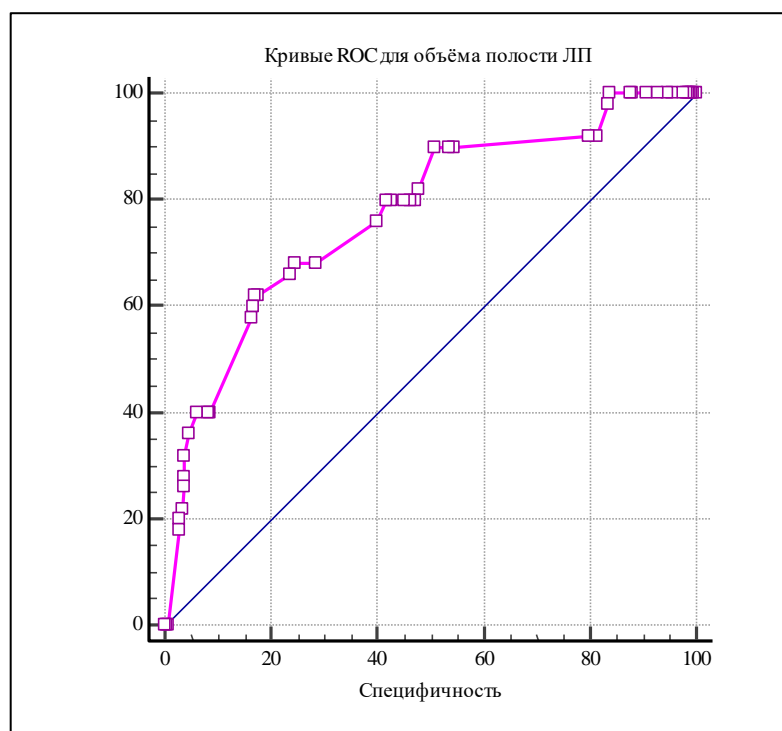


Рисунок 29 - ROC-кривая увеличения объёма полости ЛП >72 мл для прогнозирования развития пароксизма ФП у больных с COVID-19

Повышение СДЛА более 30 мм рт.ст. имеет высокую прогностическую значимость с чувствительностью 62,5% и специфичностью 75,9% для оценки риска развития пароксизма ФП у пациентов с COVID-19 (рисунок 30).

При снижении SpO_2 при поступлении менее 95% вероятность возникновения пароксизма ФП у больных с коронавирусной инфекцией возрастает до 2,707 раз. При данном пороговом значении чувствительность достигает 69,47%, специфичность – 55,77% (AUC = 0,675) (рисунок 31).

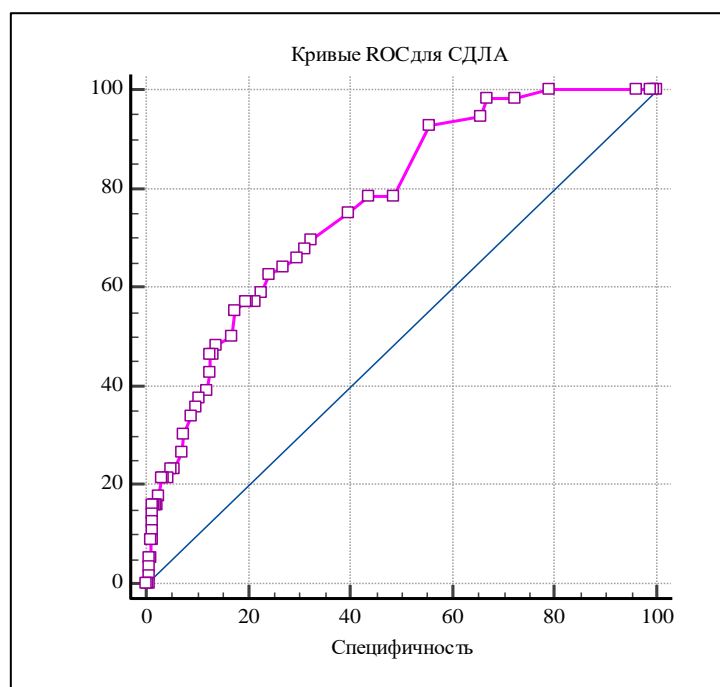


Рисунок 30 - ROC-кривая СДЛА для прогнозирования развития пароксизма ФП у больных с COVID-19

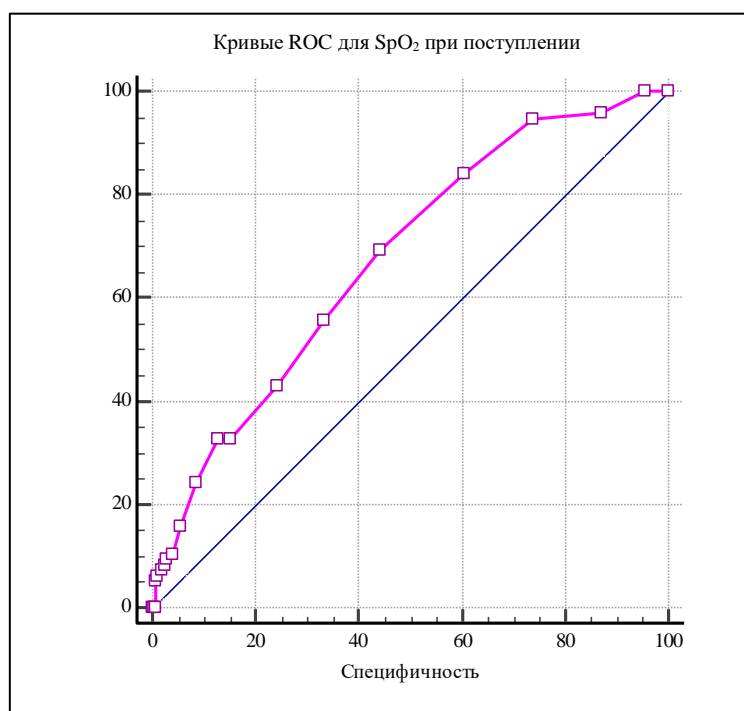


Рисунок 31 - ROC-кривая SpO₂ при поступлении <95% для прогнозирования развития пароксизма ФП у пациентов с COVID-19

У пациентов с COVID-19 объём поражения лёгких более 50% с чувствительностью 56,84% и специфичностью 71,08% свидетельствует о повышении риска развития пароксизма ФП (AUC = 0,643) (рисунок 32).

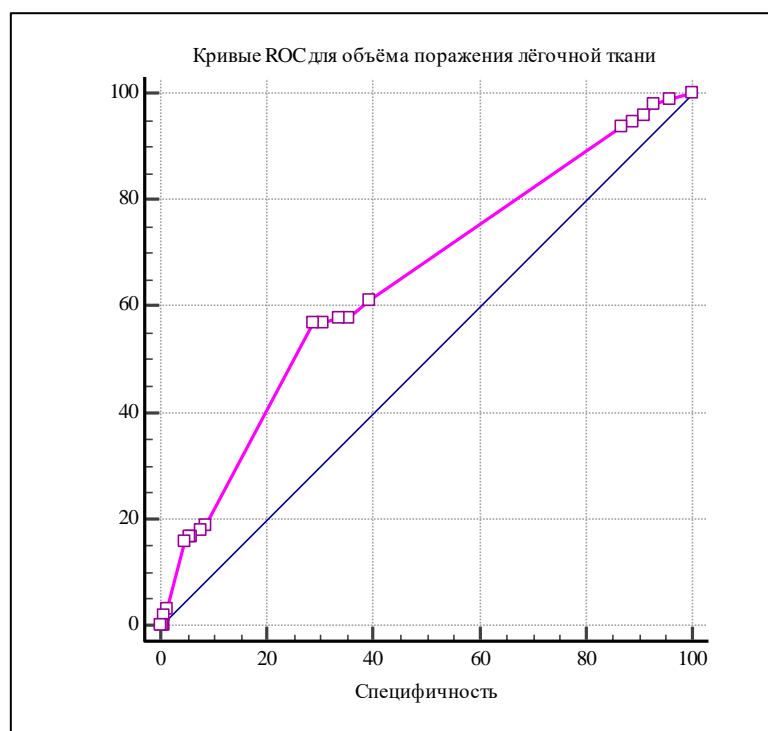


Рисунок 32 - ROC-анализ объёма поражения лёгочной паренхимы для прогнозирования развития пароксизма ФП у больных с COVID-19

Таким образом, результаты нашего исследования доказывают, что предикторами развития пароксизма ФП у пациентов с коронавирусной инфекцией являются возраст старше 60 лет, наличие ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, увеличение объёма полости ЛП; повышение СДЛА >30 мм рт.ст. и наличие «цитокинового шторма» по диагностическим критериям REPROGRAM.

3.4. Медикаментозное лечение аритмий у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2

3.4.1. Эффективность β -адреноблокаторов в лечении ЖЭС у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2

При анализе проводимой антиаритмической терапии в группе больных с ЖЭС мы выделили две отдельные подгруппы пациентов: в IA группу вошли 84 пациента с ЖЭС, которые принимали β -адреноблокаторы с первого дня госпитализации (или до госпитализации), в IB группу включены 84 больных с ЖЭС, которым были

назначены β -адреноблокаторы отсрочено после возникновения ЖЭС II-IV класса. 4 пациента I группы не принимали никаких препаратов для лечения ЖЭС. Клиническая характеристика IA и IB групп представлена в таблице 12 и на рисунке 33.

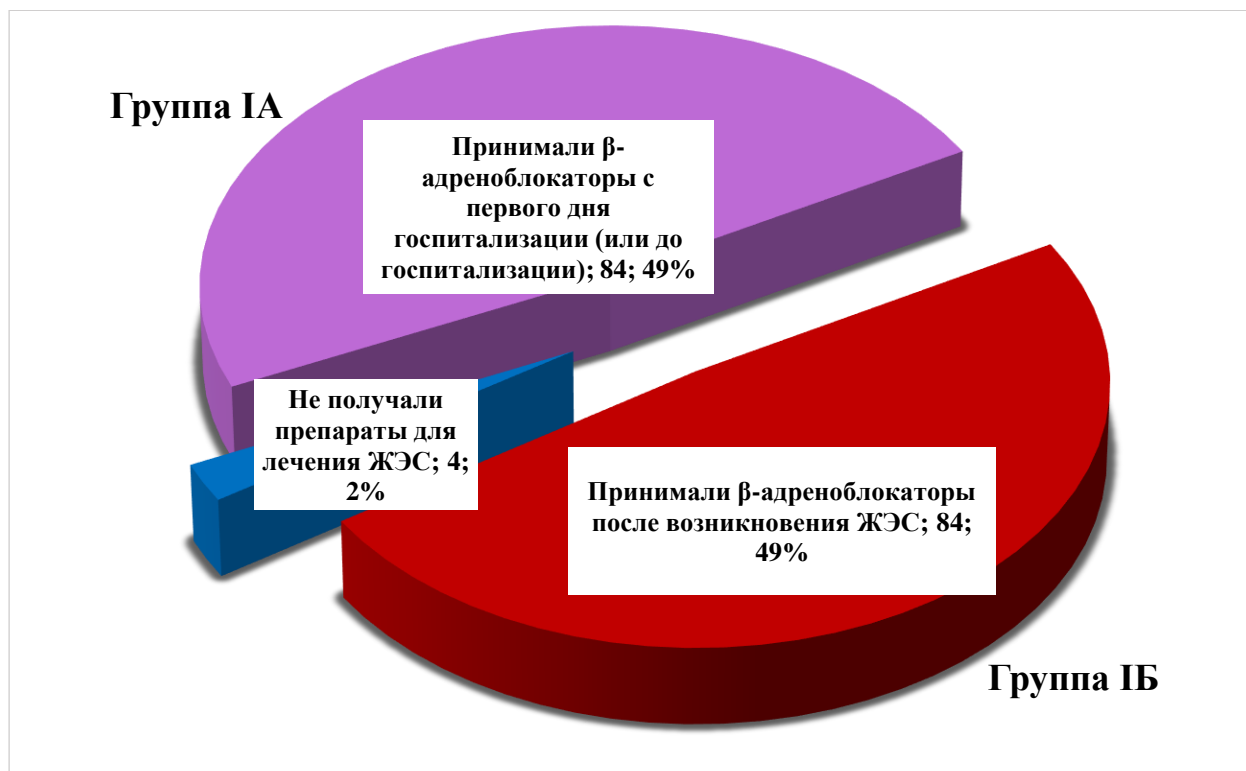


Рисунок 33 – Клиническая характеристика пациентов IA и IB группы

Таблица 12 – Клиническая характеристика пациентов IA и IB группы

Клиническая характеристика	IA группа	IB группа	p
Количество пациентов	84 (100%)	84 (100%)	-
Средний возраст, лет	71,4 ± 11,27	67,83 ± 12,74	0,101
Женщины	35 (41,7%)	42 (50%)	0,351
Мужчины	49 (58,3%)	42 (50%)	
АГ	77 (91,7%)	59 (70,2%)	0,016
ИБС	54 (64,3%)	27 (32,1%)	<0,001
ПИКС	35 (41,7%)	16 (19%)	0,011

Продолжение Таблицы 12

ХСН	72 (85,7%)	51 (60,7%)	0,005
СД 2 типа	29 (34,5%)	16 (19%)	0,083
Ожирение	23 (27,4%)	20 (23,8%)	0,689
Приём ингибиторов АПФ	27 (32,1%)	11 (13,1%)	0,033

Пациенты IA и IB группы были сопоставимы по возрасту и полу. Больные IA группы достоверно чаще страдали АГ ($p=0,016$), ИБС ($p<0,001$), ХСН ($p=0,005$) и значительно чаще принимали ингибиторы АПФ, чем в IB группе ($p=0,033$).

Мы провели анализ частоты развития ССО (смерть от ССО, нефатальные ОИМ, ТЭЛА и ОНМК) во время госпитализации у пациентов IA и IB группы, что представлено в таблице 13. Достоверных различий выявлено не было.

Таблица 13 – Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов IA и IB группы

Клиническая характеристика	IA группа	IB группа	p
Смерть от ССО	13 (15,5%)	11 (13,1%)	0,790
Нефатальный ОИМ	14 (16,7%)	11 (13,1%)	0,689
Нефатальная ТЭЛА	14 (16,7%)	10 (11,9%)	0,689
Нефатальное ОНМК	1 (1,2%)	0 (0%)	-

По данным повторного мониторирования ЭКГ по Холтеру, выполненного всем больным за 2 дня до выписки из стационара, уменьшение количества ЖЭ наблюдалось у 62 (73,8%) пациентов IA группы и у 57 (64,8%) больных IB группы ($p=0,004$), целевого снижения ЧСС достигли 58 (69%) и 51 (58%) пациентов соответственно ($p=0,013$) (рисунок 34).

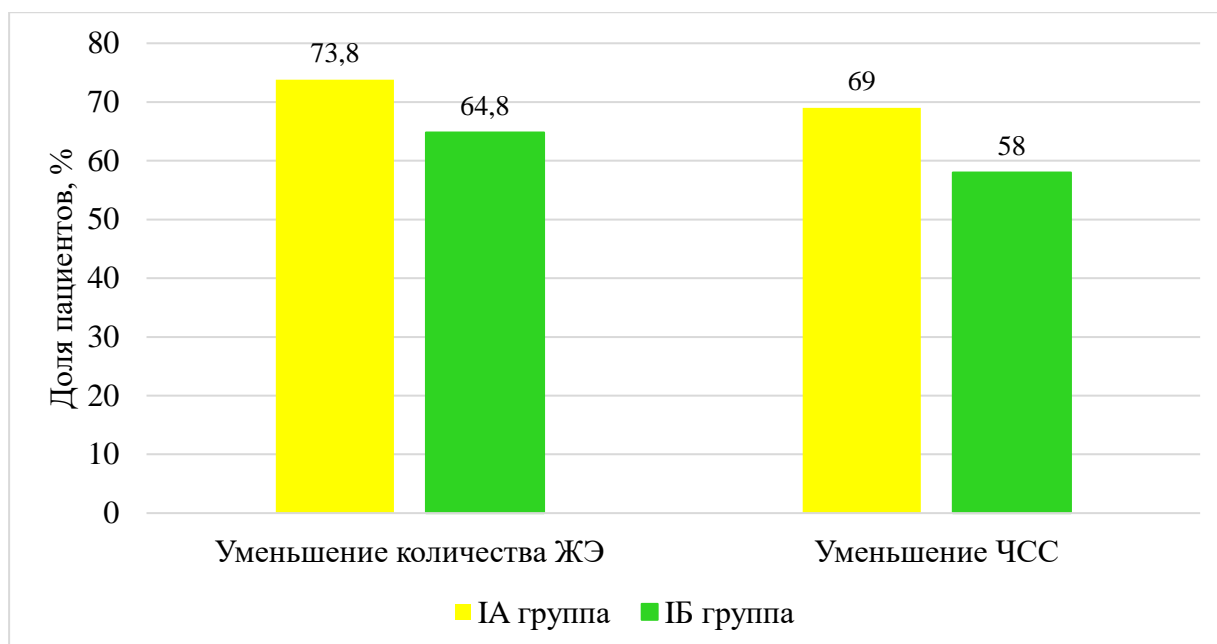


Рисунок 34 – Эффективность проводимой терапии β -адреноблокаторами у больных IA и IB группы

При проведении первичного суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру среднее количество ЖЭ за сутки среди пациентов IA группы составило 676, среди больных IB группы – 584. У пациентов с ЖЭС, которые принимали β -адреноблокаторы с первого дня госпитализации, среднее количество экстрасистол за сутки на момент выписки из стационара достоверно уменьшилось на 75% и составило 169 ЖЭ за сутки. У пациентов IB группы среднее количество желудочковых экстрасистол уменьшилось всего на 11% и составило 521 ЖЭ за сутки при повторном исследовании (рисунок 35).

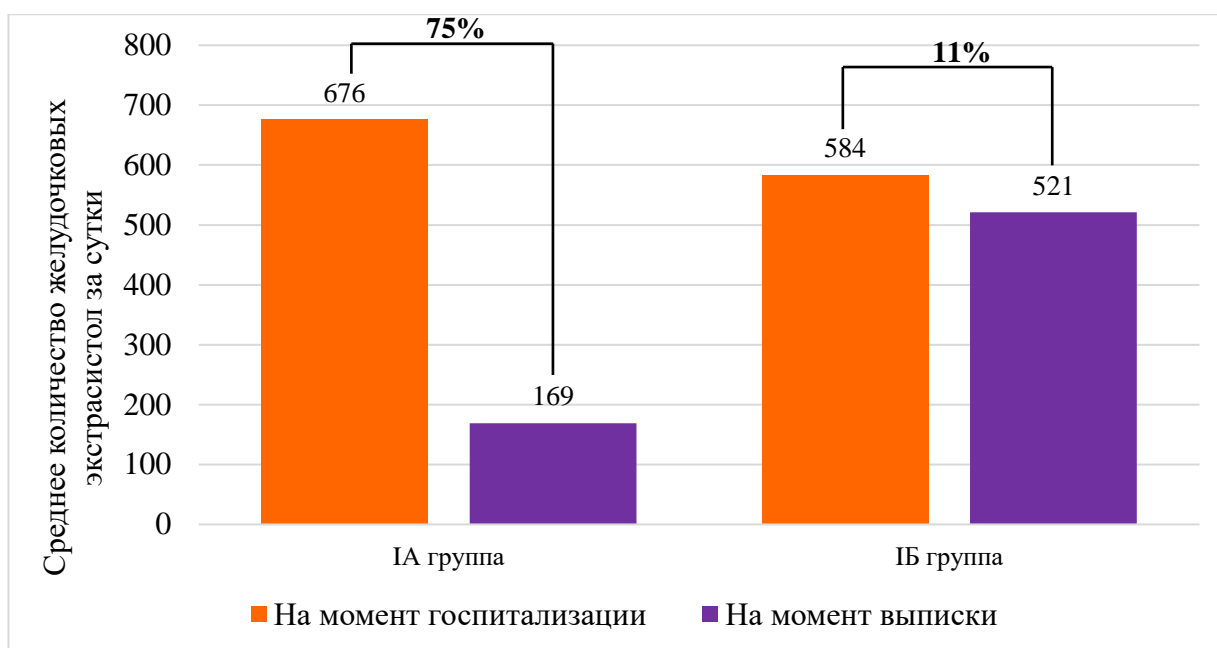


Рисунок 35 – Динамика количества ЖЭ за сутки у больных IA и IB группы

Таким образом, назначение β -адреноблокаторов с первого дня госпитализации приводило к достоверному снижению числа ЖЭ у больных с COVID-19.

3.4.2. Эффективность антиаритмической терапии фибрилляции предсердий у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2

Среди больных II группы 25 (26,3%) пациентов не имели аритмологического анамнеза, пароксизм ФП был диагностирован впервые, у остальных 70 (74,7%) больных пароксизмальная форма ФП была диагностирована до госпитализации в стационар.

Для купирования пароксизма ФП у больных II группы использовалось внутривенное введение нагрузочной дозы амиодарона (300-600 мг внутривенно капельно). Восстановление синусового ритма в первые 24 часа наблюдалось у 67 (71%) больных, что представлено на рисунке 36.

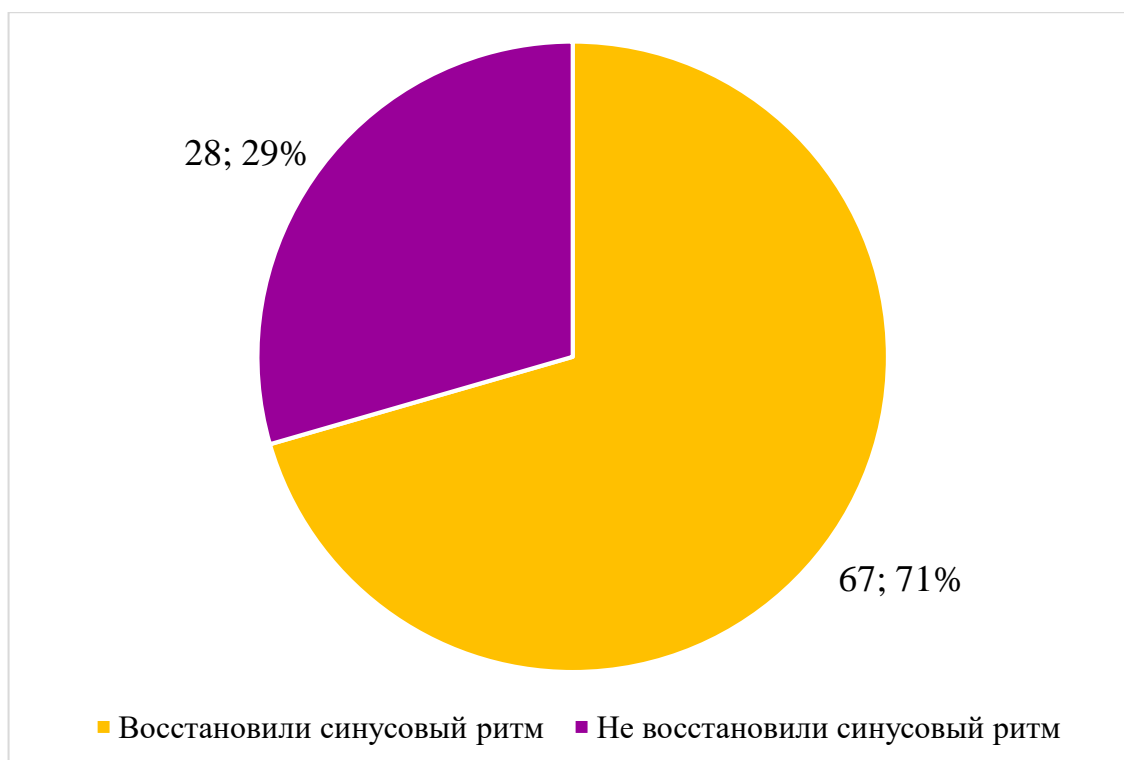


Рисунок 36 - Распределение пациентов с COVID-19 и пароксизмом ФП по наличию восстановленного синусового ритма

Только 7 (7,3%) больных II группы для удержания синусового ритма ежедневно принимали амиодарон в суточной дозе 200 мг, 88 (92,7%) пациентов принимали β -адреноблокаторы. В зависимости от времени назначения β -адреноблокаторов больные были разделены на 2 группы: во ПА группу вошли 67 (70,5%) больных, которые получали β -адреноблокаторы с первого дня госпитализации, ПБ групп составили 28 (29,5%) пациента, которым были назначены β -адреноблокаторы после возникновения пароксизма ФП. Клиническая характеристика ПА и ПБ групп представлена в таблице 14 и на рисунке 37.



Рисунок 37 – Клиническая характеристика пациентов IA и IB группы

Таблица 14 – Клиническая характеристика пациентов IA и IB группы

Клиническая характеристика	IA группа	IB группа	p
Количество пациентов	67 (100%)	28 (100%)	-
Средний возраст, лет	75,69 ± 10,61	76,36 ± 11,22	0,838
Женщины	33 (49,3%)	15 (53,6%)	0,703
Мужчины	34 (50,7%)	13 (46,4%)	
АГ	62 (92,5%)	20 (71,4%)	0,007
ИБС	59 (88,1%)	20 (71,4%)	0,049
ПИКС	23 (34,3%)	8 (28,6%)	0,587
ХСН	62 (92,5%)	26 (92,9%)	0,957
Сахарный диабет 2 типа	23 (34,3%)	10 (35,7%)	0,898
Ожирение	17 (25,4%)	7 (25%)	0,970

Больные ПА и ПБ были сопоставимы по возрасту, полу, распространенности ХСН, сахарного диабета 2 типа и ожирения. Среди пациентов ПА группы было значительно больше больных с АГ и ИБС.

Нами проведена оценка эффективности купирования пароксизма ФП амиодароном в ПА и ПБ группах (рисунок 38).

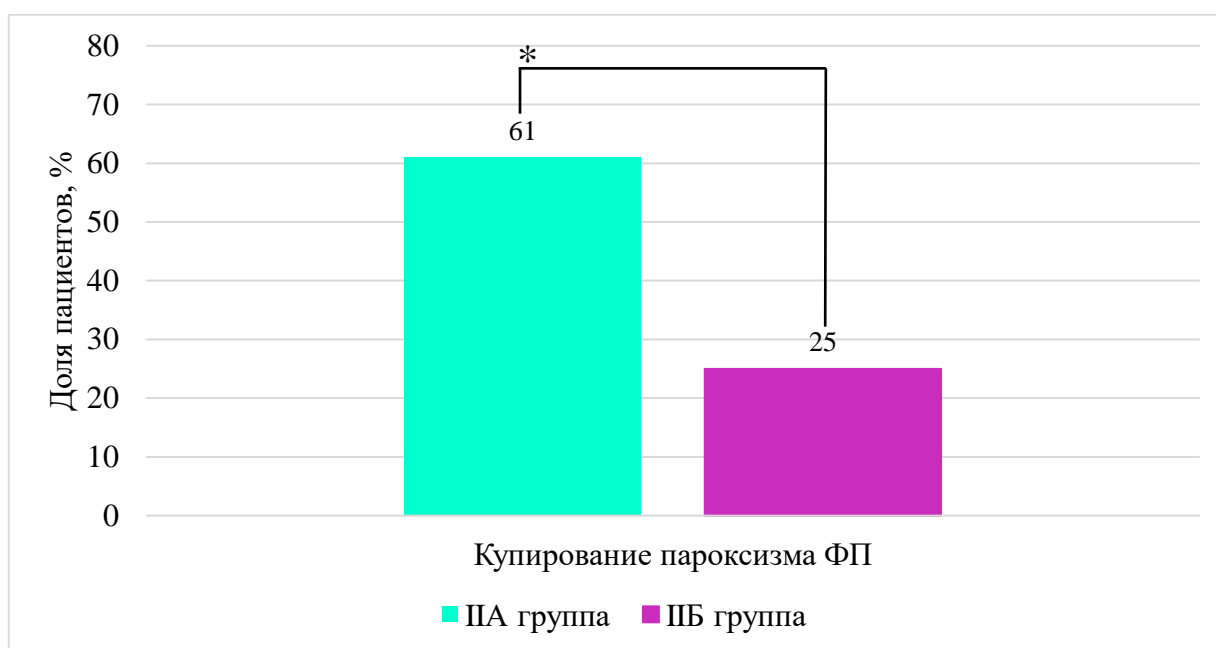


Рисунок 38 – Эффективность восстановления синусового ритма у больных ПА и ПБ группы

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между ПА и ПБ группами

У больных ПА группы эффективность восстановления синусового ритма при назначении нагрузочной дозы амиодарона была значительно выше и составила 58 (61%) пациентов, чем во ПБ группе – 7 (25%) больных ($p = 0,003$). Назначение β -адреноблокаторов в первые сутки госпитализации способствовало повышению эффективности купирования пароксизма ФП.

Таким образом, эффективность купирования пароксизма ФП у больных с COVID-19 при назначении нагрузочной дозы амиодарона составила 71%. Назначение β -адреноблокаторов с первого дня госпитализации повышало эффективность купирования пароксизма ФП у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

3.5. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами в комплексном лечении аритмий у больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2

«Цитокиновый шторм» по диагностическим критериям REPROGRAM был диагностирован у 30 (1,8%) больных с COVID-19, из которых 22 (73%) получали лечение генно-инженерными биологическими препаратами. У пациентов с «цитокиновым штормом» определялись высокие средние значения ферритина – 366,49 нг/мл, С-реактивного белка – 122,8 мг/л, ИЛ-6 – 300,36 пг/мл и тяжелая степень дыхательной недостаточности.

Среди больных I группы с «цитокиновым штормом» 6 (3,5%) пациентов принимали генно-инженерные биологические препараты, назначение которых приводило к достоверному уменьшению количества ЖЭ и достижению целевых значений ЧСС (рисунок 39).

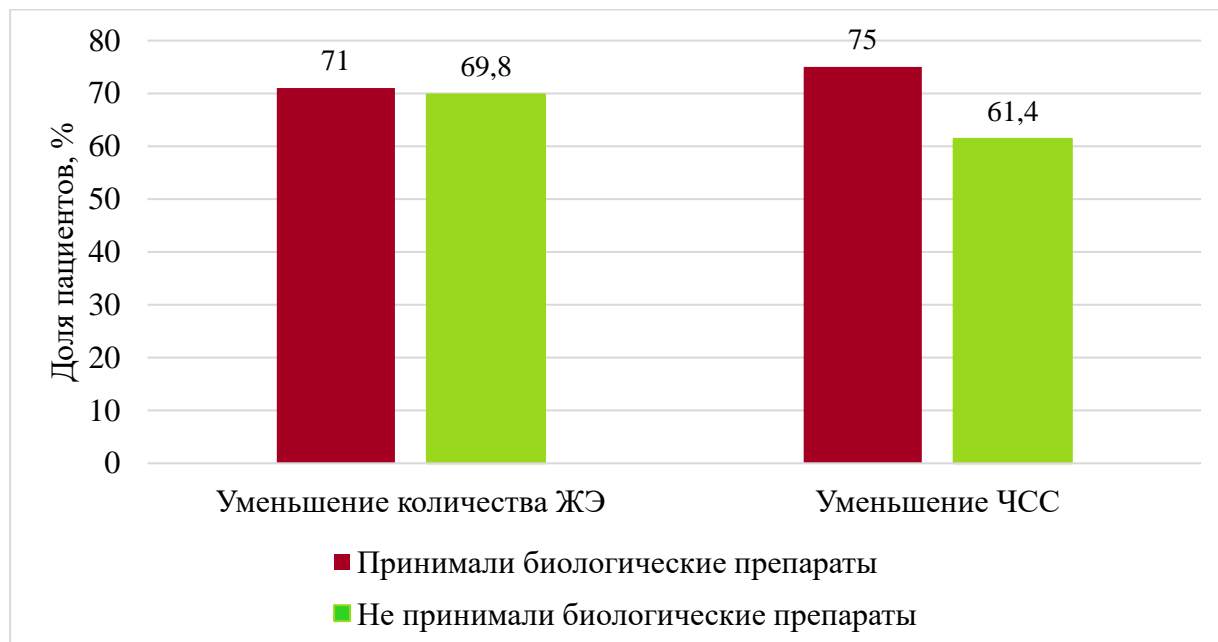


Рисунок 39 – Доля пациентов с эффективным лечением ЖЭС при назначении генно-инженерных биологических препаратов

По данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру у больных с ЖЭС, которые принимали, генно-инженерные биологические препараты, среднее

количество экстрасистол за сутки на момент выписки из стационара достоверно уменьшилось на 77%. У тех, кто не принимал биологические препараты количество ЖЭ уменьшилось на 55% (рисунок 40).

Характеристика больных с ЖЭС, которые принимали или не принимали генно-инженерные биологические препараты представлена в таблице 15.

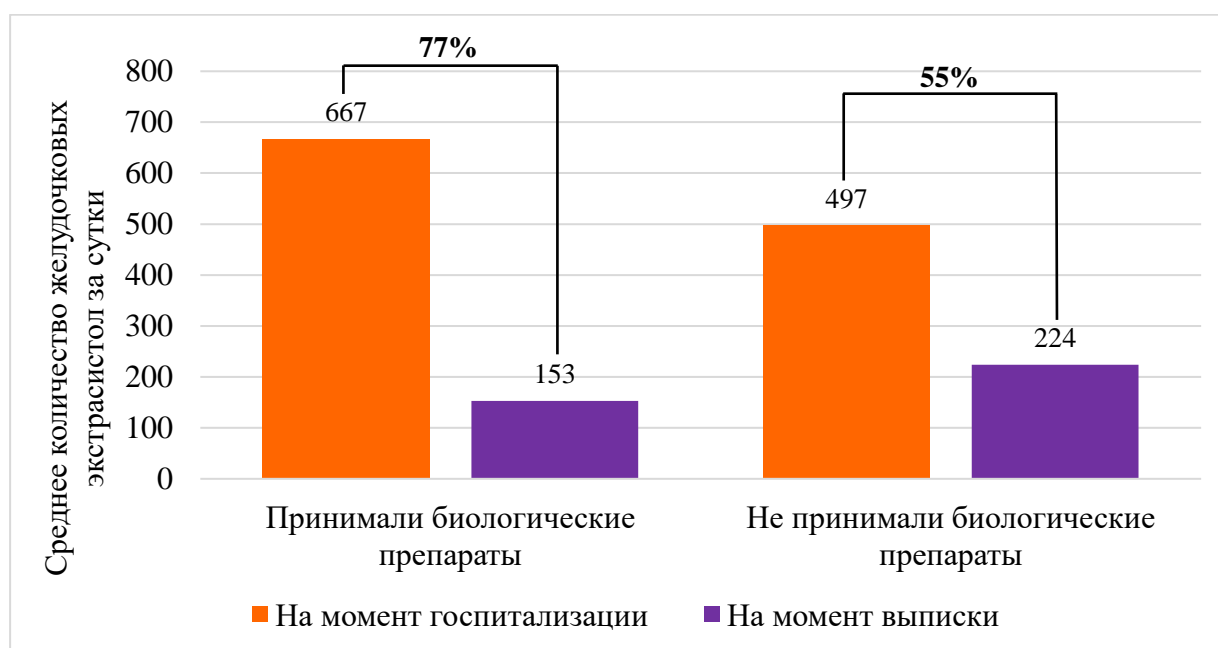


Рисунок 40 - Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на эффективность лечения ЖЭС

Таблица 15 – Клиническая характеристика пациентов с ЖЭС и коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2

Клиническая характеристика	Принимали генно-инженерные биологические препараты	Не принимали генно-инженерные биологические препараты	p
Количество пациентов	24 (100%)	148 (100%)	-
АГ	18 (75%)	122 (82,4%)	0,387
ИБС	10 (41%)	74 (50%)	0,450
ХСН	18 (75%)	109 (73,6%)	0,889
С-РБ мг/л	128,1 [45,53; 179,45]	82,01 [16,97; 116]	0,009
Ферритин нг/мл	328,23 [209,6; 508,3]	314,23 [153,3; 493,4]	0,958

Продолжение Таблицы 15

ИЛ-6 пг/мл	240,81 [173,2; 551,9]	180,39 [66,7; 247,5]	0,642
------------	-----------------------	----------------------	-------

У пациентов с COVID-19 и ЖЭС, которые принимали генно-инженерные биологические препараты, чаще в анамнезе была диагностирована ХСН и были достоверно более высокие средние значения С-РБ.

Характеристика пациентов с пароксизмом ФП, которые принимали или не принимали генно-инженерные биологические препараты представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Клиническая характеристика пациентов с пароксизмом ФП и COVID-19

Клиническая характеристика	Принимали генно-инженерные биологические препараты	Не принимали генно-инженерные биологические препараты	р
Количество пациентов	9 (100%)	86 (100%)	-
АГ	8 (88,9%)	80 (93%)	0,653
ИБС	8 (88,9%)	69 (80,2%)	0,531
ХСН	9 (100%)	80 (93%)	0,415
С-РБ мг/л	132,72 [55,65; 152,7]	85,73 [23,58; 145,63]	0,162
Ферритин нг/мл	278,47 [111,8; 399,1]	266,94 [132; 311,8]	0,984
ИЛ-6 пг/мл	282,73 [110,5; 490,2]	120,15 [14,4; 135,2]	0,041

Больные с COVID-19 и пароксизмом ФП, которые принимали генно-инженерные биологические препараты, чаще страдали АГ, ИБС и ХСН, а также имели достоверно более высокие средние значения ИЛ-6.

Во II группе генно-инженерные биологические препараты принимали 8 (8,4 %) пациентов с «цитокиновым штормом». Эффективность купирования пароксизма ФП среди тех, кто принимал генно-инженерные биологические препараты, составила 73% и была достоверно выше, чем у пациентов, которые данные препараты не принимал - 59% ($p=0,003$) (рисунок 41).

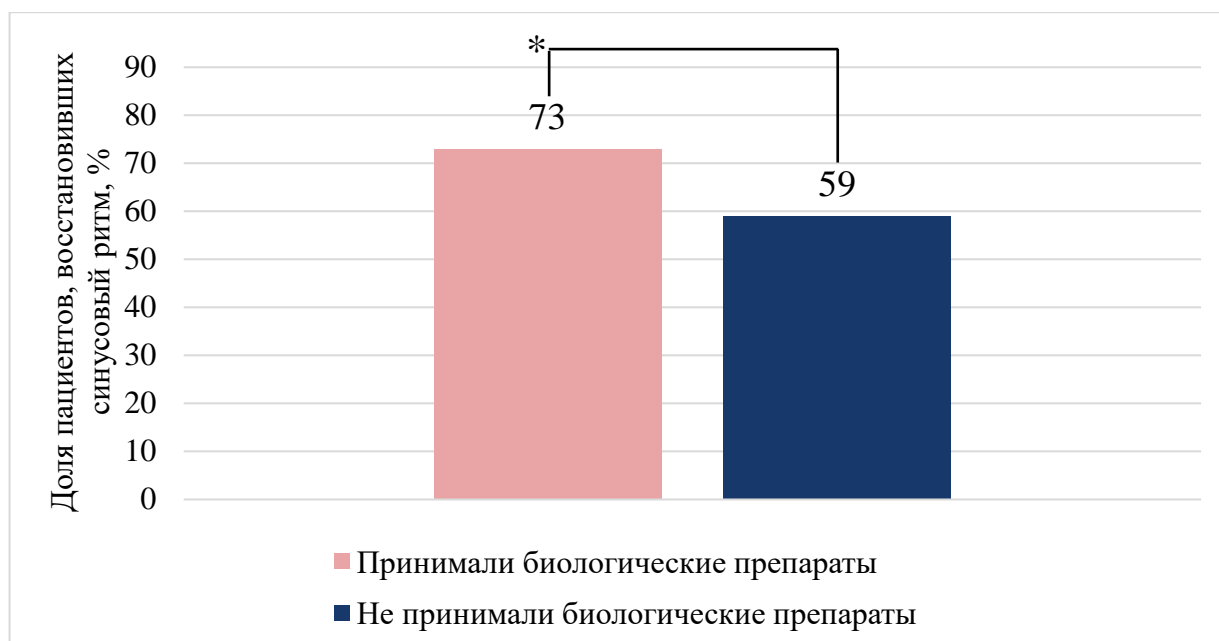


Рисунок 41 - Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на эффективность купирования пароксизма ФП у пациентов с COVID-19
Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между ПА и ПБ группами

Таким образом, назначение генно-инженерных биологических препаратов в комплексной терапии больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 приводило к достоверному снижению числа ЖЭ и увеличению эффективности купирования пароксизма ФП.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пандемия новой коронавирусной инфекции стала глобальной медико-социальной проблемой современного общества. Результаты проведенных эпидемиологических исследований позволяют утверждать, что нарушения сердечного ритма часто отягощают течение COVID-19.

В нашем исследовании мы проводили оценку показателей общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и различными аритмиями. Смертность от сердечно-сосудистых осложнений (ОИМ, ОНМК, ТЭЛА) была достоверно выше у пациентов с ФП и ЖЭС, что связано в более высокой кардиальной коморбидностью среди пациентов с аритмиями. У пациентов группы сравнения основной причиной летального исхода была тяжёлая дыхательная недостаточность.

Наиболее высокая летальность от сердечно-сосудистых причин была в группе пациентов с пароксизмом ФП. Наличие ФП связано с высокой смертностью и риском сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции. В крупнейшем когортном исследовании Swedish Atrial Fibrillation было доказано, что ФП является независимым предиктором неблагоприятного прогноза и смерти у пациентов с ОИМ, ХСН и ОНМК [104].

Вклад нарушений сердечного ритма в повышение риска смерти от сердечно-сосудистых у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 был продемонстрирован в некоторых исследованиях. В работе Vagnato G. и соавторов впервые возникшая ФП и явления дыхательной недостаточности были независимыми предикторами смертности у пациентов с COVID-19 [142].

В крупном исследовании Aydemir S. и соавт. при участии 5577 пациентов было доказано, что предиктором развития летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 был пароксизм ФП [91].

У больных с нарушениями ритма достоверно чаще были диагностированы нефатальные ОИМ и ТЭЛА, чем у пациентов группы сравнения. Наиболее высокие показатели заболеваемости ТЭЛА были у пациентов с пароксизмом ФП, что

вероятно связано с повышенным риском тромбоэмболических осложнений при данной аритмии.

Схожие результаты были получены в исследовании Peltzer В. и соавт., которые отмечали высокие показатели ОНМК и ТЭЛА у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и нарушениями ритма сердца [154]. Musikantow D. и соавторы в своей работе оценивали наличие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с COVID-19 и пароксизмом ФП [49]. У больных с ФП авторы отмечали более высокие уровни тропонина I и достоверно значимое увеличение ОНМК, чем у больных с синусовым ритмом.

В нашей работе мы проводили оценку влияния нарушений ритма сердца на развития ССО у пациентов с COVID-19. При проведении многофакторного регрессионного анализа было выявлено, что ЖЭС является независимым предиктором развития летального исхода и увеличивает риск развития смерти от ССО почти в 6 раз. Развитие ЖЭС так же повышает вероятность возникновения ССО: ОИМ – почти в 3 раза, ТЭЛА – в 2 раза.

В исследовании Patel N. и соавторов при участии 173 пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 нарушения сердечного ритма были диагностированы у 27 (16%) больных, у 8 (4,6%) из которых были выявлены желудочковые нарушения ритма (ЖЭС, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков). Авторы сделали вывод, что желудочковые аритмии повышали риск наступления смерти [152]. В исследовании Pareek M. и соавторов ЖЭС увеличивала вероятность развития летального исхода у пациентов с COVID-19 [175].

Мета-анализ Liao S. и соавторов показал, что у пациентов с COVID-19 и аритмиями, включая жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма, общая смертность составляла 20%, что было выше, чем у пациентов без нарушений сердечного ритма [128]. В другом мета-анализе Patel U. и соавт., включавшем 965 пациентов коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, авторы показали, что у больных с нарушениями сердечного ритма риск развития неблагоприятных исходов, в том числе ССО, увеличивался в 7,52 раза [151].

В нашем исследовании было установлено, что развитие пароксизма ФП у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 увеличивает вероятность возникновения ОИМ в 5 раз, ТЭЛА в 2 раза, смерти - в 11 раз.

Схожие результаты были получены в исследовании Paris S. и соавторов. Авторы сообщили, что ФП была являлась независимым предиктором внутрибольничной смертности [114]. В работе Ip R. и соавт. при проведении многофакторного регрессионного анализа было показано, что ФП была важным фактором риска развития летального исхода. Авторы сделали вывод, что раннее назначение антиаритмической терапии пациентам с ФП может улучшить клинический исход у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 [48].

Rosenblatt A. и соавторы сообщили, что у пациентов с COVID-19 с впервые возникшим пароксизмом ФП достоверно чаще, чем у пациентов без нарушения сердечного ритма, развивались летальный исход и другие ССО. Для больных с впервые возникшей ФП по сравнению с пациентами без нее риск наступления смерти составил 1,99, а риск развития нефатальных ССО увеличивался в 2,23 раза [144].

В мета-анализе Szarpak L. и соавт. проводился анализ смертности, у 33 296 пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Авторы сделали вывод, что ФП и/или ТП связаны с повышенной внутрибольничной смертностью и худшими исходами у пациентов с COVID-19 и могут использоваться в качестве отрицательного прогностического маркера [150].

В работе Gunawardene M. и соавторов у больных с коронавирусной инфекцией диагностированная ФП во время госпитализации была фактором риска развития ОИМ и увеличивала вероятность развития данного ССО почти в 3 раза [168].

В исследовании Rinaldi R. и соавт. пароксизм ФП был предиктором развития ССО [139]. Pardo Sanz A. и соавторы в своём исследовании сообщили, что впервые возникшая ФП является фактором риска развития тромбоэмболических осложнений, и увеличивает вероятность их развития в 14 раз [143].

Таким образом, у пациентов с ФП и ЖЭС достоверно чаще наблюдаются жизнеугрожающие сердечно-сосудистые осложнения, чем у больных без аритмий.

Развитие ЖЭС и пароксизма ФП у пациентов с COVID-19 значительно увеличивает риск развития летального исхода, ОИМ и ТЭЛА.

В проводимом нами исследовании мы провели комплексную оценку лабораторных и инструментальных методов исследования у больных коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и различными аритмиями.

Нами было установлено, что у больных с COVID-19 и аритмиями абсолютное число лимфоцитов было ниже, чем в группе сравнения. У больных с ЖЭС и пароксизмом ФП была выявлена отрицательная взаимосвязь между объёмом поражения лёгочной ткани и относительным значением лимфоцитов. Данные изменения могут свидетельствовать о развитии иммунодефицитного состояния, так как пациенты с ЖЭС и ФП были старше больных группы сравнения и имели большое число коморбидных заболеваний. Совокупность данных изменений объясняет и полученную корреляционную зависимость: усугубление лимфопении приводило к более тяжелому поражению легочной ткани.

В некоторых проведенных исследованиях были получены схожие результаты. В работе Guan H. и соавторов так же были диагностированы достоверно более низкие средние значения абсолютного и относительного числа лимфоцитов у больных с COVID-19 и нарушениями ритма, чем у пациентов без сердечных аритмий [81].

В работе Saeed G. и соавт. лимфопения коррелировала с увеличением степени тяжести COVID-19-ассоциированной пневмонии по данным МСКТ [178]. В исследовании Полянской А. и соавторов отмечалось увеличение частоты лимфопении с повышением тяжести пневмонии по данным МСКТ органов грудной клетки [13].

Одним из наиболее высокочувствительных воспалительных маркёров в рутинной клинической практике можно считать С-РБ, повышение которого свидетельствует о выраженности воспалительного ответа и напрямую коррелирует с тяжестью состояния больного.

В нашем исследовании у больных с аритмиями средние значения С-РБ и ИЛ-6 были достоверно выше, чем у пациентов в группе сравнения. Наиболее высокие показатели были выявлены у пациентов с пароксизмом ФП. Вероятно,

возникновение ФП и ЖЭС у больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 может быть следствием выраженного воспалительного ответа. Увеличение воспалительных цитокинов способствует увеличению возбудимости кардиомиоцитов и предрасполагает к появлению сердечных аритмий: ФП и ЖЭС.

В работе Zylla M и соавторов у пациентов с COVID-19 и нарушениями сердечного ритма средние значения С-РБ и ИЛ-6 были выше, чем у больных группы сравнения [161]. При оценке Mahdi M. и соавт. воспалительных маркеров у больных с COVID-19 и аритмиями средние значения С-РБ были достоверно выше, чем у пациентов без нарушений ритма сердца [52].

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) является неспецифическим маркером повреждения тканей, уровень которого повышается при различных заболеваниях. В исследовании Xu J. и соавторов в группах пациентов с ФП при биопсии ушка правого предсердия экспрессия лактата предсердий была выше. В данной работе было показано, что каскады лактата играют решающую роль в процессе ремоделирования предсердий и в развитии ФП [120].

В систематическом обзоре Izcovich A. и соавт. повышение уровня ЛДГ существенно увеличивало вероятность развития тяжёлого течения коронавирусной инфекции и летального исхода [167]. В работе Lalani K. и соавторов достоверно наиболее высокий уровень ЛДГ наблюдался в группе с тяжёлым течением COVID-19 [61].

В нашей работе уровень ЛДГ был достоверно выше у больных с COVID-19 и диагностированной ЖЭС, что можно объяснить изменением возбудимости миокарда при появлении высокого содержания ЛДГ в плазме крови.

Увеличение ферритина плазмы крови также свидетельствует о выраженности воспаления и может использоваться в клинической практике как один из воспалительных маркеров.

В нашей работе мы проводили оценку наличия «цитокинового шторма» у пациентов с коронавирусной инфекцией с помощью критериев REPROGRAM. В группах с нарушениями ритма у пациентов достоверно чаще были

диагностированы критерии «цитокинового шторма», чем в группе сравнения.

О влиянии провоспалительных цитокинов на развитие аритмий было известно ещё до открытия вируса SARS-CoV-2. Прямые эффекты включают ремоделирование сердца, характеризующееся структурными и электрическими изменениями. Электрические изменения являются результатом комплексной активности провоспалительных цитокинов на экспрессию и функцию специфических ионных каналов и коннексинов, образующих щелевые межклеточные контакты, которые вызывают каналопатии. Цитокины также могут вызывать структурное ремоделирование путем активации миофибробластами синтеза внеклеточного матрикса, вызывая фиброз миокардиальной ткани.

Siddiq M. и соавт. в своём исследовании проводили обработку кардиомиоцитов провоспалительными цитокинами *in vitro*, что привело к дезорганизации миофибрилл, а также к уменьшению и беспорядочности сокращений, подобно тому, что наблюдалось после инфицирования этих клеток вирусом SARS-CoV-2 [105].

Таким образом, высокие уровни воспалительных маркёров (С-РБ, ИЛ-6) могут быть предикторами развития аритмий при тяжёлом течении COVID-19.

Несомненно, высокий вклад в развитие аритмий при коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 вносит наличие тяжелой сердечно-сосудистой патологии с развитием гипертрофии левого желудочка, дилатации камер сердца и снижения ФВ ЛЖ.

В нашем исследовании при анализе данных Эхо-КГ у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и нарушениями ритма сердца средние значения ФВ ЛЖ были достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения, а средние значения КСО ЛЖ и объёма ЛП были достоверно выше, чем в группе сравнения. Данные результаты отражают структурные изменения миокарда и вносит существенный вклад в развитие нарушений сердечного ритма как в общей популяции, так и у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

В исследовании Mouram S. и соавторов были представлены похожие результаты [116]. У больных с аритмиями и COVID-19 значения ФВ ЛЖ были ниже, чем у пациентов без нарушений ритма сердца. А Peltzer B. и соавторы указали на более

частое снижение показателя ФВ ЛЖ менее 50% в группе больных с аритмиями, чем у пациентов без нарушений сердечного ритма [154].

Поражение паренхимы легких и изменение легочной гемодинамики могут привести к легочной гипертензии с развитием дисфункции правого желудочка, которые могут определять прогноз у пациентов с COVID-19. В нашей работе средние значения СДЛА были достоверно выше у больных с нарушениями сердечного ритма, чем у больных группы сравнения. У больных с тяжелой вирусной пневмонией возникновение легочной гипертензии способствует развитию как наджелудочковых аритмий, так и ЖЭС и значительно ухудшает прогноз пациентов.

В мета-анализе Zuin M. и соавторов средние значения СДЛА были на 11,8 мм рт.ст. выше в группе больных умерших во время госпитализации по поводу коронавирусной инфекции, что было статистически значимо [207].

Снижение ФВ ЛЖ, увеличение КСО ЛЖ, объема полости ЛП и повышение СДЛА по данным ЭХО-КГ достоверно чаще наблюдались у пациентов с нарушениями ритма сердца, что говорит о вкладе структурно-функциональных изменений миокарда в генез сердечных аритмий у больных с COVID-19.

При оценке поражения дыхательной системы у пациентов с нарушениями ритма значения объема поражения лёгочной ткани были достоверно выше, чем у больных группы сравнения. Наиболее обширное поражение лёгочной паренхимы наблюдалось в группе пациентов с пароксизмом ФП.

Сопоставимые результаты были получены в исследовании Mouram S. и соавторов, где у пациентов с нарушениями ритма сердца было диагностировано достоверно более обширное поражение легких, чем у больных группы сравнения [116]. Однако, в данной работе не проводилась оценка объема поражения лёгочной паренхимы для пациентов с ФП и ЖЭС.

Влияние гипоксемии на генез сердечных аритмий при COVID-19 носит неоспоримый вклад. В нашей работе больные с ЖЭС и пароксизмом ФП имели достоверно более низкие показатели SpO₂ при поступлении в стационар, чем пациенты в группе сравнения.

В исследовании Peltzer В. и соавт. у больных с COVID-19 и сердечными аритмиями гипоксемия при поступлении была диагностирована достоверно чаще. Так же достоверно чаще у таких пациентов отмечалось двустороннее вовлечение лёгких в инфекционный процесс [155].

В нашем исследовании у пациентов с ЖЭС значение объёма поражения лёгочной ткани имело достоверную положительную корреляционную связь со средним количеством ЖЭС за сутки. У больных с пароксизмом ФП была выявлена отрицательная взаимосвязь между значением SpO_2 при поступлении и длительностью пароксизма ФП. Что подтверждает роль дыхательной недостаточности в развитии и характере течения нарушений ритма.

В исследовании Morand J., которое проводилось на моделях животных, подвергающихся гипоксии, было показано, что хроническая гипоксия увеличивала частоту сердечных аритмий, что объяснялось активацией симпатической нервной системы, изменением реполяризации желудочков и трансмурального градиента потенциала действия, а также экспрессией эндокардиальных кальциевых каналов [65]. А в работе Kendzerska Т. гипоксемия была независимо связана с увеличением риска развития ФП [186].

В ряде исследований было доказано влияние гипоксемии на возникновение сердечных аритмий у пациентов с COVID-19. В работе Denegri А. и соавторов средние значения SpO_2 у больных с коронавирусной инфекцией и нарушениями ритма были гораздо ниже, чем у пациентов без аритмий [41]. В исследовании Niehues Р. и соавт. при проведении многофакторного регрессионного анализа доказали, что наличие инвазивной респираторной поддержки у пациентов с тяжёлой дыхательной недостаточностью было предиктором развития летального исхода у больных с COVID-19 [117].

Для определения предикторов развития нарушений ритма сердца у больных с COVID-19 мы проводили многофакторный регрессионный анализ, в результате которого было выявлено, что риск развития ЖЭС достоверно повышался у пациентов старше 60 лет с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ; а так же при изменении следующих показателей

лабораторно-инструментальных методов обследования: снижение SpO₂ при поступлении менее 95%, увеличение объёма поражения лёгочной ткани более 50%, уменьшения абсолютного числа лимфоцитов и наличие «цитокинового шторма» по диагностическим критериям REPROGRAM.

Наибольшая вероятность развития ЖЭС наблюдалась у больных ИБС (ОР 2,099; ДИ 1,587-2,777), ПИКС (ОР 3,462; ДИ 2,601-4,608) и ХСН (ОР 5,505; ДИ 3,981-7,612) с ФВ ЛЖ менее 50% (ОР 1,652; ДИ 1,120-2,437), что свидетельствует о весомом вкладе коморбидной патологии в развитие желудочковых нарушений ритма у пациентов с COVID-19.

Guan Н. и соавторы в своём исследовании сообщили, что в группе пациентов с коронавирусной инфекцией и аритмиями достоверно чаще были диагностированы ИБС и ХСН [81]. Все больные с нарушениями ритма были старше 60 лет. Однако в данном исследовании авторы не проводили оценку показателей для каждого вида аритмий.

Ведущую роль в развитие аритмий при COVID-19 вносит высокая активность воспаления и дыхательная недостаточность. Наличие «цитокинового шторма» по диагностическим критериям REPROGRAM в 4,469 раз увеличивало вероятность развития ЖЭС (ДИ 2,907-6,868). Наибольшей диагностической ценностью обладали показатели, оценивающие степень дыхательной недостаточности. Снижение SpO₂ при поступлении менее 95% у пациентов с коронавирусной инфекцией в 2,3 раз увеличивает вероятность развития ЖЭС (чувствительность 68,05% и специфичность 55,77%), объём поражения лёгочной паренхимы более 50% повышает риск развития ЖЭС в 2,8 раз (чувствительность 46,51% и специфичность – 71,08%).

Таким образом, среди ведущих механизмов развития ЖЭС у пациентов с COVID-19 можно выделить: большой объём поражения лёгких с развитием дыхательной недостаточности и высоким уровнем провоспалительной активности.

Мы проводили комплексную оценку факторов риска развития пароксизма ФП у пациентов II группы. По результатам многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами ФП были: возраст старше 60 лет (ОР 14,147;

ДИ 6,906-28,979), наличие ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ОР 3,660; ДИ 2,311-5,797), увеличение объёма полости ЛП более 72 мл (ОР 5,257; ДИ 3,145-8,788), повышение СДЛА более 30 мм рт.ст. (ОР 3,884; ДИ 2,374-6,354), снижение SpO₂ при поступлении менее 95%, увеличение объёма поражения лёгочной ткани более 50%, наличие «цитокинового шторма» по диагностическим критериям REPROGRAM.

В работе Abdulrahman A. и соавторов у пациентов с COVID-19 и впервые выявленным пароксизмом ФП, достоверно чаще была диагностирована ХСН, чем в группе без аритмий [121]. Среди наиболее значимых независимых предикторов развития пароксизма ФП у пациентов с COVID-19 был пожилой возраст. В исследовании Aydemir S. и соавт. уровень NT-proBNP был достоверно выше у пациентов с ФП, чем у больных без нарушений сердечного ритма [91]. Однако, в данной работе авторы не проводили комплексную оценку данных анамнеза, клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

О роли воспаления в развитии ФП известно давно. В работе Василец Л. и соавторов прогностической ценностью в отношении пароксизма фибрилляции предсердий обладали следующие маркеры воспаления: С-РБ, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 [22]. При проведении многофакторного регрессионного анализа независимой прогностической значимостью обладал только показатель С-РБ [9].

В современной литературе есть относительно небольшое количество работ, описывающих независимые предикторы развития пароксизма ФП у больных COVID-19. В работе Maloberti A. и соавторов при проведении многофакторного регрессионного анализа предикторами развития пароксизма ФП были пожилой возраст, мужской пол, уровень лимфоцитов, значение СКФ и нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии, что определяло тяжесть течения коронавирусной инфекции [118]. Kelesoglu S. и соавт. в своём исследовании сообщили, что предикторами развития пароксизма ФП у больных с COVID-19 были: пожилой возраст, диффузное поражение лёгких, значения СОЭ и С-РБ [104]. В работе Подзолкова В.И. и соавторов были сделаны выводы о существовании двух групп предикторов, инициирующих ФП при COVID-19 – популяционные, включая пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, увеличение объёма ЛП и

определяющие тяжесть течения коронавирусной инфекции, такие как тяжёлая пневмония и высокий уровень ИЛ-6 [20].

В нашем исследовании мы доказали, что снижение фракции выброса левого желудочка менее 50% в 3,66 раз увеличивает вероятность возникновения пароксизма ФП у пациентов с COVID-19 (чувствительность 89,47% и специфичность 57,33%). Увеличение объёма полости левого предсердия более 72 мл в 5,257 раз увеличивает риск развития пароксизма ФП (чувствительность 62% и специфичность – 82,88%). Повышение СДЛА более 33 мм рт.ст. у больных с коронавирусной инфекцией увеличивает риск возникновения пароксизма ФП в 3,884 раза (чувствительность 62,5% и специфичностью 75,9%).

Снижение ФВ ЛЖ является независимым предиктором развития летального исхода у пациентов с COVID-19. В работе Szekely Y. и соавторов сниженная ФВ ЛЖ в 3,2 раза увеличивала риск развития внутригоспитальной смертности у больных с коронавирусной инфекцией [189]. В исследовании Rath D. и соавт. снижение ФВ ЛЖ повышало вероятность летального исхода в 12,19 раз [170].

Размер левого предсердия по данным ЭХО-КГ увеличивается у пациентов с COVID-19 и пароксизмом ФП. В работе Kanthasamy V. и соавторов у пациентов с тяжёлым течением коронавирусной инфекции и впервые возникшим пароксизмом ФП, находящихся в ОРИТ, имели достоверное увеличение размера левого предсердия, чем у больных без сердечной аритмии [123].

По результатам ранее проводимых исследований было выявлено значительное повышение уровня СДЛА в пациентов с COVID-19 [82, 101]. Лёгочная гипертензия у больных с коронавирусной инфекцией может быть связана с гиперкоагуляцией в условиях системного воспаления, с эндотелиальной дисфункцией легочных сосудов, приводящей к легочной эмболии или образованию микротромбов более мелких сегментарных легочных артерий. Также имеется связь повышения СДЛА с гипоксемией, вторичной по отношению к самой инфекции, и с неблагоприятными эффектами проводимой инвазивной респираторной поддержки. В исследовании Norderfeldt J. пациенты с СДЛА более 35 мм рт. ст. имели более высокий риск смерти, чем больные с СДЛА менее 35 мм рт.ст. [33].

Таким образом, в развитии ФП при коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 большую роль играет изменение структурных характеристик миокарда в виде снижения ФВ ЛЖ менее 50%, большого объёма полости ЛП и повышение СДЛА более 30 мм рт.ст.

В нашем исследовании было показано, что раннее назначение β -адреноблокаторов больным ЖЭС достоверно уменьшает среднее количество желудочковых экстрасистол за сутки и позволяет повысить эффективность купирования пароксизма ФП у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

Abrams M. и соавторы в своё исследование включили пациентов с летальным исходом госпитализации [66]. По результатам данной работы ни один больной, которым проводилась терапия β -адреноблокаторами, не умер от жизнеугрожающих нарушений ритма. Аналогичные результаты были получены в работе Russo V. и соавт. [68], которые доказали, что раннее назначение пациентам с коронавирусной инфекцией β -адреноблокаторов является не только профилактикой аритмий, но и снижает риск развития фатальных событий.

Известно, что β -адреноблокаторы оказывают противовоспалительное действие за счет снижения высвобождения IL-6 и TNF- α , которые активируются при прогрессировании «цитокинового шторма» при COVID-19 [37]. Кроме того, в ряде исследований была доказана способность β -адреноблокаторов уменьшать коагулопатию, вызванную SARS-CoV-2, и тромботические осложнения за счет ингибирования агрегации тромбоцитов и факторов свёртывания крови [199].

В работе Clemente-Moragón A. и соавторов проводилось исследование влияния метопролола на характер течения и исходы заболевания у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19. Метопролол достоверно снижал частоту сердечных сокращений и систолическое артериальное давление. Внутривенное введение метопролола не имело побочных эффектов у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

На четвёртый день лечения метопрололом было выявлено достоверное снижение провоспалительных цитокинов и увеличение парциального давления

кислорода. Авторы сделали вывод, что больные, которым был назначен метопролол, находились на искусственной вентиляции легких меньший срок, чем пациенты контрольной группы и имели более кратковременную продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии [138].

Применение препаратов β -адреноблокаторов является абсолютно безопасным и не влияет на тяжесть течения и развитие неблагоприятных исходов COVID-19. В мета-анализе Ren L. и соавторов при участии 2,1 млн больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 было показано, что применение β -адреноблокаторов не повышало риск тяжёлого течения инфекции [176]. По данным регистра «АКТИВ SARS-CoV-2» применение препаратов β -адреноблокаторов было ассоциировано со снижением риска летального исхода у больных с COVID-19 [3].

В нашей работе мы проводили анализ влияния терапии биологических генно-инженерных препаратов на течение ЖЭС и ФП у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что своевременное назначение биологических генно-инженерных препаратов у больных с COVID-19 увеличивает эффективность снижения числа желудочковых экстрасистол за стуки и повышает эффективность восстановления синусового ритма при остро возникшем пароксизме ФП.

Учитывая значительно повышенные маркеры воспаления, наблюдаемые у пациентов с аритмиями при коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, эффективное лечение синдрома «цитокинового шторма», может помочь уменьшить частоту возникновения нарушений ритма и значительно улучшить прогноз.

По данным литературы высокую эффективность в лечении тяжёлого течения COVID-19 показали ингибиторы ИЛ-6. В мета-анализе Hoffman K. было показано, что применение ингибиторы ИЛ-6 в лечении больных с коронавирусной инфекцией приводило к снижению 28-дневной смертности с 32,2% до 25,7% [73].

Shankar-Hari M. и соавторы в своём крупнейшем проспективном мета-анализе клинических испытаний пациентов, госпитализированных по поводу коронавирусной инфекции, введение антагонистов ИЛ-6 по сравнению с обычным

лечением или плацебо было связано с более низкой смертностью по разным причинам в течение 28 дней [204].

В работе Albuquerque A. и соавторов был сделан вывод, что назначение генно-инженерных биологических препаратов достоверно снижает частоту развития летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19, получающих терапию биологическими генно-инженерными препаратами [93].

Таким образом, назначение биологических генно-инженерных препаратов больным с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 позволяет не только снизить активность воспаления и купировать «цитокиновый шторм», но также повысить эффективность проводимой антиаритмической терапии.

ВЫВОДЫ

1. Развитие пароксизма ФП у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 приводило к возрастанию риска смерти от сердечно-сосудистых причин в 11,2 раза (ДИ 7,1-17,7), ТЭЛА в 4,4 раза (ДИ 2,9-6,6), нефатального инфаркта миокарда в 2,9 раз (ДИ 1,9-4,4). При возникновении ЖЭС у больных с COVID-19 риск развития летального исхода увеличивался в 5,8 раз (ДИ 3,6-9,4).
2. Независимыми предикторами развития ЖЭС у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 являются: возраст старше 60 лет (ОР 4,6; ДИ 3,2-6,5), перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе (ОР 3,5; ДИ 2,6-4,6), ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ОР 5,5; ДИ 3,9-7,6), дыхательная недостаточность (ОР 2,3; ДИ 1,7-3,1) и наличие «цитокинового шторма» (ОР 4,5; ДИ 2,9-6,0).
3. Возраст старше 60 лет (ОР 14,1; ДИ 6,9-28,9), ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ОР 3,7; ДИ 2,3-5,8); увеличение объёма полости ЛП (ОР 5,2; ДИ 3,1-8,7); легочная гипертензия (ОР 3,884; ДИ 2,4-6,3) и наличие «цитокинового шторма» (ОР 4,1; ДИ 2,1-8,1) - независимые предикторы возникновения пароксизма ФП у пациентов с COVID-19.
4. Назначение β -адреноблокаторов в первые сутки госпитализации способствовало достоверному снижению числа желудочковых экстрасистол у 62 (73,8%) пациентов ($p=0,004$) и повышало эффективность купирования пароксизма ФП у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.
5. Назначение генно-инженерных биологических препаратов в комплексном лечении коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 способствовало более значимому снижению числа желудочковых экстрасистол и увеличивало эффективность купирования пароксизма ФП у больных с тяжелым течением COVID-19.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 для прогнозирования развития жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма рекомендуется проведение комплексного обследования, включающего оценку общей сократимости миокарда ЛЖ, степени дыхательной недостаточности и определение диагностических критериев «цитокинового шторма».
2. Больным с COVID-19 и желудочковыми экстрасистолиями рекомендуется раннее назначение β -адреноблокаторов для эффективного лечения аритмии.
3. Назначение генно-инженерных биологических препаратов рекомендуется в комплексном лечении пациентов с нарушениями сердечного ритма и тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 для повышения эффективности антиаритмической терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2 типа

ВСС – внезапная сердечная смерть

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

ИЛ-1, ИЛ-6 – интерлейкин-1, интерлейкин-6

иПСК – индуцированных плюрипотентных стволовых клеток

ЖЭ – желудочковые экстрасистолы

ЖЭС – желудочковая экстрасистолия

КТ – компьютерная томография

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

мРНК – матриксная рибонуклеиновая кислота

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОГК – органы грудной клетки

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОИТ – отделение интенсивной терапии

ОНМК – острое мозговое нарушения кровоснабжения

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

ТП – трепетание предсердий

ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии

ФП – фибрилляция предсердий

ЧСС – частота сердечных сокращений

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

SARS-CoV-2 - Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (тяжёлый респираторный синдром коронавируса 2 типа)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. “Постковидный” синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца / М.В. Чистякова, Д.Н. Зайцев, А.В. Говорин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 7. – С. 32–39.
2. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть II. Постковидный синдром. Журнал им. Н.В. Склифосовского / А.А. Иванников, А.Н. Эсауленко, М.К. Васильченко [и др.] // Неотложная медицинская помощь. – 2021. – Т. 10 – № 2. – 248–258.
3. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2) / Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов, А.О. Конради [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61 – № 9. – С. 20–32.
4. Ангиотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19 / П.О. Шатунова, А.С. Быков, О.А. Свитич, В.В. Зверев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2020. – Т. 97. – № 4. – С. 339–345.
5. Бокерия, О.Л. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца / О.Л. Бокерия, М.Б. Биниашвили // Анналы аритмологии. 2013. N 10 (2). С. 69–79. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnezapnaya-serdechnaya-smert-i-ishemicheskaya-bolezn-serdtsa> (дата обращения: 13.07.2022).
6. Вёрткин, А.Л. Коморбидные заболевания и структура летальности больных с новой коронавирусной инфекцией / А.Л. Вёрткин, А.Р. Аскарров, О.В. Зайратьянц // Лечащий Врач. – 2022. – Т. 25. – № 7–8. – С. 10–13.
7. Вишневский, В.И. Влияние дефицита электролитов на нарушения ритма сердца на фоне новой коронавирусной инфекции (обзор литературы) / В.И. Вишневский, Ю.Н. Панина, М.В. Вишневский // Актуальные проблемы медицины – 2022. – Т. 45. – № 1. – С. 55–64.

8. Григорян, С.В. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий / С.В. Григорян, Л.Г. Азарпетян, К.Г. Адамян // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23 – № 9. – С. 71–76.
9. Захаров, И.П. Предикторы фибрилляции предсердий при хронической сердечной недостаточности / И.П. Захаров, Е.А. Султыгова // Российский кардиологический журнал. 2022. N 27 (S7). С. 40–41. URL: https://scardio.ru/content/activities/2022/FMK/Sbornik_tesisi-FMK_2022.pdf (дата обращения: 10.10.2022).
10. Кардиометаболические нарушения при SARS-CoV-2-инфекции и постковидном синдроме / А.А. Старичкова, О.В. Цыганкова, Л.Д. Хидирова [и др.] // Лечащий Врач – 2022. – Т. 25. – № 3. – С. 49–58.
11. Критический анализ концепции «цитокиновой бури» у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Обзор литературы / С.С. Бобкова, А.А. Жуков, Д.Н. Проценко [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2021. – №1. – С. 57–68.
12. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020 / В. Б. Гриневич, И. В. Губонина, В. Л. Дощицин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19 – № 4. – С. 135–172.
13. Особенности лабораторных показателей у пациентов с пневмонией, вызванной инфекцией COVID-19 / А.В. Полянская, П.А. Литвинова, В.М. Сиденко, О.А. Паторская // Медицинский журнал – 2022. – Т. 80 – № 2. – С. 100–106.
14. Оценка выраженности экспрессии коннексина 43 в миокарде при острой ишемии в эксперименте / С.В. Савченко, В.П. Новоселов, А.С. Морозова [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21 – № 1. – С. 81–90.
15. Панченко, Е.П. Выбор антикоагулянта у пациентов с фибрилляцией предсердий, возникшей в условиях COVID-19 (разбор клинического случая) // Атеротромбоз. 2022. – Т. 12. – №1. – С. 84–112.
16. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 1: предикторы развития неблагоприятного

прогноза / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т. 17. – № 6. – С. 825–830.

17. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 2: коррекция изменений сократительной функции миокарда / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2022. – Т. 18. – № 2. – С. 170-175.

18. Постковидный синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт лечения / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, А.И. Тарзиманова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т. 17 – № 2. – С. 256–262.

19. Потапнев, М.П. Цитокиновый шторм: причины и последствия // Иммунология. – 2021. – Т. 42 – № 2. – С. 175–188.

20. Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19) / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № 7. – С. 142–146.

21. Применение статинов, антикоагулянтов, антиагрегантов и антиаритмических препаратов у пациентов с COVID-19 / Е.В. Шляхто, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – № 6. – С. 4–14.

22. Прогностическая значимость факторов системного воспаления у больных с ишемической болезнью сердца / Л.М. Василец, Н.Е. Григориади, Р.Н. Гордийчук [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 50–52.

23. Рекомендации Евразийской аритмологической ассоциации (EURA) по диагностике и лечению пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости во время пандемии COVID-19 / Ю.Н. Беленков, В.А. Снежицкий, А.В. Ардашев [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т.60. – № 5. – С. 4–8.

24. Российская Федерация. Правительство Москвы. Департамент здравоохранения города Москвы. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 08.04.2020 № 373 "Об утверждении алгоритма действий врача при поступлении в стационар пациента с подозрением на внебольничную пневмонию, новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), порядка выписки из стационара

пациентов с внебольничной пневмонией, новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), для продолжения лечения в амбулаторных условиях (на дому)" // Департамент здравоохранения города Москвы: офиц. сайт. URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/document/default/view/1245.html> (дата обращения 08.11.2022).

25. Сердечно-сосудистые последствия постковидного синдрома / А.С. Багдасарьян, А. А. Сирунянц, Д.В. Пухняк [и др.] // Скорая медицинская помощь – 2022. – Т. 23. – № 1. – С. 19–32.

26. Сравнительная эффективность ивабрадина и бета-блокаторов в коррекции тахикардии у пациентов, перенесших COVID-19 / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, А.И. Тарзимова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2022. – Т. 21. – № 7. – С. 70–78.

27. Тарзимова, А.И. Антиаритмическая терапия фибрилляции предсердий у пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2: как сделать правильный выбор / А.И. Тарзимова, Е.Е. Быкова // Фарматека. – 2021. – Т. 28 – № 13. – С. 69–73.

28. Чернова, С.И. Изменения морфофункциональных параметров сердца, иммунологические и эмоциональные нарушения у больных сердечной недостаточностью / С.И. Чернова, Е.Е. Аверин // Сердечная недостаточность. – 2010. – № 60 (4). – С. 216–217.

29. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice / T.P. Van Staa, E. Setakis, G.L. Di Tanna [et al.] // J Thromb Haemost. – 2011. – Vol. 9. – P.39–48.

30. A narrative review on sacubitril/valsartan and ventricular arrhythmias / Z. Wei, M. Zhang, Q. Zhang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2022. – Vol. 101(27). – P. 1–7.

31. A retrospective study on clinical features of and treatment methods for 77 severe cases of SARS / L. Lin, Y.J. Xu, D.P. He [et al.] // Am J Chin Med. – 2003. – Vol. 31(6). – P. 821–839.

32. Aboyme, A. Arrhythmia and myocardial infarction incidence in 904 patients diagnosed with novel coronavirus at an academic center / A. Aboyme, M. Meghan Nehass, J. James Coromilas // *J Am Coll Cardiol.* – 2021. – Vol. 18 (1).
33. Acute pulmonary hypertension and short-term outcomes in severe Covid-19 patients needing intensive care / J. Norderfeldt, A. Liliequist, C. Frostell [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2021. – Vol. 65(6). – P. 761–769.
34. Adameova, A. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Ventricular Arrhythmias / A. Adameova, A.K. Shah, N.S. Dhalla // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21(12) – P. 1–16.
35. Akhmerov, A. COVID-19 and the Heart / A. Akhmerov, E. Marbán // *Circ Res.* – 2020. – Vol. 126(10). – P. 1443–1455.
36. Antiarrhythmic drug therapy for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction / J.P. Piccini, P.J. Schulte, K.S. Pieper [et al.] // *Crit Care Med.* – 2011. – Vol. 39(1). – P. 78–83.
37. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang, H. Bai, X. Chen [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2020. – Vol. 18(5). – P. 1094-1099.
38. Arrhythmia in COVID-19 / S. Babapoor-Farrokhran, R.T. Rasekhi, D. Gill, S. Babapoor, A. Amanullah // *SN Compr Clin Med.* – 2020. – Vol. 2(9) – P. 1430–1435.
39. Arrhythmias and COVID-19: A Review / P. Dherange, J. Lang, P. Qian [et al.] // *JACC Clin Electrophysiol.* – 2020. – Vol. 6(9). – P.1193–1204.
40. Arrhythmias and electrocardiographic findings in Coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis / S. Garcia-Zamora, S. Lee, S. Haseeb [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2021. – Vol. 44(6). – P.1062–1074.
41. Arrhythmias in COVID-19/SARS-CoV-2 Pneumonia Infection: Prevalence and Implication for Outcomes / A. Denegri, M. Sola, M. Morelli [et al.] // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11(5) – P. 1–7.
42. Arrhythmias in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: Incidences and implications / H. Guan, J. Liu, J. Ding [et al.] // *J Electrocardiol.* – 2021. – Vol. 65. – P.96–101.

43. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China / D. Chen, X. Li, Q. Song [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2020. – Vol. 3(6). – P. 1– 12.
44. Association between tachyarrhythmia and mortality in a cohort of critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / P. Gao, W. Wu, R. Tian [et al.] // *Ann Transl Med*. – 2021. – Vol. 9(10). – P. 1–9.
45. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases / D. Lindner, A. Fitzek, H. Bräuninger [et al.] // *JAMA Cardiol*. – 2020. – Vol. 5(11). – P. 1281–1285.
46. Atrial Arrhythmias in COVID-19 Patients / C.M. Colon, J.G. Barrios, J.W. Chiles [et al.] // *JACC Clin Electrophysiol*. – 2020. - Vol. 6(9) – P. 1189-1190.
47. Atrial fibrillation and COVID-19 in older patients: a complex, dangerous, association / S. Fumagalli, G. Pelagalli, C. Trevisan [et al.] // *An analysis of the GeroCovid Registry, EP Europace*. – 2021. – Vol. 23(3). – P.169.
48. Atrial Fibrillation as a Predictor of Mortality in High Risk COVID-19 Patients: A Multicentre Study of 171 Patients / R.J. Ip, A. Ali, Z.Q. Baloch [et al.] // *Heart Lung Circ*. – 2021. – Vol. 30(8). – P.1151–1156.
49. Atrial Fibrillation in Patients Hospitalized With COVID-19: Incidence, Predictors, Outcomes and Comparison to Influenza / D.R. Musikantow, M.K. Turagam, S. Sartori [et al.] // *JACC Clin Electrophysiol*. – 2021. – Vol. 7(9). – P. 11:20–11:30.
50. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 / A.N. Kochi, A.P. Tagliari, G.B. Forleo [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2020. – Vol. 31(5). – P. 1003–1008.
51. Cardiac arrhythmias amongst hospitalised Coronavirus 2019 (COVID-19) patients: Prevalence, characterisation, and clinical algorithm to classify arrhythmic risk / M. Rav-Acha, A. Orlev, I. Itzhaki [et al.] // *Int J Clin Pract*. – 2021. – Vol. 75(4). – P. 1378.
52. Cardiac Arrhythmias and COVID-19: Correlation With Disease Severity / M. Mahdi, V. Bezawada, M. Ozer [et al.] // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13(12). – P. 1–10.

53. Cardiac arrhythmias in critically ill patients with coronavirus disease 2019: A retrospective population-based cohort study / W. Wetterslev, P.K. Jacobsen, C. Hassager [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2021. – Vol. 65(6). – P. 770–777.
54. Cardiac arrhythmias in hospitalized patients with COVID-19: A prospective observational study in the western United States / J.H. Cho, A. Namazi, R. Shelton [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15(12). – P. 1–11.
55. Cardiac arrhythmias in patients with COVID-19: Lessons from 2300 telemetric monitoring days on the intensive care unit / A.S. Parwani, M. Haug, T. Keller [et al.] // *J Electrocardiol.* – 2021. – Vol. 66. – P. 102–107.
56. Cardiac biomarkers, cardiac injury, and comorbidities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis / Z. Zhu, M. Wang, W. Lin [et al.] // *Immun Inflamm Dis.* – 2021. – Vol. 9(4). – P. 1071–1100.
57. Cardiac Complications in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Sahranavard, A. Akhavan Rezayat, M. Zamiri Bidary [et al.] // *Arch Iran Med.* – 2021. – Vol. 24(2) – P. 152–163.
58. Cardiac Dysfunction and Arrhythmias 3 Months After Hospitalization for COVID-19 / C.B. Ingul, J. Grimsmo, A. Mecinaj [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2022. – Vol. 11(3). – P. 1–16.
59. Cardiac electrophysiology consultative experience at the epicenter of the COVID-19 pandemic in the United States / J.P. Berman, M.P. Abrams, A. Kushnir [et al.] // *Indian Pacing Electrophysiol J.* – 2020. – Vol. 20(6). – P. 250–256.
60. Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies / P.E. Lazzerini, F. Laghi-Pasini, M. Boutjdir, P.L. Capecchi // *Nat Rev Immunol.* – 2019. – Vol. 19. – P. 63–64.
61. Cardiovascular complications and predictors of mortality in hospitalized patients with COVID-19: a cross-sectional study from the Indian subcontinent / K. Lalani, S. Seshadri, J. Samanth [et al.] // *Trop Med Health.* – 2022. – Vol. 50(1). – P. 1–11.

62. Cardiovascular complications in COVID-19 patients with or without diabetes mellitus / T. Abe, O. Egbuche, J. Igwe [et al.] // *Endocrinol Diabetes Metab* – 2021. – Vol. 4(2). – P. 1–4.
63. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis / A. Hessami, A. Shamshirian, K. Heydari [et al.] // *Am J Emerg Med*. – 2021. – Vol. 46. – P.382–391.
64. Characteristics, risk factors, and outcomes associated with readmission in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / A. Akbari, A. Fathabadi, M. Razmi [et al.] // *Am J Emerg Med*. – 2022. – Vol. 52 – P. 166–173.
65. Chronic intermittent hypoxia promotes myocardial ischemia-related ventricular arrhythmias and sudden cardiac death / J. Morand, C. Arnaud, J.L. Pepin, D. Godin-Ribuot // *Sci Rep* – 2018. – Vol. 8. – P. 1–8
66. Clinical and cardiac characteristics of COVID-19 mortalities in a diverse New York City Cohort / M.P. Abrams, E.Y. Wan, M.P. Waase [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2020. – Vol. 31(12). – P. 3086–3096.
67. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia / M. Saad, A.S. Omrani, K. Baig [et al.] // *Int J Infect Dis*. – 2014. – Vol. 29. – P. 301-306.
68. Clinical characteristics and prognosis of hospitalized COVID-19 patients with incident sustained tachyarrhythmias: A multicenter observational study / V. Russo, M. Di Maio, F.F. Mottola [et al.] // *Eur J Clin Invest*. – 2020. – Vol. 50(12). – P. 1–7.
69. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323(11). – P. 1061–1069.
70. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2020. – Vol. 46(5). – P. 846–848.
71. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 / M. Levi, J. Thachil, T. Iba, J.H. Levy // *Lancet Haematol*. – 2020. – Vol. 7(6). – P.e438–e440.

72. Comparative Effectiveness of Heart Rate Control Medications for the Treatment of Sepsis-Associated Atrial Fibrillation / N.A. Bosch, J.M. Rucci, J.M. Massaro [et al.] // *Chest*. – 2021. – Vol. 159(4). – P. 1452–1459.
73. Comparison of a Target Trial Emulation Framework vs Cox Regression to Estimate the Association of Corticosteroids With COVID-19 Mortality / K.L. Hoffman, E.J. Schenck, M.J. Satlin [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2022. – Vol. 5(10). – P. 1–13.
74. Comparison of RNA In Situ Hybridization and Immunohistochemistry Techniques for the Detection and Localization of SARS-CoV-2 in Human Tissues / L.R. Massoth, N. Desai, A. Szabolcs [et al.] // *Am J Surg Pathol*. – 2021. – Vol. 45(1). – P. 14–24.
75. Contemporary approach to understand and manage COVID-19-related arrhythmia / O.A. Nabeih, M.M. Helaly, R. Menshawey [et al.] // *Egypt Heart J*. – 2021. – Vol. 73(1). – P. 1–10.
76. COVID-19 and Atrial Fibrillation in Older Patients: Does Oral Anticoagulant Therapy Provide a Survival Benefit?-An Insight from the GeroCovid Registry / S. Fumagalli, C. Trevisan, S. Del Signore [et al.] GeroCovid Working Group // *Thromb Haemost*. – 2022. – Vol. 122(1). – P. 105–112.
77. COVID-19 and cardiac arrhythmias / A. Bhatla, M.M. Mayer, S. Adusumalli [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2020. – Vol. 17(9) – P. 1439–1444.
78. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies / R. Gopinathannair, F.M. Merchant, D.R. Lakkireddy [et al.] // *J Interv Card Electrophysiol*. – 2020. Vol. 59(2). – P. 329–336.
79. COVID-19 and RAS: Unravelling an Unclear Relationship / D. D'Ardes, A. Bocatonda, I. Rossi [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 21(8). – P. 1–8.
80. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options / T.J. Guzik, S.A. Mohiddin, A. Dimarco [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2020. – Vol. 116(10). – P.1666–1687.
81. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias / A.S. Manolis, A.A. Manolis, T.A. Manolis [et al.] // *Trends Cardiovasc Med*. – 2020. – Vol. 30(8). – P. 451–460.

82. Critical care ultrasonography during COVID-19 pandemic: The ORACLE protocol / E. García-Cruz, D. Manzur-Sandoval, R. Rascón-Sabido [et al.] // *Echocardiography*. – 2020. – Vol. 37(9). – P. 1353–1361.
83. Cubeddu, L.X. Antiviral and anti-inflammatory drugs to combat COVID-19: Effects on cardiac ion channels and risk of ventricular arrhythmias / L.X. Cubeddu, R. de la Rosa, M. Ameruoso // *Bioimpacts*. – 2022. – Vol. 12(1). – P. 9–20.
84. CVD-COVID-UK Consortium. Evaluation of antithrombotic use and COVID-19 outcomes in a nationwide atrial fibrillation cohort / A. Handy, A. Banerjee, A.M. Wood [et al.] // *Heart*. – 2022. – Vol. 108(12). – P.923–931.
85. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper / S. Bhaskar, A. Sinha, M. Banach [et al.] // *Front Immunol*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1–16.
86. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia / X. Sun, T. Wang, D. Cai [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev*. – 2020. – Vol. 53. – P. 38–42.
87. Decreased mortality and increased side effects in COVID-19 patients treated with IL-6 receptor antagonists: systematic review and meta-analysis / J. Malgie, J.W. Schoones, M.P. Zeegers, B.G. Pijls // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11(1). – P. 1–8.
88. Dhein, S. Remodeling of Cardiac Gap Junctional Cell-Cell Coupling / S. Dhein, A. Salameh // *Cells*. – 2021. – Vol. 10(9). – P. 1–17.
89. Di Diego, J.M. Acute myocardial ischemia: cellular mechanisms underlying ST segment elevation / J.M. Di Diego, C. Antzelevitch // *Journal of Electrocardiology*. – 2014. – Vol. 47(4). – P. 486–490.
90. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies / D. Aune, T. Feng, S. Schlesinger [et al.] // *J Diabetes Complications*. – 2018. – Vol. 32(5) – P. 501–511.
91. Does new onset and pre-existing atrial fibrillation predict mortality in COVID-19 patients? / S. Aydemir, E. Aksakal, F. Aydınyılmaz [et al.] // *Egypt Heart J*. – 2022. – Vol. 74:53. – P. 1–8.

92. Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab / A. Langer-Gould, J.B. Smith, E.G. Gonzales [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2020. – Vol. 99. – P. 291–297.
93. Effect of tocilizumab, sarilumab, and baricitinib on mortality among patients hospitalized for COVID-19 treated with corticosteroids: a systematic review and meta-analysis / A.M. Albuquerque, I. Eckert, L. Tramuja [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2022. – Vol. 29. – P. 13-21.
94. Effects of Hypoxia and Acidosis on Cardiac Electrophysiology and Hemodynamics. Is NHE-Inhibition by Cariporide Still Advantageous? / A. Salameh, H. Zöbisch, B. Schröder [et al.] // *Front Physiol.* – 2020. – Vol. 11:224. – P.1–15.
95. Effects of β -Blockers on the Sympathetic and Cytokines Storms in Covid-19 / H.M. Al-Kuraishy, A.I. Al-Gareeb, G. Mostafa-Hedeab [et al.] // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 1–12.
96. Electrolyte imbalance in COVID-19 patients admitted to the Emergency Department: a case-control study / H. De Carvalho, M.C. Richard, T. Chouihed [et al.] // *Montassier E Intern Emerg Med.* – 2021. – Vol. 16. – P. 1945–1950.
97. Elevated Natriuretic Peptides in Patients With Severe or Critical COVID-19: A Meta-Analysis. / B. Benhuri, T. Aikawa, H. Takagi, D. Benhuri, T. Kuno // *Tex Heart Inst J.* – 2022. – Vol. 49(5). – P. 1–7.
98. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / X. Fang, S. Li, H. Yu [et al.] // *Aging (Albany NY).* – 2020. – Vol. 12(13). – P. 12493-12503.
99. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes / J. Li, D.Q. Huang, B. Zou [et al.] // *J Med Virol.* – 2021. – Vol. 93(3). – P. 1449–1458.
100. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. – 2021. URL: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/European-Society-of-Cardiology-COVID-19-guidance-launched-today> (дата обращения 01.12.2021)

101. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 / A. Gupta, M.V. Madhavan, K. Sehgal [et al.] // *Nat Med.* – 2020. – Vol. 26(7). – P.1017–1032.
102. Factors associated with myocardial SARS-CoV-2 infection, myocarditis, and cardiac inflammation in patients with COVID-19 / M. Bearnse, Y.P. Hun, A.J. Krauson [et al.] // *Mod Pathol.* – 2021. – Vol. 34(7). – P. 1345-1357.
103. Frequency of Atrial Arrhythmia in Hospitalized Patients with COVID-19 / H. Yarmohammadi, J. Morrow, J. Dizon [et al.] // *The American Journal of Cardiology.* – 2021. – Vol. 147. – P. 52–57.
104. Friberg, L. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study / L. Friberg, M. Rosenqvist, G.Y. Lip // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33(12) – P.1500–10.
105. Functional Effects of Cardiomyocyte Injury in COVID-19 / M.M. Siddiq, A.T. Chan, L. Miorin [et al.] // *J Virol.* – 2022. – Vol. 96(2). – P. 1–22.
106. Gülsen, A. Effect of comorbid pulmonary disease on the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis / A. Gülsen, I.R. König, U. Jappe, D. Drömann // *Respirology.* – 2021. – Vol. 26(6). – P. 552–565.
107. Guo, Y. Atrial Fibrillation: Focus on Myocardial Connexins and Gap Junctions / Y. Guo, Y. Yang // *Biology.* – 2022. – Vol. 11(4). – P. 1–15.
108. Heart failure as a substrate and trigger for ventricular tachycardia / C.K. Alvarez, E. Cronin, W.L. Baker, J. Kluger // *J Interv Card Electrophysiol.* – 2019. – Vol. 56(3). – P. 229–247.
109. Heparin therapy reduces 28-day mortality in adult severe sepsis patients: a systematic review and meta-analysis / C. Wang, C. Chi, L. Guo [et al.] // *Crit Care.* – 2014. – Vol. 18(5). – P. 1–9.
110. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study / J. Helms, C. Tacquard, F. Severac [et al.] CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis) // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol.46(6). – P.1089–1098.

111. Huang, I. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression / I. Huang, M.A. Lim, R. Pranata // *Diabetes Metab Syndr.* – 2020. – Vol. 14(4). – P. 395–403.
112. Hypertension and Electrolyte Disorders in Patients with COVID-19 / J.H. Lim, H.Y. Jung, J.Y. Choi [et al.] // *Electrolyte Blood Press.* – 2020. – Vol. 18(2). – P. 23–30.
113. IL-1 receptor antagonist, anakinra, prevents myocardial dysfunction in a mouse model of Kawasaki disease vasculitis and myocarditis / M. Gorelik, Y. Lee, M. Abe [et al.] // *Clin Exp Immunol.* – 2019. – Vol. 198(1). – P.101–110.
114. Implications of atrial fibrillation on the clinical course and outcomes of hospitalized COVID-19 patients: results of the Cardio-COVID-Italy multicentre study / S. Paris, R.M. Inciardi, C.M. Lombardi [et al.] // *Europace.* – 2021. – Vol. 9;23(10). – P. 1603–1611.
115. Inappropriate sinus tachycardia in post-COVID-19 Syndrome / J. Aranyó, V. Bazan, G. Lladós [et al.] // *EP Europace.* – 2022. – Vol. 12(1). – P.1–9.
116. Incidence and Predictors of Cardiac Arrhythmias in Patients With COVID-19 / S. Mouram, L. Pannone, A. Gauthey [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 9. – P. 1–7.
117. Incidence and predictors of cardiac arrhythmias in patients with COVID-19 induced ARDS / P.W. Niehues, F.K. Wegner, J. Wolfes [et al.] // *Journal of Cardiology.* – 2022. – Vol. 80 (4). – P. 298–302.
118. Incident Atrial Fibrillation and In-Hospital Mortality in SARS-CoV-2 Patients / A. Maloberti, C. Giannattasio, P. Rebora [et al.] // *Biomedicines.* – 2022. – Vol. 10(8). – P. 1–12.
119. Increased complications of COVID-19 in people with cardiovascular disease: Role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) dysregulation / R. Augustine, A. S. A. Nayeem [et al.] // *Chem Biol Interact.* – 2021. – Vol. 351. – P. 1–13.
120. Intracellular lactate signaling cascade in atrial remodeling of mitral valvular patients with atrial fibrillation / J. Xu, X. Xu, L. Si [et al.] // *J Cardiothorac Surg.* – 2013. – Vol. 8:34. – P. 1–7.

121. Is Atrial Fibrillation a Risk Factor for Worse Outcomes in Severe COVID-19 Patients: A Single Center Retrospective Cohort / A. Abdulrahman, T. Hussain, S. Nawaz [et al.]// *J Saudi Heart Assoc* – 2021. – Vol. 33(2). – P. 160–168.
122. Jain, V. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis / V. Jain, J.M. Yuan // *Int J Public Health*. – 2020. – Vol. 65(5). – P. 533–546.
123. Kanthasamy, V. Incidence and Prognostic Impact of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients with Severe Covid-19: A Retrospective Cohort Study / V. Kanthasamy, R. J Schilling // *J Atr Fibrillation*. – 2021. – Vol. 14(2). – P. 1–6.
124. Karamchandani, K. Cardiac Arrhythmias in Critically Ill Patients With COVID-19: A Brief Review / K. Karamchandani, A. Quintili, T. Landis // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2020. – Vol. 35 (12). – P. 3789–3796.
125. Kim, L. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET) / L. Kim // *Clin Infect Dis*. – 2021. – Vol. 72(9). – P. e206–e214.
126. Kumar, A. Autonomic nervous system involvement in COVID 19 and risk of Sudden cardiac death / A. Kumar, M. Kapoor, T. Beyong // *J Cardiovasc. Dis. Res*. – 2021. – Vol. 12(3). – P. 548–553.
127. Lazzerini, P.E. Emerging Arrhythmic Risk of Autoimmune and Inflammatory Cardiac Channelopathies / P.E. Lazzerini, P.L. Capecchi, N. El-Sherif // *J Am Heart Assoc*. – 2018. – Vol. 7(22). – P. 1-19.
128. Liao, S.C. Incidence rate and clinical impacts of arrhythmia following COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 17,435 patients / S.C. Liao, S.C. Shao, C.W. Cheng // *Crit Care*. – 2020. – Vol. 24(1). – P. 1–7.
129. Lippi, G. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis / G. Lippi, J. Wong, B.M. Henry // *Pol Arch Intern Med*. – 2020. – Vol. 130(4). – P. 304–309.
130. Liu, Q. Clinical characteristics of COVID-19 patients with complication of cardiac arrhythmia / Q. Liu, H. Chen, Q. Zeng // *J Infect*. – 2020. – Vol. 81(3). – P. e6–e8.

131. Mabillard, H. Electrolyte Disturbances in SARS-CoV-2 Infection / H. Mabillard, J.A. Sayer // *F1000Res.* – 2020. – Vol. 9:587. – P. 1–14.
132. Management of Arrhythmias Associated with COVID-19 / A.D. Desai, B.C. Boursiquot, L. Melki, E.Y. Wan // *Curr Cardiol Rep.* – 2020. – Vol. 23(1). – P. 1–9.
133. Management of Atrial Fibrillation in COVID-19 Pandemic / Y.F. Hu, W.H. Cheng, Y. Hung [et al.] // *Circ J.* – 2020. – Vol. 84(10). – P. 1679–1685.
134. Management of new onset atrial fibrillation in critically unwell adult patients: a systematic review and narrative synthesis / B.W. Johnston, C.S. Chean, R. Duarte R [et al.] // *Br J Anaesth.* – 2022. – Vol. 128(5). – P. 759–771.
135. Managing new-onset atrial fibrillation in critically ill patients: a systematic narrative review / L.J. O'Bryan, O.C. Redfern, J. Bedford [et al.] // *BMJ Open.* – 2020. – Vol. 10(3). – P. 1–9.
136. Matsumoto, K. Analysis of drug-induced interstitial lung disease using the Japanese Adverse Drug Event Report database / K. Matsumoto, S. Nakao, S. Hasegawa // *SAGE Open Med.* – 2020. – Vol. 8. – P.1–13.
137. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation / R.R. Huxley, K.B. Filion, S. Konety, A. Alonso // *Am J Cardiol.* – 2011. – Vol. 108(1). – P. 56–62.
138. Metoprolol in Critically Ill Patients With COVID-19 / A. Clemente-Moragón, J. Martínez-Milla, E. Oliver [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2021. – Vol. 78(10). – P. 1001–1011.
139. Myocardial Injury Portends a Higher Risk of Mortality and Long-Term Cardiovascular Sequelae after Hospital Discharge in COVID-19 Survivors / R. Rinaldi, M. Basile, C. Salzillo [et al.] On Behalf Of The Gemelli Against Covid Group // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11(19). – P. 1–14.
140. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock / G. Tavazzi, C. Pellegrini, M. Maurelli [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2020. – Vol. 22(5). – P. 911–915.
141. New onset atrial fibrillation and risk factors in COVID-19 / S. Kelesoglu, Y. Yilmaz, E. Ozkan [et al.] // *J Electrocardiol.* – 2021. – Vol. 65. – P. 76–81.

142. New-Onset Atrial Fibrillation and Early Mortality Rate in COVID-19 Patients: Association with IL-6 Serum Levels and Respiratory Distress / G. Bagnato, E. Imbalzano, C.O. Aragona [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2022. – Vol. 58(4):530 – P. 1–12.
143. New-onset atrial fibrillation during COVID-19 infection predicts poor prognosis / A. Pardo Sanz, L. Salido Tahoces, R. Ortega Pérez [et al.] // *Cardiol J*. – 2021. – Vol. 28(1). – P. 34–40.
144. New-Onset Atrial Fibrillation in Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Registry / A.G. Rosenblatt, C.R. Ayers, A. Rao [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2022. – Vol. 15(5). – P. 1–8.
145. New-Onset Cardiac Arrhythmias During COVID-19 Hospitalization / P. Iacopino, F. Placentino, J. Colella [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2020. – Vol. 13(11). – P. 1388–1391.
146. Obesity in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis / J.S.Y. Ho, D.I. Fernando, M.Y. Chan, C.H. Sia // *Ann Acad Med Singap*. – 2020. – Vol. 49(12). – P. 996–1008.
147. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity / F. Gao, K.I. Zheng, X.B. Wang [et al.] // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol. 43(7). – P. e72-e74.
148. Obesity is associated with increased severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis / Y. Chu, J. Yang, J. Shi, P. Zhang, X. Wang // *Eur J Med Res*. – 2020. – Vol. 25(1). – P. 1–15.
149. Oliver, M.F. Control of free fatty acids during acute myocardial ischaemia / M.F. Oliver // *Heart*. – 2010. – Vol. 96(23). – P. 1883–1884
150. Outcomes and mortality associated with atrial arrhythmias among patients hospitalized with COVID-19: A systematic review and meta-analysis / L. Szarpak, K.J. Filipiak, A. Skwarek [et al.] // *Cardiol J*. – 2022. – Vol. 29(1). – P. 33–43.
151. Outcomes of COVID-19 Complications and their Possibilities as Potential Triggers of Stroke / U. Patel, P. Malik, D. Mehta [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2021. – Vol. 30(7). – P. 1–12.

152. Patel, N.H. Arrhythmias and Intraventricular Conduction Disturbances in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 / N.H. Patel, J. Rutland, K.M. Tecson // *Am J Cardiol.* – 2022. – Vol. 162. – P. 111–115.
153. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance / T. Kotecha, D.S. Knight, Y. Razvi Y [et al.] // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42(19). – P. 1866–1878.
154. Peltzer, B. Arrhythmic Complications of Patients Hospitalized With COVID-19: Incidence, Risk Factors, and Outcomes / B. Peltzer, K.K. Manocha, X. Ying // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2020. – Vol. 13(10). – P. 1229–1232.
155. Peltzer, B. Outcomes and mortality associated with atrial arrhythmias among patients hospitalized with COVID-19 / B. Peltzer, K.K. Manocha, X. Ying // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2020. – Vol. 31(12). – P. 3077–3085.
156. Pimentel, M. Cardiac Arrhythmias in Patients with COVID-19 / M. Pimentel, A.P.A. Magalhães, C.V. // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2021. – Vol. 117(5). – P.1010–1015.
157. Portuguese Association of Arrhythmology, Pacing and Electrophysiology (APAPE). Cardiac arrhythmias in patients presenting with COVID-19 treated in Portuguese hospitals: A national registry from the Portuguese Association of Arrhythmology, Pacing and Electrophysiology / D. Mesquita, P. Carmo, N. Cabanelas [et al.] // *Rev Port Cardiol.* – 2021. – Vol. 40(8). – P. 573–580.
158. Post-acute COVID-19 syndrome / A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta A [et al.] // *Nat Med.* – 2021. – Vol. 27 (4). – P. 601–615.
159. Pourfridoni, M. Fluid and Electrolyte Disturbances in COVID-19 and Their Complications / M. Pourfridoni, S.M. Abbasnia, F. Shafaei // *Biomed Res Int.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 1–5.
160. Pranata, R. Incidence and impact of cardiac arrhythmias in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis / R. Pranata, I. Huang, S.B. Raharjo // *Indian Pacing Electrophysiol J.* – 2020. – Vol. 20(5). – P. 193-198.
161. Predictors and Prognostic Implications of Cardiac Arrhythmias in Patients Hospitalized for COVID-19 / M.M. Zylla, U. Merle, J.A. Vey [et al.] // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10(1). – P. 1–14.

162. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis / S. Figliozzi, P.G. Masci, N. Ahmadi [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 2020. – Vol. 50(10). – P. 1–15.
163. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis / M. Mudatsir, J.K. Fajar, L. Wulandari [et al.] // *F1000Res.* – 2020. – Vol. 9. – P. 1–26.
164. Pre-existing health conditions and severe COVID-19 outcomes: an umbrella review approach and meta-analysis of global evidence / M. Treskova-Schwarzbach, L. Haas, S. Reda [et al.] // *BMC Med.* – 2021. – Vol. 19(1). – P. 1–26.
165. Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / G.F. Romiti, B. Corica, G.Y.H. Lip, M. Proietti // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10(11). – P. 1–16.
166. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China / B. Li, J. Yang, F. Zhao [et al.] // *Clin Res Cardiol.* – 2020. – Vol. 109(5). – P. 531–538.
167. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review / A. Izcovich, M.A. Ragusa, F. Tortosa [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15(11). – P. 1–30.
168. Prognostic Impact of Acute Cardiovascular Events in COVID-19 Hospitalized Patients-Results from the CORONA Germany Study / M.A. Gunawardene, N. Gessler, P. Wohlmuth [et al.] // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10(17). – P. 1–17.
169. Rahman, F. Global epidemiology of atrial fibrillation / F. Rahman, G.F. Kwan, E.J. Benjamin // *Nature Reviews Cardiology.* – 2014. – Vol. 11(11). – P. 639–654.
170. Rath, D. Impaired cardiac function is associated with mortality in patients with acute COVID-19 infection / D. Rath, Á. Petersen-Urbe, A. Avdiu // *Clin Res Cardiol.* – 2020. – Vol. 109(12). – P. 1491–1499.
171. Rathore, S.S. Myocarditis associated with Covid-19 disease: A systematic review of published case reports and case series / S.S. Rathore, G.A. Rojas, M. Sondhi // *Int J Clin Pract.* – 2021. – Vol. 14470. – P. 1–3.
172. RealiseAF investigators. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-

sectional international registry / P.G. Steg, S. Alam, C.E. Chiang [et al.] // *Heart*. – 2012. – Vol. 98(3). – P. 195–201.

173. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management / B. Siripanthong, S. Nazarian, D. Muser [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2020. – Vol. 17(9). – P. 1463–1471.

174. Recommendations for the organization of electrophysiology and cardiac pacing services during the COVID-19 pandemic : Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) in collaboration with: Colombian College Of Electrophysiology, Argentinian Society of Cardiac Electrophysiology (SADEC), Brazilian Society Of Cardiac Arrhythmias (SOBRAC), Mexican Society Of Cardiac Electrophysiology (SOMEEC) / L.C. Saenz, A. Miranda, R. Speranza [et al.] // *J Interv Card Electrophysiol*. – 2020. – Vol. 59(2). – P. 307–313.

175. Relation of Cardiovascular Risk Factors to Mortality and Cardiovascular Events in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (from the Yale COVID-19 Cardiovascular Registry) / M. Pareek, A. Singh, L. Vadlamani [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2021. – Vol.146. – P. 99–106.

176. Ren, L. Lack of association of antihypertensive drugs with the risk and severity of COVID-19: A meta-analysis / L. Ren, S. Yu, W. Xu // *J Cardiol*. – 2021. – Vol. 77(5). – P. 482-491.

177. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis / Z. Zheng, F. Peng, B. Xu [et al.] // *J Infect*. – 2020. – Vol. 81(2). – P.e16–e25.

178. Saeed, G.A. Correlation between Chest CT Severity Scores and the Clinical Parameters of Adult Patients with COVID-19 Pneumonia / G.A. Saeed, W. Gaba, A. Shah // *Radiol Res Pract*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 1–7.

179. Samidurai, A. Cardiovascular Complications Associated with COVID-19 and Potential Therapeutic~Strategies / A. Samidurai, A. Das // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 21(18). – P. 1–27.

180. Sanchis-Gomar, F. Amiodarone in the COVID-19 Era: Treatment for Symptomatic Patients Only, or Drug to Prevent Infection? / F. Sanchis-Gomar, C.J. Lavie, D.P. Morin // *Am J Cardiovasc Drugs* – 2020. – Vol. 20(5). – P. 413–418.
181. Sandoval, Y. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week / Y. Sandoval, J.L. Jr Januzzi, A.S. Jaffe // *J Am Coll Cardiol*. – 2020. – Vol. 76(10). – P. 1244–1258.
182. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management / L. Wu, A.M. O'Kane, H. Peng [et al.] // *Biochem Pharmacol*. – 2020. – Vol. 178. – P.1–12.
183. SARS-CoV-2 infection of human iPSC-derived cardiac cells reflects cytopathic features in hearts of patients with COVID-19 / J.A. Perez-Bermejo, S. Kang, S.J. Rockwood [et al.] // *Sci Transl Med*. – 2021. – Vol. 13(590). – P. 1–16.
184. SARS-CoV-2 Infects Human Engineered Heart Tissues and Models COVID-19 Myocarditis / A.L. Bailey, O. Dmytrenko, L. Greenberg [et al.] // *JACC Basic Transl Sci*. – 2021. – Vol. 6(4). – P. 331–345.
185. SARS-CoV-2 Infects Human Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes, Impairing Electrical and Mechanical Function / S. Marchiano, T.Y. Hsiang, A. Khanna [et al.] // *Stem Cell Reports*. – 2021. – Vol.16(3). – P. 478–492.
186. Sleep Apnea Increases the Risk of New Hospitalized Atrial Fibrillation: A Historical Cohort Study / T. Kendzerska, A.S. Gershon, C. Atzema [et al.] // *Chest*. – 2018. –Vol. 154(6). – P.1330–1339.
187. Soeiro, A.M. Post-COVID-19 cardiological alterations / A.M. Soeiro, P.M. Pêgo-Fernandes // *Sao Paulo Med J*. – 2021. – Vol. 139 (6). – P. 543–544.
188. South, A.M. ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2), COVID-19, and ACE Inhibitor and Ang II (Angiotensin II) Receptor Blocker Use During the Pandemic: The Pediatric Perspective / A.M. South, T.M. Brady, J.T. Flynn // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 76(1). – P. 16–22.
189. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study / Y. Szekely, Y. Lichter, P. Taieb [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142(4). – P. 342–353.

190. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China / Q. Deng, B. Hu, Y. Zhang, H. Wang, X. Zhou // *Int J Cardiol.* – 2020. – Vol. 311. – P. 116–121.
191. Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2-care pathways, treatment, and follow-up // *Cardiovasc Res.* – 2022. – Vol. 118(7). – P. 1618-1666.
192. Temple University COVID-19 Research Group. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm / R. Caricchio, M. Gallucci, C. Dassn [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2021. – Vol. 80(1). – P. 88–95.
193. The Impact of Anticoagulation on COVID-19 (SARS CoV-2) Patient Outcomes: A Systematic Review / D. Lazaridis, S. Leung, L. Kohler [et al.] // *J Pharm Pract.* – 2021. – Vol. 35(6). – P. 1000–1006.
194. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis / Q. Zhao, M. Meng, R. Kumar [et al.] // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92(10). – P. 1915–1921.
195. The role of anticoagulation in preventing myocardial infarction and improving outcomes in COVID-19 patients / T. Chilingaryan, S. Tribunyan, H. Poghosyan [et al.] // *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* – 2021. – Vol. 32(3). – P. 365–370.
196. The Role of Cardiac Macrophage and Cytokines on Ventricular Arrhythmias / M. Chen, X. Li, S. Wang [et al.] // *Front Physiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1–10.
197. Twelve-month systemic consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a prospective cohort study in Wuhan, China / T. Liu, D. Wu, W. Yan [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2021. – Vol. 74 (11). – P. 1953–1965.
198. Unfractionated heparin ameliorates pulmonary microvascular endothelial barrier dysfunction via microtubule stabilization in acute lung injury / S. Mu, Y. Liu, J. Jiang [et al.] // *Respir Res.* – 2018. – Vol. 19(1). – P. 1–15.
199. Vasanthakumar, N. Beta-Adrenergic Blockers as a Potential Treatment for COVID-19 Patients / N. Vasanthakumar // *Bioessays.* – 2020. – Vol. 42(11). – P. 1–9.

200. Ventricular Arrhythmias in First Acute Myocardial Infarction: Epidemiology, Mechanisms, and Interventions in Large Animal Models / S.M. Sattler, L. Skibsbye, D. Linz [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2019. – Vol. 6:158. – P. 1–14.
201. Ventricular tachycardia storm management in a COVID-19 patient: a case report / G. Mitacchione, M. Schiavone, A. Gasperetti, G.B. Forleo // *Eur Heart J Case Rep.* – 2020. – Vol. 4(FI1). – P. 1–6.
202. Waldmann, V. Troubles du rythme cardiaque: diagnostic et prise en charge [Cardiac arrhythmias: Diagnosis and management] / V. Waldmann, E. Marijon // *Rev Med Interne.* – 2016. – Vol. 37(9). – P. 608–615.
203. Wen, W. Arrhythmia in patients with severe coronavirus disease (COVID-19): a meta-analysis / W. Wen, H. Zhang, M. Zhou // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2020. – Vol. 24(21). – P. 11395–11401.
204. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis / M. Shankar-Hari, C.L. Vale, P.J. Godolphin [et al.] // *JAMA.* – 2021. – Vol. 326(6). – P. 499–518.
205. Worldwide Survey of COVID-19-Associated Arrhythmias / E.J. Coromilas, S. Kochav, I. Goldenthal [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2021. – Vol. 14(3). – P. 1–11.
206. Xiao, L. ACE2: The key Molecule for Understanding the Pathophysiology of Severe and Critical Conditions of COVID-19: Demon or Angel? / L. Xiao, H. Sakagami, N. Miwa // *Viruses.* – 2020. – Vol. 12(5). – P. 1–10.
207. Zuin, M. Echocardiographic systolic pulmonary arterial pressure and mortality in coronavirus disease 2019 patients / M. Zuin, L. Roncon, G. Zuliani // *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* – 2022. – Vol. 23(6). – P. 417–419.