

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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Подзолков Валерий Иванович

Официальные оппоненты:

Тарасов Алексей Владимирович - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, заведующий отделением

Дощицин Владимир Леонидович - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет дополнительного профессионального образования, кафедра кардиологии, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «11» апреля 2023 года в «12:00» ч на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Диссертация доступна для ознакомления в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

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 [Львов Д. и др., 2020]. Впервые за многолетнюю историю человечества в 2020 году Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции [WHO, 2020].

Наиболее частым проявлением COVID-19 является поражение дыхательной системы. Для этого заболевания характерна высокая активность воспаления и тромботические осложнения, приводящие к полиорганным поражениям [ESC, 2020]. 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 осложнений при COVID-19. Распространенность аритмий варьирует от 6,9% при легком течении коронавирусной инфекции до 44% при тяжелом ее течении [Wang D et al., 2020]. Обсуждаются механизмы возникновения аритмий при COVID-19: гипоксия и нарушение метаболизма; активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, связанная с воздействием вируса; развитие вирусного миокардита [Dherange P et al., 2020].

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) [Kumar A et al., 2021].

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.

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).

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.

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

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 в терапевтическом отделении Университетской клинической больницы №4.

Были проанализированы данные 1709 больных с верифицированным диагнозом коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, госпитализированные 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 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 (группа сравнения) были включены 1442 пациентов, не имеющих ЖЭС и пароксизма ФП во время госпитализации.

Критериями включения в исследование были возраст от 18 лет и старше и верифицированный диагноз коронавирусной инфекции, который был подтвержден наличием РНК SARS-CoV-2 в образцах мазков из носоглотки и ротоглотки методом ПЦР или по данным МСКТ органов грудной клетки на основании Приказа Департамента здравоохранения города Москвы от 08.04.2020 №373.

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

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Для лечения COVID-19 исследуемые пациенты получали антикоагулянтную терапию нефракционированными гепаринами, глюкокортикостероиды, с целью купирования «цитокинового шторма» больным назначались генно-инженерные биологические препараты (тоцилизумаб, нетакимаб, левилимаб).

Пациенты I, II и III группы, имеющие в анамнезе АГ, ИБС и ХСН, получали медикаментозную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями.

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных

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

Примечание: ▲ $p < 0,05$ по сравнению с I группой; * $p < 0,05$ по сравнению с III группой.

Пациенты с нарушениями ритма сердца были достоверно старше, чем больные группы сравнения. Частота встречаемости АГ, ИБС, ХСН и СД были выше у пациентов I и II группы, чем в III группе.

Всем больным было проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включающее ПЦР-тест на РНК SARS-CoV-2, общий и биохимический анализ крови, коагулограмму, определение воспалительных лабораторных маркёров, эхокардиографическое исследование, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, МСКТ органов грудной клетки и

определение сатурации кислорода пульсоксиметром на воздухе. При выписке из стационара больным с нарушениями ритма выполнялось повторное обследование с проведением ХМ-ЭКГ с целью оценки эффективности проводимой антиаритмической терапии.

Оценивались следующие конечные точки: смерть больных от всех причин, возникновение сердечно-сосудистых осложнений: острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения.

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 $p < 0,05$.

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.

Результаты

Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с НРС и COVID-19

При оценке частоты встречаемости сердечно-сосудистых осложнений у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 умерли во время госпитализации 25 (14,5%) больных I группы, 25 (26,3%) пациентов II группы и 13 (1%) больных III группы (рисунок 1). Достоверно чаще умирали пациенты, у которых во время госпитализации возник пароксизм ФП (p I, II=0,010).

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).

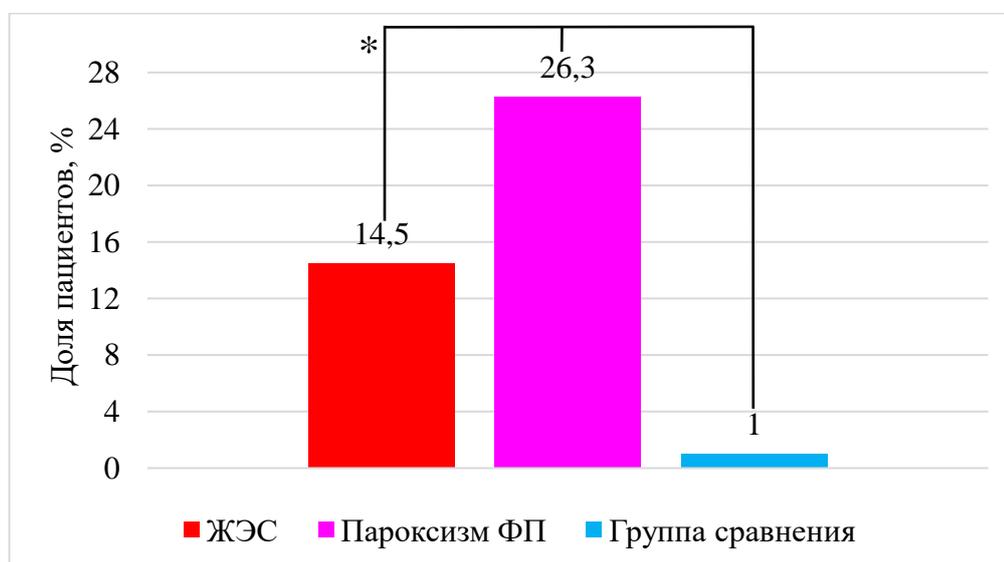


Рисунок 1 - Распределение пациентов в исследуемых группах по наличию летального исхода во время госпитализации

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

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 (рисунок 2). 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.

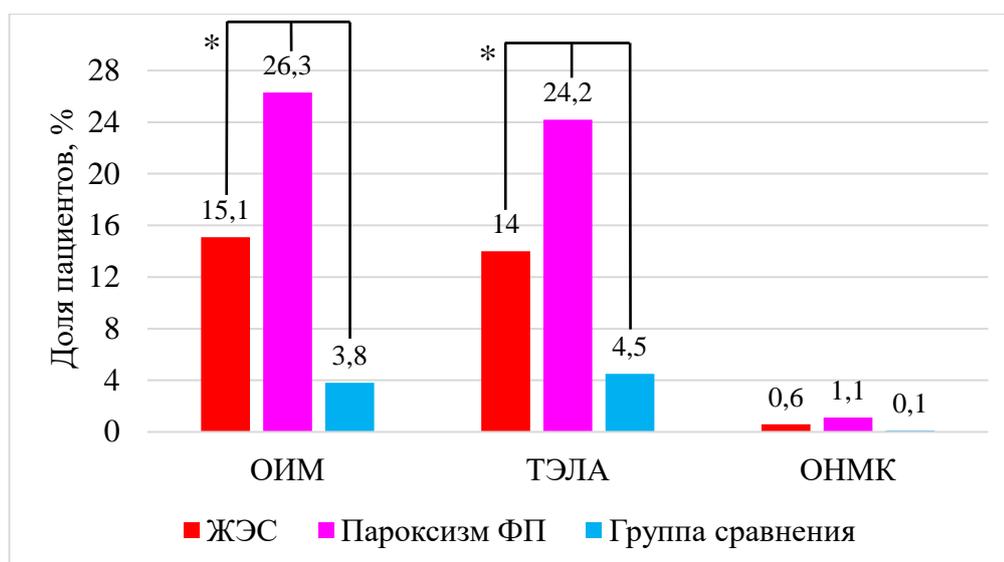


Рисунок 2 - Распределение пациентов I, II и III групп по наличию нефатальных сердечно-сосудистых осложнений

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

При проведении многофакторного регрессионного анализа было установлено, что 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) (рисунок 3).

Развитие пароксизма ФП увеличивает риск наступления летального исхода от ССО в 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 4.

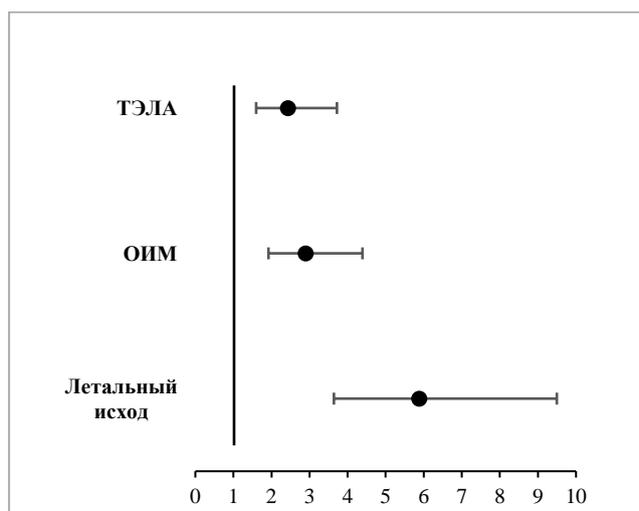


Рисунок 3 – Влияние появления ЖЭС на развитие сердечно-сосудистых осложнений в исследуемой популяции

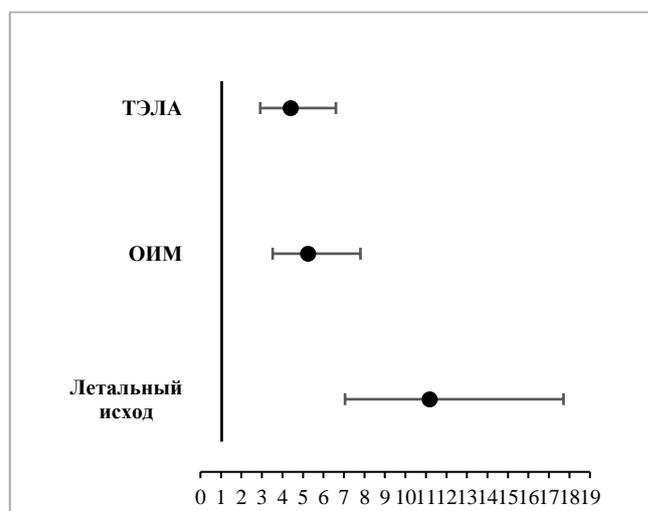


Рисунок 4 – Влияние появления пароксизма ФП на развитие сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19

Примечание: ● – относительный риск;] – доверительный интервал.

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.

Данные лабораторно-инструментальных обследований

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), и составили в I группе – 88,55 [18,7; 125,51] мг/л, во II группе – 90,18 [24,4; 146,0] мг/л и в III группе 68,48 [12,6; 100,9] мг/л.

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), что представлено на рисунке 5.

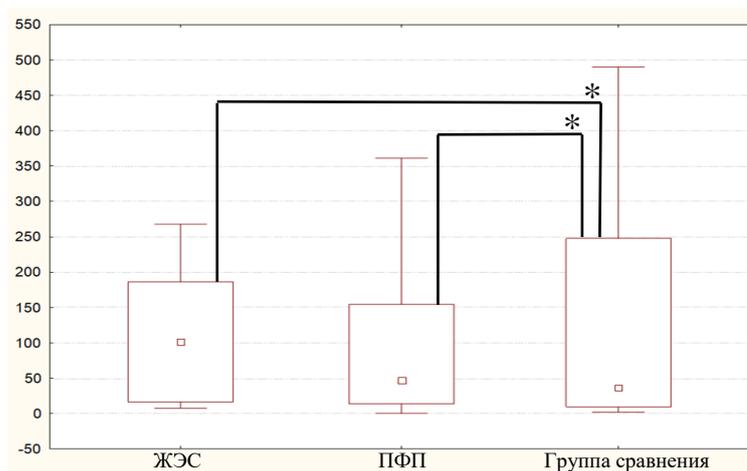


Рисунок 5 - Среднее значение ИЛ-6 в исследуемых группах

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

В исследуемых группах проводилась оценка «цитокинового шторма» с помощью критериев REPROGRAM: 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; двусторонняя пневмония и прогрессирующее увеличение потребности в неинвазивной респираторной поддержке; Д-димер >1000 нг/мл; ЛДГ >300 ЕД/л; лимфопения <800 клеток/мкл; повышение 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 6). В группах с нарушениями ритма у пациентов

достоверно чаще были диагностированы критерии «цитокинового шторма», чем в группе сравнения (p I, III $<0,001$; p II, III $<0,001$).

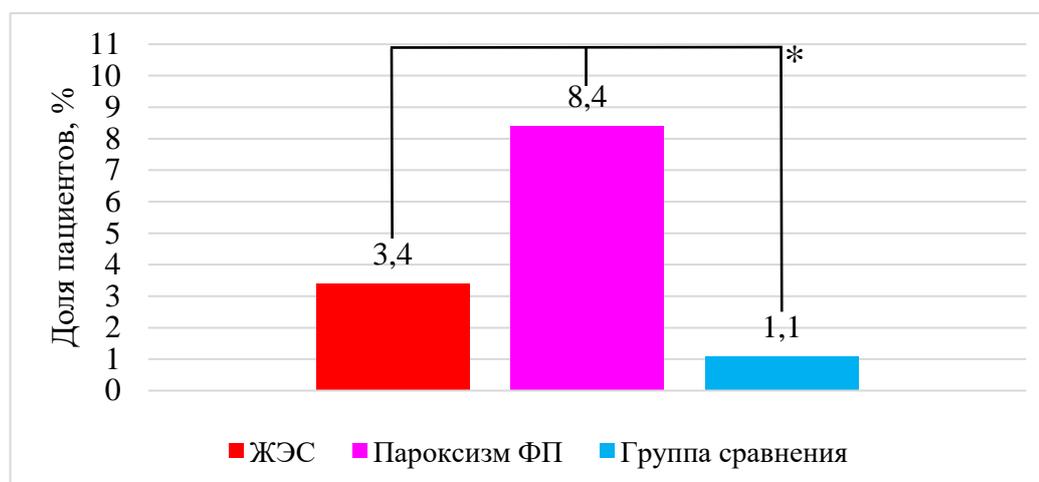


Рисунок 6 – Частота встречаемости «цитокинового шторма» по критериям REPROGRAM в исследуемых группах

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

Всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование, что представлено в таблице 2. 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).

Таблица 2 – Показатели эхокардиографии у пациентов в исследуемых группах

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

При проведении МСКТ органов грудной клетки средний объём поражения лёгких в I группе составил 40,55%, во II группе – 45,11% и в III группе – 36,81%. У больных с пароксизмом ФП был диагностирован достоверно больший объём поражения лёгких, чем в группе сравнения (p I, II=0,003; p I, III=0,001; p II, III <0,001, рисунок 7).

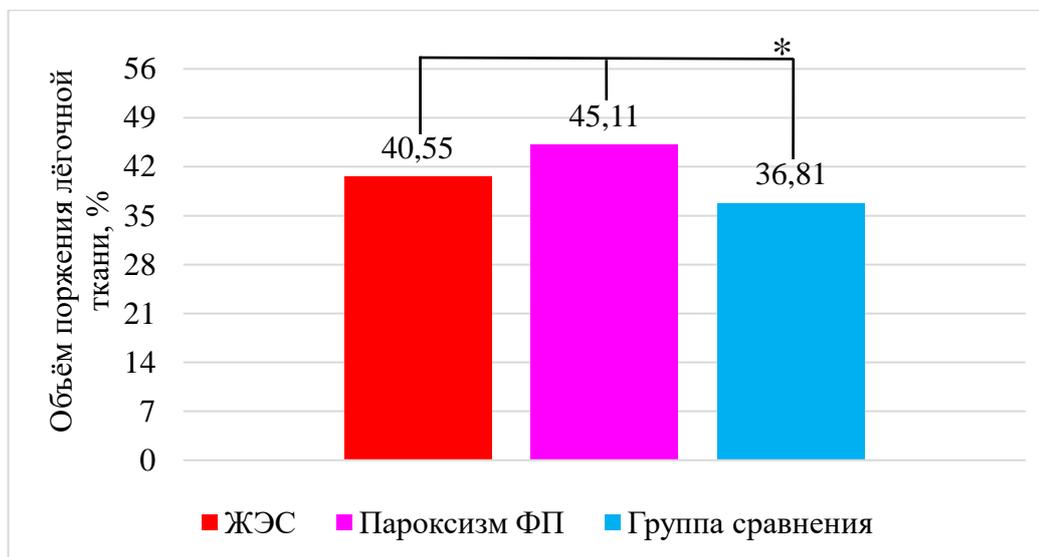


Рисунок 7 – Средний объём поражения лёгочной ткани в исследуемых группах
Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между I, II и III группой

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 8). Больные с нарушениями ритма имели достоверно более тяжёлую дыхательную недостаточность, чем пациенты группы сравнения (p I, III <0,001; p II, III <0,001).

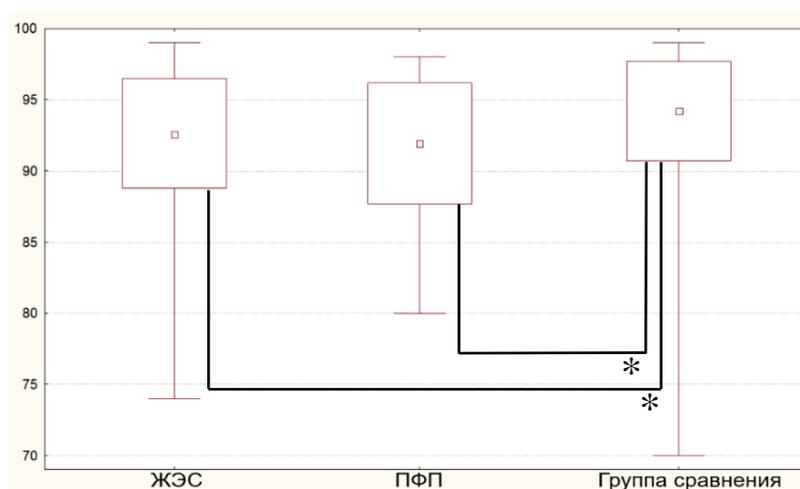


Рисунок 8 - Среднее значение SpO_2 при поступлении в стационар
Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между I, II и III группой

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) (таблица 4).

Таблица 4 – 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 с ФВ ЛЖ <50%	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

Наиболее высокой предиктивной значимостью развития ЖЭС II-IV класса по Lown-Wolf обладали показатели: возраст старше 60 лет, наличие в анамнезе ИБС, ПИКС, ХСН с ФВ ЛЖ <50%, снижение SpO₂ при поступлении <95%, увеличение объёма поражения лёгочной ткани >50%, лимфопения и наличие «цитокинового шторма» по критериям REPROGRAM.

Для определения пороговых значений маркёров возникновения ЖЭС у больных с COVID-19 был выполнен ROC-анализ. Показатели сатурации кислорода на воздухе при поступлении менее 95% с чувствительностью 68,05% и специфичностью 55,77%, а так же объём поражения лёгочной паренхимы более 50% с чувствительностью 46,51% и специфичностью 71,08% свидетельствуют о повышении риска развития ЖЭС у больных с коронавирусной инфекцией (рисунок 9 и 10).

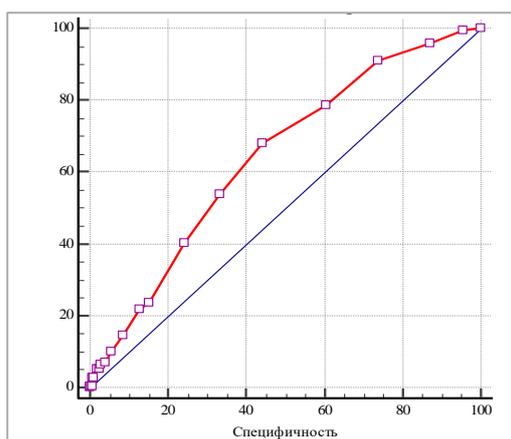


Рисунок 9 - ROC-кривая снижения SpO_2 при поступлении менее 95% для прогнозирования развития ЖЭС у больных с COVID-19

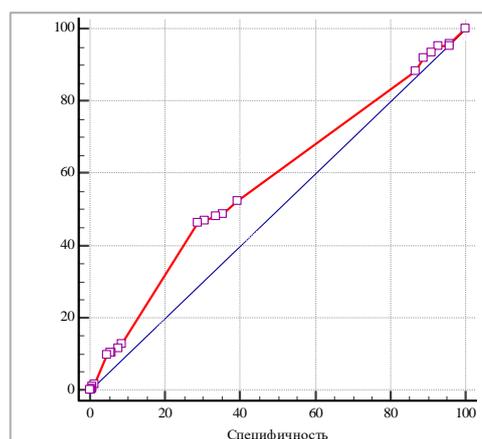


Рисунок 10 - ROC-кривая объёма поражения лёгочной ткани для прогнозирования развития ЖЭС у пациентов с COVID-19

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

При проведении многофакторного регрессионного анализа наиболее значимыми предикторами развития ФП у больных с COVID-19 были: возраст старше 60 лет, наличие ХСН с ФВ ЛЖ <50%, увеличение объёма полости ЛП >72 мл и повышение уровня СДЛА >30 мм рт.ст., снижение SpO_2 при поступлении <95%, увеличение объёма поражения лёгочной ткани >50%, увеличение уровня ферритина и наличие «цитокинового шторма» по диагностическим критериям REPROGRAM. Для каждого показателя так же были рассчитаны относительный риск и доверительный интервал (таблица 5).

Таблица 5 – 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 с ФВ ЛЖ <50%	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

При проведении ROC-анализа было установлено, что наиболее важными прогностически значимыми среди предикторов обладают показатели ЭХО-КГ.

Снижения ФВ ЛЖ менее 50% с чувствительностью 89,47% и специфичностью 57,33%, увеличение объёма полости ЛП более 72 мл с чувствительностью 62% и специфичностью 82,88% и увеличение СДЛА более 30 мм рт.ст. с чувствительностью 62,5% и специфичностью 75,9% свидетельствуют о высоком риске возникновения пароксизма ФП при COVID-19 (рисунок 11 и 12).

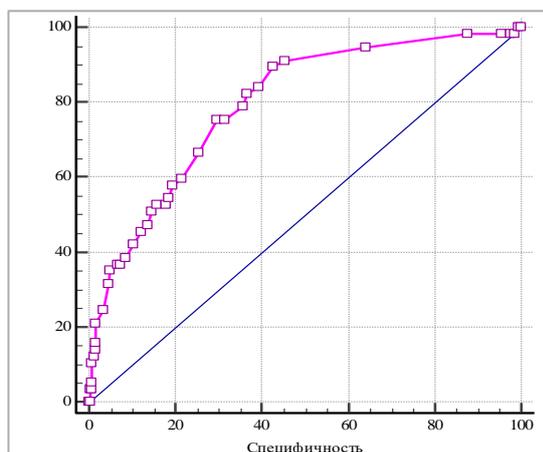


Рисунок 11 - ROC-кривые ХСН со сниженной ФВ ЛЖ для прогнозирования развития пароксизма ФП у пациентов с COVID-19

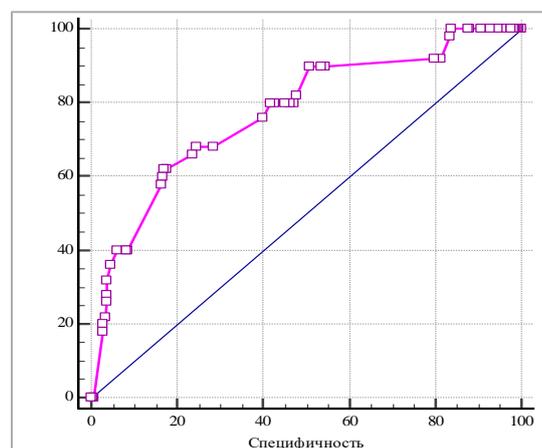


Рисунок 12 - ROC-кривые СДЛА для прогнозирования развития пароксизма ФП у пациентов в исследуемых группах

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 группы пациентов: в IA группу вошли 84 (49%) пациента с ЖЭС, которые принимали β -адреноблокаторы с первого дня госпитализации (или до госпитализации), в IB группу включены 84 (49%) больных с ЖЭС, которым были назначены β -адреноблокаторы отсрочено после возникновения ЖЭС. 4 (2%) пациента I группы не принимали никаких препаратов для лечения ЖЭС.

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%. У пациентов, которым β -адреноблокаторы были назначены отсрочено среднее количество желудочковых экстрасистол уменьшилось всего на 11% (рисунок 13).

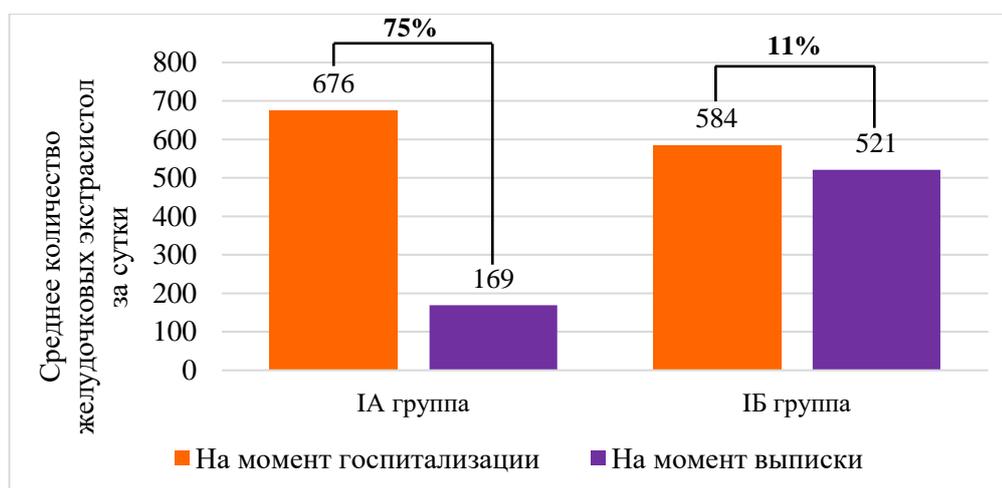


Рисунок 13 – Динамика количества ЖЭ за сутки у больных IA и IB группы

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

В зависимости от времени назначения β -адреноблокаторов больные с пароксизмом ФП были разделены на 2 группы: во IA группу вошли 67 (71%) больных, которые получали β -адреноблокаторы с первого дня госпитализации, IB групп составили 28 (21%) пациентов, которым были назначены β -адреноблокаторы после возникновения пароксизма ФП.

У больных, которые получали β -адреноблокаторы с первого дня госпитализации, эффективность восстановления синусового ритма при назначении нагрузочной дозы амиодарона была достоверно выше, чем у пациентов, которым были назначены β -адреноблокаторы после возникновения пароксизма ФП (рисунок 14).

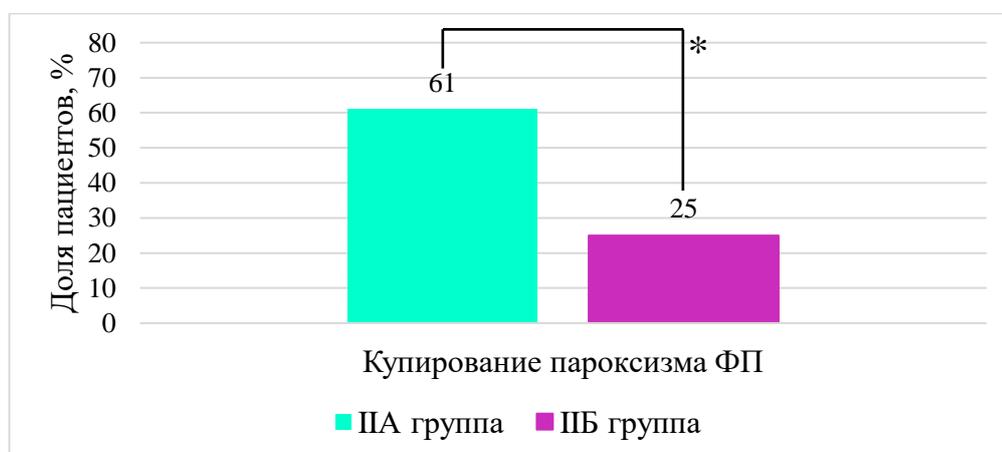


Рисунок 14 – Эффективность восстановления синусового ритма у больных IA и IB группы

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между IA и IB группами

Терапия генно-инженерными биологическими препаратами в комплексном лечении аритмий у больных с тяжелым течением COVID-19

Нами было оценено влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами (тоцилизумаб, натализумаб, левелимаб) на эффективность лечения нарушений ритма у больных с COVID-19. 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 ЖЭС уменьшилось на 55% (рисунок 15).

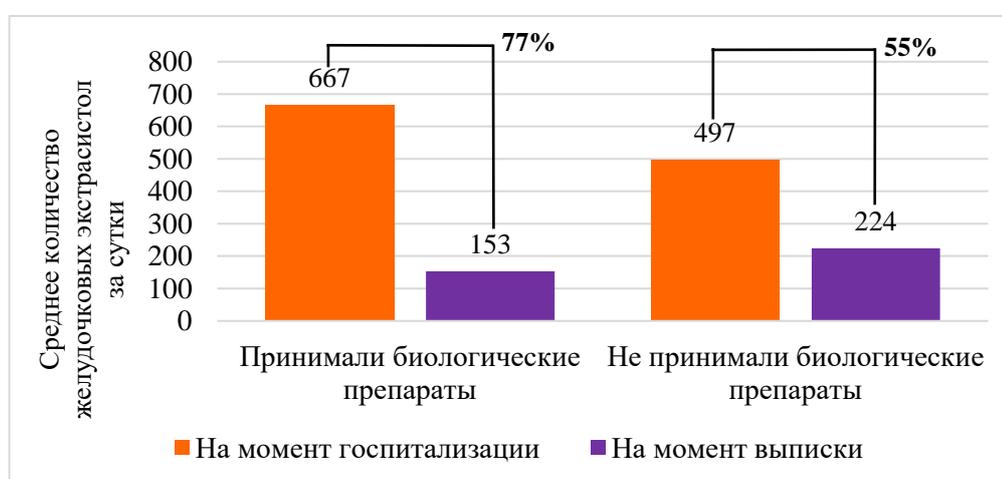


Рисунок 15 - Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на эффективность лечения ЖЭС

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% (рисунок 16).

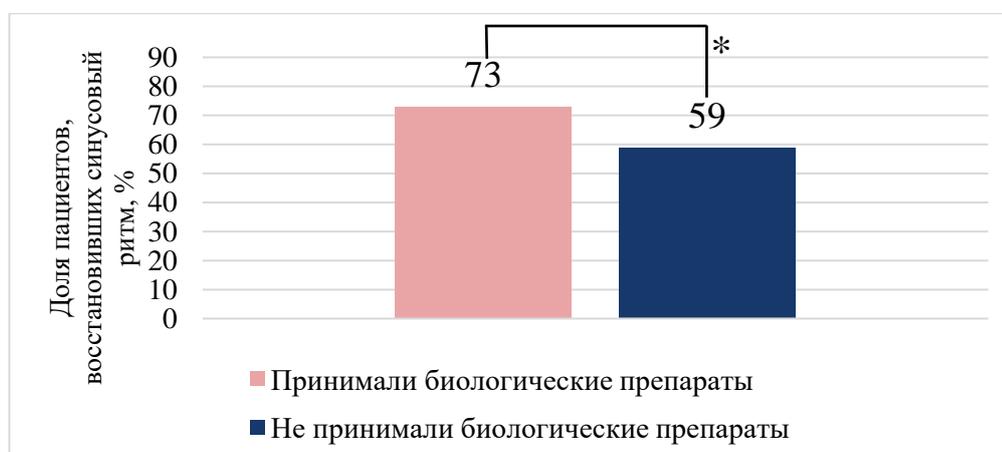


Рисунок 16 - Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на эффективность купирования пароксизма ФП у пациентов с COVID-19

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

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 объема 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., **Быкова Е.Е.**, Лобова Н.В., Батракова Е.П. Независимые маркеры удлинения интервала QT у больных с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19) // X Международный форум кардиологов и терапевтов (сборник тезисов) – С. 61-62. 23-25 марта (Москва, Россия, 2021г.)
2. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., **Быкова Е.Е.**, Лобова Н.В., Батракова Е.П. Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19) // X Международный форум кардиологов и терапевтов (сборник тезисов) – С. 62-63. 23-25 марта (Москва, Россия, 2021г.)
3. Васильева Л.В., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., **Быкова Е.Е.**, Батракова Е.П., Лобова Н.В., Подзолков В.И. Особенности течения COVID-2019 у стационарных больных с АГ // Российский национальный конгресс кардиологов (сборник тезисов) – С. 185. 21-23 октября (Санкт-Петербург, Россия, 2021г.)
4. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., Шведов И.И., **Быкова Е.Е.**, Иванников А.А., Васильева Л.В. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 1: предикторы развития неблагоприятного прогноза. **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.** – 2021. – Т. 17. – № 6. – С. 825-830. [Scopus]

5. Тарзиманова А.И., **Быкова Е.Е.** Антиаритмическая терапия фибрилляции предсердий у пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2: как сделать правильный выбор? **Фарматека.** – 2021. – Т. 28. – № 13. – С. 72-76.
6. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., Иванников А.А., Шведов И.И., **Быкова Е.Е.**, Васильева Л.В. Артериальная гипертензия как один из важных предикторов тромботических осложнений у больных с COVID-19 // XVIII Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2022: диагностика и лечение в пандемию: COVID-19» (сборник тезисов) – С. 10-11. 16-17 марта (онлайн 2022г.)
7. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., Шведов И.И., **Быкова Е.Е.**, Иванников А.А., Васильева Л.В. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 2: коррекция изменений сократительной функции миокарда. **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.** – 2022. – Т. 18 – № 2. – С. 170-175. [Scopus]
8. Шведов И. И., Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзиманова А. И., Васильева Л. В., **Быкова Е. Е.**, Иванников А. А. Ожирение и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования // X Евразийский конгресс кардиологов (сборник тезисов) – С. 24. 16-17 мая (онлайн 2022г.)
9. Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Брагина А. Е., Лория И. Ж., Покровская А. Е., **Быкова Е. Е.**, Иванников А. А., Шведов И. И., Ванина Д. Д. Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). **Российский кардиологический журнал.** – 2022. – Т. 27. – № 7. – С. 142-146. [Scopus]
10. Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзиманова А. И., Огибенина Е. С., Шведов И. И., **Быкова Е. Е.**, Иванников А. А. Сравнительная эффективность ивабрадина и бета-блокаторов в коррекции тахикардии у пациентов, перенесших COVID-19. **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2022. – Т. 21. – № 7. – С. 70-78. [Scopus]
11. Шведов И.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., Васильева Л.В., Батракова Е.П., Огибенина Е.С., **Быкова Е.Е.**, Иванников А.А., Подзолков В.И. Артериальная

гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования // Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности — открытость, единство, суверенитет» (сборник тезисов) – С. 93. 29 сентября – 1 октября (Казань, Россия, 2022г.)

12. Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Брагина А. Е., Иванников А. А., Шведов И. И., **Быкова Е. Е.** Значение альбумина в формировании тромботических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 // Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности — открытость, единство, суверенитет» (сборник тезисов) – С. 370. 29 сентября – 1 октября (Казань, Россия, 2022г.)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ-6 –интерлейкин-6

ЖЭС – желудочковая экстрасистолия

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

РНК – рибонуклеиновая кислота

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК – острое мозговое нарушения кровоснабжения

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

СД – сахарный диабет

ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии

ПФП – пароксизм фибрилляции предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

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