

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи
УДК: 616.12-008.318-98.036

АБДУЛЛАЕВА ЗАРИНА АБДУРАШИДОВНА

**ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ
ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19**

Специальность: 5А510105 – КАРДИОЛОГИЯ

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание академической степени магистра

**Научный руководитель:
д.м.н., профессор Ташкенбаева Э.Н.**

Самарканд- 2023 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Введение	5
I глава. Распространённость аритмий у больных перенесших COVID-19 (Обзор литературы)	12
1.1. Частота развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных перенесших COVID-19.....	12
1.2. Особенности возникновения и прогрессирования аритмий у больных перенесших COVID-19.....	19
1.3. Проаритмический потенциал препаратов, используемых для лечения больных с COVID-19.....	26
1.4 Особенности лечения больных с аритмиями после перенесения COVID-19.....	30
II глава. Материал и методы исследования	36
2.1 Клиническая характеристика обследованных больных	36
2.2 Общие лабораторные методы обследования больных	40
2.3 Общие инструментальные методы обследования	43
2.4 Статистическая обработка данных	44
III глава. Результаты собственных клинических исследований	
3.1 Частота встречаемости нарушения ритма у больных перенесших COVID-19.....	44
3.2 Оценка риска возникновения аритмий у пациентов на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции.....	51
3.3 Клинико-лабораторные данные больных перенесших COVID-19.....	57
Данные инструментальных исследований больных перенесших COVID-19.....	
3.4 Анализ влияния противовирусной терапии на возникновение или прогрессирование нарушения ритма у больных перенесших COVID-19...	63
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	68
ВЫВОДЫ	73
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	74
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ	75
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	79

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААП-антиаритмические препараты

АО- аорта

АГ - артериальная гипертония

АД - артериальное давление

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АПФ - ангиотензии превращающий фермент

АСТ - аспаратаминотрансфераза

ГХЛХ-гидроксихлорохин

ДКМП - дилатационная кардиомиопатия

ЖТ-желудочковая тахикардия

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИВЛ-искусственная вентиляция лёгких

ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка

КДО - конечно-диастолический объем левого желудочка

КДР - конечно-диастолический размер левого желудочка

КСО - конечно-систолический объем

КСР - конечно-систолический размер левого желудочка

КТИ- кардиоторакальный индекс

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛЖ- левый желудочек

ЛП- левое предсердие

ЛЖ - левый желудочек

Л/Р-лопинавир/ритонавир

ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка

МН - максимальная нагрузка

НРС-нарушение ритма сердца

ОРИТ-отделение реанимации и интенсивной терапии

ССЗ-сердечно-сосудистые заболевания

ССС-сердечно-сосудистая система

ТП-трепетание предсердий

ФВЛЖ- фракция выброса левого желудочка

ФЖ-фибриляция желудочков

ФК - функциональный класс недостаточности кровообращения

ФП-фибриляция предсердий

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭКГ-электрокардиография

ЭКВ-электрическая кардиоверсия

ЭхоКГ-эхокардиография

ЭКС-электрокардиостимуляция

ЭФИ-электрофизиологическое исследование сердца

ВВЕДЕНИЕ

В ситуации пандемии, вызванной коронавирусной инфекцией, особую группу риска составляют пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которые часто встречаются в популяции. Распространение коронавирусной инфекции представляет особую опасность в отношении декомпенсации имеющихся хронических заболеваний, специфического поражения сердечно-сосудистой системы (ССС), особенно в случае тяжёлого течения коронавирусной инфекции и высокого риска неблагоприятных исходов у больных ССЗ. Сочетание коронавирусной инфекции с ССЗ создаёт дополнительные сложности в диагностике, определении приоритетной тактики, выбора терапии. В этих условиях вся система здравоохранения столкнулась с серьезнейшими вызовами, повлекшими за собой необходимость экстренного реагирования, срочной мобилизации, структурной и институциональной перестройки в отрасли, перераспределения и выделения дополнительных ресурсов и многих других мер. Все это происходило и происходит на фоне явного недостатка доказанных научных сведений об особенностях течения эпидемического процесса, патогенезе, диагностике и лечении COVID-19, а также существенным образом осложняло возможность системы здравоохранения своевременно и эффективно реагировать на впервые возникшую в новейшей истории человечества эпидемическую ситуацию в связи с неизвестным ранее заболеванием.

Среди сердечно-сосудистых проявлений у больных с COVID-19 преобладают разные виды аритмий. Среди госпитализированных больных частота аритмий составляет около 17%, а у больных, находящихся в ОРИТ, возрастает до 44%. Аритмии были более распространены у пациентов, находящихся в ОРИТ по сравнению с другими стационарными пациентами (44,4% против 6,9%). Острая сердечная травма с расчетной совокупной частотой 25,3% была наиболее частым сердечным осложнением COVID-19.

Хотя совокупная оценочная частота аритмии была немного выше, чем частота острого повреждения сердца (26,1%), о ней сообщалось только в четырех исследованиях, а 95% доверительный интервал (ДИ) равнялся 2,5–51,5%. Примечательно, что наблюдалась значительная неоднородность в оценках недавно развившегося острого повреждения сердца и аритмии. Более того, в двух исследованиях с общим числом участников 367 пациентов оценивали вновь развившуюся сердечную недостаточность вследствие инфекции COVID-19, и суммарная частота была рассчитана на уровне 23,7%.

Точные механизмы поражения сердца у пациентов с COVID-19 не подтверждены. Однако предполагается, что поражение сердца может происходить посредством одного или нескольких предполагаемых механизмов [28,70,71]: прямой инвазии вируса, непрямого повреждения вследствие системного воспалительного синдрома и цитокинового шторма, нарушения регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повреждение сердца, вызванное гипоксией, повреждение микроциркуляторного русла сердца, стресс-индуцированную кардиомиопатию и повреждение сердца, вторичное по отношению к полиорганной недостаточности.

Этиопатогенетическими факторами нарушений сердечного ритма и проводимости при COVID-19 могут являться гипоксия, гипертермия, возбуждение, гиперкатехоламинемия, электролитные и метаболические нарушения, повреждение миокарда, ишемия/инфаркт миокарда, нейрогормональные или воспалительные изменения в условиях вирусной инфекции и наконец, побочные эффекты лекарственных средств.

Противовирусные препараты могут приводить к удлинению интервала QT, что также требует регулярного контроля и консультации кардиолога (Шляхто Е.В., Конради А.О., Виллевалде С.В., 2020). Подчеркивают, что артериальная гипоксемия повышает вероятность развития фибрилляции предсердий, особенно у лиц пожилого возраста (И.А. Козлов, И.Н.Тюрин.,

2020). Неспецифическое, учащенное сердцебиение было общим проявлением инфекции у 7,3%, аритмия отмечалась у 16,7% пациентов с COVID-19.

Пациенты с COVID-19 подвержены риску аритмий и изменений на ЭКГ из-за самого заболевания или из-за лекарств, используемых для его профилактики или лечения, таких как хлорохин, гидроксихлорохин и азитромицин. Эти три препарата могут удлинять интервал QT и предрасполагать пациента к пируэтной тахикардии [74]. Тем не менее, на сегодняшний день у этих пациентов не было зарегистрировано ни одного случая *torsades de pointes* из-за удлинения интервала QTс, вторичного по отношению к приему этих препаратов.

Несмотря на проведенные научно-клинические исследования, на сегодняшний день остается актуальным вопрос о частоте встречаемости, особенностях клинического течения и выбора терапии аритмий в контексте COVID-19. Все выше сказанное показывает актуальность данной проблемы.

Степень изученности: на сегодняшний день опубликовано и продолжает публиковаться в ведущих медицинских журналах, онлайн-ресурсах и социальных сетях большое количество информации о клиническом течении, диагностике, частоте встречаемости и возможные осложнения у больных ССЗ с COVID-19. В основном это описание клинических случаев и данные наблюдательных клинических исследований. В самой большой опубликованной клинической когорте COVID-19 на сегодняшний день острое повреждение миокарда, шок и аритмия присутствовали у 7,2 %, 8,7 % и 16,7 % пациентов соответственно с более высокой распространенностью среди пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии. (Н.П. Копица, Ю.В. Родионова., 2020).

По состоянию на 23 апреля 2022 года было проведено семь исследований, в которых сообщалось о патологиях сердца [61, 64, 76, 77, 78]. Двое из них также провели электронно-микроскопическое исследование [61,

79]. Только в одном случае с фульминантным миокардитом и кардиогенным шоком вирус присутствовал в перицитах [61]. Не сообщалось об обструкции или тромбозе эпикардиальных коронарных артерий. Выраженная инфильтрация Т-лимфоцитами присутствовала только в одном случае, который представлял собой обратную кардиомиопатию Такоцубо [53].

В крупнейшем доступном всемирном исследовании [88,89], в котором приняли участие 4526 госпитализированных пациентов с COVID-19 по всему миру, у 18,27% пациентов развилась аритмия из-за COVID-19. У этих пациентов у 81,8% развились предсердные аритмии, у 20,7% — желудочковые аритмии, у подавляющего большинства — тахикардии и только у 22,6% — брадикардии. Результаты не сильно отличались от других малых и средних исследований в прошлом, где частота аритмии у пациентов с COVID-19 колеблется от 10% до 20%. В ретроспективном исследовании в провинции Хубэй, Китай, почти 7,3% людей сообщили о сердцебиении как о первом симптоме [90]. Исследование Zhao et al. показали, что повреждение миокарда является наиболее частым сердечно-сосудистым осложнением у пациентов с COVID-19 (21,2%), за ним следуют аритмия (15,3%), сердечная недостаточность (14,4%) и острый коронарный синдром (1,0%). В случаях летального исхода комбинированная частота аритмии, сердечной недостаточности и повреждения миокарда составила 47,8%, 40,3% и 61,7% соответственно. Анализ Sahranavard et al. 22 исследований с участием 4157 пациентов показал, что частота аритмий составила 10,11% [101]. В исследовании с участием 138 пациентов с COVID-19 аритмии составили 19,6% всех осложнений, а частота желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков (злокачественные желудочковые аритмии) составила 5,9% [106]. В то же время в нескольких исследованиях установлено, что частота аритмий у пациентов в критическом состоянии выше, чем у некритических пациентов.

Частота аритмий у пациентов в ОИТ составила 37%, из них 68% были новыми, аналогично результатам Bhatia et al. (43%)[87].

Несмотря на множество исследований, посвященных изучению сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с COVID-19, все еще остается множество вопросов без ответа, наиболее важным из которых является инструмент стратификации риска сортировки (ИСПС), который позволяет своевременно распознавать пациентов с высоким риском и своевременно проводить диагностику уровня риска. адекватное, адаптированное к пациенту и патофизиологически направленное лечение [6].

Цель исследования: изучить частоту встречаемости разных видов аритмий у больных перенесших COVID-19 и особенности клинического течения сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от нарушений функции сердца после перенесения COVID-19.

Задачи исследования:

- Выявить частоту встречаемости аритмий у больных после перенесенного COVID-19.
- Выявить факторы риска развития аритмий в контексте COVID-19.
- Изучить особенности клинического течения аритмий у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями после перенесенного COVID-19.
- Изучить влияние противовирусной терапии на возникновение или прогрессирование нарушения ритма сердца у больных перенесших COVID-19

Объектом исследования явилось 114 пациентов с диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС) с нарушениями ритма сердца после перенесенной коронавирусной инфекции, которые получали лечение в отделениях кардиореанимации, экстренной терапии №1 и 2 Самаркандского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (СФ РНЦЭМП) и Самаркандского регионального филиала Республиканского

специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (СРФ РСНПМЦК).

Предметом исследования является лабораторно-биохимические исследования по утвержденному стандарту, инструментальные методы исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование).

Научная новизна:

Комплексными целенаправленными исследованиями были изучены показатели лабораторных и инструментальных данных. Были впервые детально изучено влияние COVID-19 на клиническое течение аритмий. Была выявлена частота встречаемости аритмий в контексте COVID-19 среди больных госпитализированных в СФ РНЦЭМП и СРФ РНПМЦК

Практическая значимость:

Изучение структуры факторов риска, особенностей клинического течения и определение частоты встречаемости аритмий у больных после перенесенного COVID-19 позволит выделить приоритетные направления профилактики, прогнозирования и коррекции лечения пациентов данной группы.

Личный вклад автора. Автором выполнено набор пациентов, проведено их клиническое обследование и формирование базы данных. Проведена статистическая работа обработка данных и систематизация результатов, полученных в ходе исследования. По теме исследования были изучены необходимые литературы и по результатам исследования были опубликованы научные материалы (статьи и тезисы).

Реализация результатов. Результаты работы внедрены в лечебную практику СФ РНЦЭМП. Материалы исследований используются в учебном процессе при чтении лекций и проведении практических занятий.

Апробация работы. Основные положения работы доложены на международной научно-практической конференции “Инновационный

прогресс в исследованиях внутренней медицины” который состоялся 26 марта 2021 года в городе Самарканд, а также на 75- научно-практической конференции студентов, резидентов магистратуры, клинических ординаторов и молодых ученых с международным участием “Актуальные проблемы современной медицины”, которое состоялось 13-14 мая 2021 года в городе Самарканде, на Международной конференции «Роль инновационных технологий в медицинском образовательном процессе фундаментальных дисциплин и клинической медицины» Самарканд-2021.

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликовано – 16 работ, из них – 6 журнальных статей и 10 тезисов с докладами.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 103 страницах печатного текста (Microsoft Word), состоит из введения, 3 глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 178 источника. Текст иллюстрирован 6 таблицами, 17 рисунками. Работа выполнена на кафедре Внутренних болезней №2 с кардиологией СамМУ и в отделениях экстренной терапии №1, 2 и кардиореанимации СФ РНЦЭМП и Самаркандского регионального филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (СРФ РСНПМЦК).

Все лабораторные и инструментальные методы исследования проводились в СФ РНЦЭМП и СРФ РНПМЦК.

ГЛАВА I. РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ АРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Частота развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных с COVID-19

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), вызванного коронавирусом типа 2 (SARS-CoV-2), введя термин «коронавирусная болезнь 2019» (COVID-19). Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 резко повлияла на глобальное здравоохранение и по состоянию на 15 мая 2020 года привела к 4 248 389 миллионам подтвержденных случаев заболевания и 294 046 смертельным случаям во всем мире [1]. В этих условиях вся система здравоохранения столкнулась с серьезнейшими вызовами, повлекшими за собой необходимость экстренного реагирования, срочной мобилизации, структурной и институциональной перестройки в отрасли, перераспределения и выделения дополнительных ресурсов и многих других мер. Все это происходило и происходит на фоне явного недостатка доказанных научных сведений об особенностях течения эпидемического процесса, патогенезе, диагностике и лечении COVID–19, а также существенным образом осложняло возможность системы здравоохранения своевременно и эффективно реагировать на впервые возникшую в новейшей истории человечества эпидемическую ситуацию в связи с неизвестным ранее заболеванием (Мурашко М. А., 2020; Саймойлова А. В., 2020; Стародубов В. И., Кадыров Ф. Н., 2020 и др.).

Это заболевание имеет гетерогенное клиническое течение, варьирующее от бессимптомного носительства до летального исхода с полиорганной недостаточностью и широким разнообразием летальности от 0,7 до 67% [2,3,4]. Хотя дыхательные пути являются наиболее часто поражаемой системой органов при этом заболевании, другие органы, особенно сердце, также

поражаются, что отрицательно сказывается на исходе [5]. Кроме того, ранее существовавшие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) могут влиять на тяжесть и смертность этих пациентов. Несмотря на множество исследований, посвященных изучению сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с COVID-19, все еще остается множество вопросов без ответа, наиболее важным из которых является инструмент стратификации риска сортировки (ИСПС), который позволяет своевременно распознавать пациентов с высоким риском и своевременно проводить диагностику уровня риска. адекватное, адаптированное к пациенту и патофизиологически направленное лечение [6].

Острая сердечная травма с расчетной совокупной частотой 25,3% была наиболее частым сердечным осложнением COVID-19. Хотя совокупная оценочная частота аритмии была немного выше, чем частота острого повреждения сердца (26,1%), о ней сообщалось только в четырех исследованиях, а 95% доверительный интервал (ДИ) равнялся 2,5–51,5%. Примечательно, что наблюдалась значительная неоднородность в оценках недавно развившегося острого повреждения сердца и аритмии. Более того, в двух исследованиях с общим числом участников 367 пациентов оценивали вновь развившуюся сердечную недостаточность вследствие инфекции COVID-19, и суммарная частота была рассчитана на уровне 23,7%.

Среди сердечных проявлений в качестве начального проявления COVID-19 исследовали частоту болей в груди или стеснение в груди и сердцебиение. В общей сложности шесть исследований сообщали о боли в груди или стеснении в груди у пациентов с COVID-19. Наш объединённый частотный анализ показал, что это проявление наблюдалось как начальное проявление примерно у одной пятой пациентов. Кроме того, в двух других исследованиях сообщалось о учащённом сердцебиении в качестве начального проявления, предполагаемая объединённая частота которого равнялась 9,1%.

Развитие острой сердечной травмы увеличивало риск смертности почти в 20 раз. Пациенты с острым повреждением сердца имели гораздо более высокий риск госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОШ 13,5, 95% ДИ 3,61–50,52, $P < 0,001$). Исследования, включенные в анализ оценки влияния острой сердечной травмы на риск госпитализации в ОИТ, были однородными. Когда мы добавили одно исследование, сравнивающее частоту острого повреждения сердца у пациентов с тяжелой и нетяжелой формами, мы обнаружили, что развитие острого повреждения сердца увеличивает частоту более тяжелых проявлений заболевания более чем в шесть раз (ОШ 6,28, 95% ДИ 4,22). $-9,8, P < 0,001$).

Ранее существовавшие сердечно-сосудистые заболевания представляют значительный риск смертности. Вероятность летального исхода у пациентов с этими состояниями была почти в восемь раз выше (ОШ 7,87, 95% ДИ 2,17–28,57, $P = 0,002$). Исследования, сравнивающие ранее существовавшие сердечно-сосудистые заболевания у умерших и выживших пациентов, были умеренно гетерогенными [21,25]. Точно так же пациенты с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями примерно в четыре раза чаще попадали в ОРИТ или тяжелые группы (ОШ 3,9, 95% ДИ 2,74–5,56, $P < 0,001$). Пациенты с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями примерно в три раза чаще попадали в отделение интенсивной терапии (ОШ 3,33, 95% ДИ 1,81–6,11, $P < 0,001$) и в 4 раза выше вероятность развития тяжелых форм заболевания (ОШ 4,18, 95% ДИ 2,7–6,48, $P < 0,001$).

Аналогичным образом, пациенты с артериальной гипертензией примерно в три раза чаще попадали в ОИТ или тяжелые группы (ОШ 2,87, 95% ДИ 1,80–4,57, $P < 0,001$). Пациенты с артериальной гипертензией примерно в 3,8 раза чаще попадали в отделение интенсивной терапии (ОШ 3,79, 95% ДИ 2,50–5,74, $p < 0,001$) и в 2,5 раза чаще развивали тяжелые формы инфекции COVID-19 (ОШ 2,54, 95% ДИ 1,35, 4,80, $P < 0,001$) [34,45].

Шесть исследований с низкой гетерогенностью ($I^2 = 0\%$) сообщали о количестве пациентов с диабетом в умерших и выживших группах. Мы обнаружили, что пациенты с диабетом несколько чаще умирали от COVID-19 по сравнению с другими пациентами (ОШ 1,66, 95% ДИ 1,20–2,29, $P < 0,001$).

Точно так же пациенты с диабетом почти в три раза чаще попадали в ОРИТ или тяжелые группы (ОШ 2,75, 95% ДИ 1,70–4,46, $P < 0,001$). Вероятность госпитализации в ОИТ примерно в 3,38 раза выше (95% ДИ 1,21–9,49, $p = 0,02$) и в 2,29 раза выше вероятность развития тяжелых форм инфекции COVID-19 (95% ДИ 1,44, 3,65, $p < 0,001$).

В двух исследованиях оценивали разницу между уровнями СК-МВ в тяжелой и нетяжелой группе пациентов. Уровни СК-МВ были выше у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 (SMD = 0,36, 95% ДИ 0,12–0,6, $P < 0,001$). Когда мы добавили единственное исследование, в котором сравнивали уровни СК-МВ у пациентов в ОИТ и у пациентов, не находящихся в ОИТ, общее SMD составило 0,55 (95% ДИ 0,09–1,01, $P = 0,02$).

Учитывая кардио-печеночные и кардио-ренальные взаимодействия, мы также проанализировали общую частоту острого повреждения печени и острого повреждения почек в наших отдельных исследованиях [48, 49, 50, 51, 52]. В то время как об остром повреждении сердца сообщалось у 25,3% (95% ДИ 19,5–31,1%) пациентов, об остром повреждении печени сообщалось у 22,2% (95% ДИ 13,5–31,0%), а об остром повреждении почек сообщалось в 8,8% исследований. 95% ДИ 5,4–12,2%).

У пациентов с COVID-19 сообщалось о различных сердечно-сосудистых заболеваниях, включая острый миокардит (включая острый лимфоцитарный миокардит) [53], фульминантный миокардит [15, 24, 37, 54, 55, 56], острый инфаркт миокарда 2 типа [7], острый миоперикардит [46], острая легочная эмболия [57,58,59,60], тампонада сердца [46], кардиогенный шок [61,62], кардиомиопатия [63], сердечная недостаточность, перикардиальный выпот,

легочная гипертензия, обратная кардиомиопатия такоцубо [64] и дисфункция правого желудочка [62,65]. О левожелудочковой недостаточности чаще сообщалось у пациентов с COVID-19, чем о правожелудочковой дисфункции. Однако на сегодняшний день большинство случаев правожелудочковой недостаточности были вторичными по отношению к острой легочной эмболии [65, 66]. Тем не менее, Fried и его коллеги сообщили о миоперикардите у 64-летнего пациента, у которого развилась бивентрикулярная недостаточность и успешно лечили с помощью внутриаортальной баллонной контрпульсации (IABP) [62]. В педиатрической популяции был случай умеренного повышения уровня тропонина I у 55-дневного ребёнка с отличным исходом и выпиской из больницы [67]. Однако при COVID-19 сообщалось как о болезни Kawasaki, так и о шокоподобном синдроме Kawasaki. Джонс и др. сообщили о 6-месячной девочке с типичными симптомами болезни Kawasaki, у которой был положительный результат теста на COVID-19. Ее эхокардиограмма была нормальной [68]. Riphagen и ее коллеги сообщили о 8 пациентах с шоком в возрасте от 4 до 14 лет, у которых первоначально наблюдалась стойкая лихорадка, сыпь, воспаление конъюнктивы, периферические отеки и боль в конечностях. У всех, кроме одного, были выраженные желудочно-кишечные симптомы, и все, кроме одного, весили выше 75-го перцентиля. У всех был повышен уровень сердечных тропонинов и развился тепловой шок. Ни один из них не дал положительный результат на COVID-19. Однако 14-летний мальчик с весом 95 кг и ИМТ 33 кг/м², который перенес ЭКМО и умер от инфаркта мозга, был протестирован на посмертный положительный результат, а еще один случай был положительным на COVID-19 после выписки. Тест на антитела к COVID-19 был положительным у всех восьми пациентов. Их эхокардиографические данные включали дисфункцию левого и правого желудочка и увеличение яркости стенок коронарных артерий. Авторы предположили, что COVID-19 может вызывать «синдром гипервоспаления»,

который затрагивает несколько органов, имитируя синдром шока при болезни Кавасаки [69].

Точные механизмы поражения сердца у пациентов с COVID-19 не подтверждены. Однако предполагается, что поражение сердца может происходить посредством одного или нескольких предполагаемых механизмов [28,70,71]: прямой инвазии вируса, непрямого повреждения вследствие системного воспалительного синдрома и цитокинового шторма, нарушения регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повреждение сердца, вызванное гипоксией, повреждение микроциркуляторного русла сердца, стресс-индуцированную кардиомиопатию и повреждение сердца, вторичное по отношению к полиорганной недостаточности.

Время появления сердечных осложнений, ранняя или поздняя стадия, может служить подсказкой для диагностики предполагаемого механизма [72,73]. Динамические изменения на ЭКГ имеют первостепенное значение при COVID-19 и предполагают острое сердечное расстройство. Пациенты с COVID-19 подвержены риску аритмий и изменений на ЭКГ из-за самого заболевания или из-за лекарств, используемых для его профилактики или лечения, таких как хлорохин, гидроксихлорохин и азитромицин. Эти три препарата могут удлинять интервал QT и предрасполагать пациента к пируэтной тахикардии [74]. Тем не менее, на сегодняшний день у этих пациентов не было зарегистрировано ни одного случая torsades de pointes из-за удлинения интервала QTc, вторичного по отношению к приему этих препаратов.

Синусовая тахикардия является наиболее частым нарушением ритма у пациентов с COVID-19. Кроме того, у пациентов с COVID-19 сообщалось о множестве других нарушений ритма и электрокардиографических изменений, таких как наджелудочковая тахикардия [62, 63], желудочковая тахикардия, атриовентрикулярная блокада первой степени (АВБ), временная АВБ второй

степени, обратимая полная блокада сердца, генерализованная элевация сегмента ST, маскирующая инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), инфаркт миокарда 2 типа с подъемом сегмента ST треугольного типа, паттерн S1Q3T3, имитирующий острую легочную эмболию, неспецифические изменения ST и зубца T, диффузные зубцы U в присутствии QTc 0,45 мс и беспульсовая электрическая активность [63, 75].

По состоянию на 23 апреля 2020 года было проведено семь исследований, в которых сообщалось о патологиях сердца [61,64,76,77,78]. Двое из них также провели электронно-микроскопическое исследование [61,79]. Только в одном случае с фульминантным миокардитом и кардиогенным шоком вирус присутствовал в перичитах [61]. Не сообщалось об обструкции или тромбозе эпикардальных коронарных артерий. Выраженная инфильтрация T-лимфоцитами присутствовала только в одном случае, который представлял собой обратную кардиомиопатию Тако-тсубо [53].

Это исследование показало, что по сравнению с печенью и почками сердце было вторым наиболее часто поражаемым органом, пораженным COVID-19, после легких. Чуть более чем у четверти госпитализированных пациентов с COVID-19 развиваются сердечно-сосудистые заболевания и аритмии, что увеличивает смертность почти в 20 раз и потребность в госпитализации в 13,5 раза. Артериальная гипертензия присутствовала чуть менее чем у одной трети госпитализированных пациентов и приводила к увеличению смертности и потребности в госпитализации в ОИТ примерно в 2,5 и 4 раза соответственно. Однако эта ассоциация может быть частично связана с тем, что частота гипертензии увеличивается с возрастом [80]. Уже известно, что смертность выше у пожилых пациентов с COVID-19 [81]. Взаимосвязь между воспалением, окислительным стрессом и сосудистой

дисфункцией, известная как триада здоровья сосудов, считается общим механизмом между старением и гипертонией [82].

Это исследование показало, что ранее существовавшие и недавно развившиеся сердечно-сосудистые заболевания часто встречаются у пациентов с COVID-19 и связаны с повышенной тяжестью и смертностью у этих пациентов. Частота, клиническая картина, тяжесть и исход сердечно-сосудистых заболеваний у педиатрических пациентов с COVID-19 не только отличаются от показателей взрослого населения, но также различаются в педиатрическом возрастном диапазоне. Мы предложили инструмент стратификации риска сортировки пациентов с COVID-19 и ССЗ для своевременного выявления пациентов с высоким риском и своевременного назначения патофизиологического целенаправленного лечения. Этот инструмент необходимо проверить в будущих исследованиях.

Наконец, COVID-19 следует рассматривать как заболевание, которое может поражать несколько органов с помощью нескольких механизмов, каждый из которых может нуждаться в терапии, направленной на механизм повреждения, чтобы быть эффективным.

1.2. Особенности поражения возникновения и прогрессирования аритмий при COVID-19

Наиболее распространенными симптомами людей, инфицированных SARS-CoV-2, являются кашель, лихорадка и утомляемость, также существует множество бессимптомных инфекций. Наиболее частыми осложнениями при COVID-19 были острый респираторный дистресс-синдром (РДС), аритмия и шок, на долю которых приходилось от 25% до 35% всех осложнений [3,4,6]. Пожилые люди с сопутствующими заболеваниями, такими как гипертония, заболевания печени, почек и сердечно-сосудистые заболевания, имеют более высокие показатели смертности. Появляется все больше доказательств того,

что уровень смертности у пациентов с COVID-19 связан с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, и были предложены некоторые возможные механизмы.

Повышенный риск аритмии является важным аспектом повреждения сердца. В настоящее время во многих исследованиях сообщается о корреляции между COVID-19 и сердечно-сосудистой системой. В этом обзоре будут обобщены частота возникновения, потенциальный механизм и соответствующие меры лечения аритмии у пациентов с COVID-19, а также даны рекомендации по уменьшению риска и лечению аритмии в условиях эпидемии COVID-19[12,14,18].

В прошлом вирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS) также были коронавирусами. При пандемиях коронавируса, вызванных SARS-CoV и MERS, сообщалось об инфаркте миокарда, остром миокардите, сердечной недостаточности и других сердечных проявлениях [22,25]. Поэтому исследователи предположили, что эти осложнения также могут быть связаны с COVID-19. Фактически, несколько ретроспективных исследований подтвердили корреляцию между сердечно-сосудистыми факторами риска и прогнозом и смертностью от COVID-19. Одним из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с COVID-19 является сердечно-сосудистое заболевание, существовавшее до заражения [17].

В крупнейшем доступном всемирном исследовании [88,89], в котором приняли участие 4526 госпитализированных пациентов с COVID-19 по всему миру, у 18,27% пациентов развилась аритмия из-за COVID-19. У этих пациентов у 81,8% развились предсердные аритмии, у 20,7% — желудочковые аритмии, у подавляющего большинства — тахиаритмии и только у 22,6% — брадиаритмии. Результаты не сильно отличались от других малых и средних исследований в прошлом, где частота аритмии у пациентов с COVID-19

колеблется от 10% до 20%. В ретроспективном исследовании в провинции Хубэй, Китай, почти 7,3% людей сообщили о сердцебиении как о первом симптоме [90]. Исследование Zhao et al. показали, что повреждение миокарда является наиболее частым сердечно-сосудистым осложнением у пациентов с COVID-19 (21,2%), за ним следуют аритмия (15,3%), сердечная недостаточность (14,4%) и острый коронарный синдром (1,0%). В случаях летального исхода комбинированная частота аритмии, сердечной недостаточности и повреждения миокарда составила 47,8%, 40,3% и 61,7% соответственно. Анализ Sahranavard et al. 22 исследований с участием 4157 пациентов показал, что частота аритмий составила 10,11% [101]. В исследовании с участием 138 пациентов с COVID-19 аритмии составили 19,6% всех осложнений, а частота желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков (злокачественные желудочковые аритмии) составила 5,9% [106]. В то же время в нескольких исследованиях установлено, что частота аритмий у пациентов в критическом состоянии выше, чем у некритических пациентов. Частота аритмий у пациентов в ОИТ составила 37%, из них 68% были новыми, аналогично результатам Bhatia et al. (43%)[87].

Проявлений аритмии у пациентов с COVID-19 много. В большинстве исследований не фиксируются конкретные причины и виды таких аритмий, но постоянно появляются соответствующие записи и данные. Например, в ретроспективном когортном исследовании, включавшем 393 случая в США, у 7,1% пациентов была предсердная аритмия, в то время как в другом исследовании, включавшем 115 случаев, у 16,5% пациентов была предсердная аритмия. Серия случаев аритмии, вызванной инфекцией SARS-CoV-2, показала атриовентрикулярную блокаду высокой степени, новую фибрилляцию предсердий, полиморфную желудочковую тахикардию с длинной и короткой последовательностью, вызванную желудочковой экстрасистолией, и остановку сердца с электрической активностью без пульса.

Ретроспективное исследование 187 пациентов обнаружили, что смертность у пациентов с COVID-19 была связана с цереброваскулярными заболеваниями и повреждением миокарда, а у 5,9% этих пациентов была желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков.

Исследования показали, что наиболее распространенной тахиаритмией у пациентов с COVID-19 является фибрилляция предсердий, а наиболее распространенными брадиаритмиями являются тяжелая синусовая брадикардия и полная блокада сердца. В некоторой литературе сообщалось о тахиаритмиях, таких как трепетание предсердий, желудочковая тахикардия, мерцательная аритмия и наджелудочковая тахикардия. Многочисленные метаанализы и исследования показали, что частота фибрилляции предсердий у пациентов с COVID-19 составляла около 8–13% [21,24,32,67], особенно часто у пожилых и тяжелобольных пациентов. Это похоже на частоту фибрилляции предсердий у больных гриппом (12%), поэтому можно предположить, что фибрилляция предсердий не является специфической для пациентов с COVID-19 и, вероятно, является частым осложнением системного воспалительного ответа при вирусной инфекции.

Кроме того, вероятность суправентрикулярной тахиаритмии у тяжелых пациентов с COVID-19 была высокой, а фибрилляция предсердий может быть признаком критического заболевания, которое было наиболее распространенной аритмией в критических условиях сестринского ухода. Метаанализ [24,32,66], включающий 28 исследований, показал, что наиболее распространёнными аритмиями были суправентрикулярные аритмии (6,2%) и желудочковые аритмии (2,5%). В их исследовании также было отмечено, что пациенты с COVID-19 были склонны к проявлению особенностей ЭКГ, таких как удлинение интервала QTc (12,3%) и отклонение сегмента ST (8,7%), но прогностическое значение этих особенностей неясно. Этот результат исследования подобен ретроспективному исследованию, в котором

подсчитывались данные пациентов с COVID-19 с сопутствующими аритмиями во всем мире, в котором отмечалось, что 81,8% из тех, у кого развились аритмии, имеют предсердные аритмии, включая мерцательную аритмию, трепетание предсердий и наджелудочковую тахикардию [18,24,56].

Между тем, хотя тахиаритмии являются наиболее распространенными, у 22,6% пациентов все же могут развиваться брадиаритмии, такие как брадикардия и атриовентрикулярная блокада [65]. В исследовании Lao et al., частота впервые возникшей атриовентрикулярной блокады у пациентов с COVID-19 составила 5,5%, большинство из которых были доброкачественными.

Однако исследование Qingxing Chen et al. пришли к выводу, что желудочковая тахикардия и атриовентрикулярная блокада встречаются редко и чаще всего наблюдаются на конечной стадии заболевания у пациентов в критическом состоянии, и предположили, что эти типы аритмий могут служить признаком прогрессирования заболевания. Например, у мужчины с симптомами COVID-19 была обнаружена атриовентрикулярная блокада в соотношении 2:1, и впоследствии было подтверждено, что он инфицирован. В некоторой литературе также сообщалось о брадикардии. Один случай транзиторной атриовентрикулярной блокады считается вызванным субклиническим миокардитом, в то время как в другом случае с транзиторной полной сердечной блокадой также развился транзиторный S1Q3T3, предполагая, что его аритмия могла быть вызвана транзиторной легочной гипертензией, вызванной острым респираторным дистресс-синдромом [28,30,41].

Множественные триггерные факторы и потенциальные механизмы повышают риск аритмий у пациентов с COVID-19. У пациентов с COVID-19 с предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями вирусная инфекция увеличивает метаболические потребности и делает хронические сердечно-сосудистые заболевания нестабильными [32,44,55], тем самым

непосредственно вызывая повреждение миокарда или воспалительную реакцию и более высокий риск аритмий или других повреждений сердца. Текущие исследования показали, что пациенты с COVID-19, не имеющие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, также имеют аритмии и другие повреждения сердца.

Таким образом, текущие исследования показали, что возникновение аритмий у пациентов с COVID-19 может быть связано с изменениями экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2, миокардитом, цитокиновым штормом, гипоксемией, напряжением миокарда, нарушениями электролитного баланса, дисбалансом внутрисосудистого объема, взаимодействием с лекарственными средствами и стрессовая реакция, вызванная вирусной инфекцией.

Точный патофизиологический механизм аритмий, вызванных SARS-CoV-2, не совсем ясен, но существующие данные показывают, что SARS-CoV-2 может проникать в сердце и непосредственно вызывать повреждение сердца и аритмии. Этот эффект в основном достигается за счет взаимодействия ангиотензина 2 (ACE2), ингибитора/блокатора рецепторов ACE2 и COVID-19.

Ангиотензин I превращается в ангиотензин II через фермент ангиотензин (АПФ), который может ингибироваться ингибиторами АПФ. Ангиотензин I и ангиотензин II могут быть преобразованы в ангиотензин 1–9 и ангиотензин 1–7 с помощью АПФ2 соответственно. Они могут препятствовать активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), защищать органы от повреждений и оказывать противовоспалительное действие, особенно у людей с артериальной гипертензией, диабетом или сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Ангиотензин II играет воспалительную роль через рецептор ангиотензина типа 1 (AT1), и их комбинация может способствовать деградации ACE2. Блокаторы рецепторов AT1 (ARB) могут ингибировать это связывание, чтобы предотвратить деградацию ACE2. Длительное применение

БРА может преобразовывать ангиотензин II в ангиотензин 1–7, повышать экспрессию АПФ2 и способствовать противовоспалительному действию [62,67.70].

Фермент ангиотензин 2 сильно экспрессируется в тканях легких (в основном альвеолярных клетках II типа) и сердца и является рецептором SARS-CoV-2, вторгающегося в клетки-хозяева. SARS-CoV-2 реплицируется и размножается в клетках и подавляет экспрессию ACE2, который оказывает прямое влияние на миокард. В то же время вирус в клетках также ингибирует образование стрессовых гранул через свои дополнительные белки, способствует его репликации и вызывает повреждение клеток. Это может быть одной из причин неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19.

Предыдущие сердечно-сосудистые заболевания влияют на уровни ACE2 через патофизиологию, связанную с РААС, и ингибиторы РААС, что не только увеличивает степень проникновения COVID-19 в легкие и сердце, но также оказывает прямое влияние на сердечно-сосудистые заболевания, приводя к повреждению сердца. В то же время это также связано с плохим прогнозом и более высоким риском смерти у пациентов с COVID-19 [71,74]. Высокий уровень ангиотензина II в системе кровообращения может привести к воспалению, сужению сосудов, повреждению миокарда и тромбозу [101].

Таким образом, ACE2 имеет двойное действие. С одной стороны, из-за высокой экспрессии ACE2 в альвеолярных клетках и может защищать функцию легких, длительное применение ингибиторов РААС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями может привести к повышению активности ACE2, что полезно для пациентов с COVID-19. С другой стороны, ACE2 может инициировать инфекцию SARS-CoV-2, а затем приводить к снижению регуляции ACE2 и токсичности избыточного накопления ангиотензина II, что постепенно приводит к ОРДС и молниеносному миокардиту. Эти два эффекта антагонистичны друг другу. Ингибирование

РААС приводит к усилению АПФ2, что делает пациентов восприимчивыми к COVID-19, но в то же время ослабляет подавление АПФ2, вызванное вирусной инфекцией, и снижает токсичность, тем самым уменьшая сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с COVID-19. В настоящее время потенциальные преимущества и недостатки ингибиторов АПФ/БРА все еще остаются спорными [82,93].

1.3. Актуальные вопросы лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и COVID-19

Для пациентов с COVID-19 с симптомами аритмии следует использовать эхокардиографию для оценки функции миокарда и выявления аномального локального сокращения стенки, острого заболевания клапанов и неинвазивной гемодинамики [136].

Для пациентов с COVID-19, у которых диагностирована аритмия, недостаточно клинических исследований, чтобы определить лечение. Следовательно, его следует лечить в соответствии со стандартными рекомендациями, которые в целом аналогичны лечению аритмий, вызванных инфекцией или транзиторным нарушением обмена веществ. Основное внимание уделяется временному ритму, лекарственному взаимодействию, уменьшению воздействия и усилению личной защиты. Учитывая возможность гемодинамической нестабильности и тромбоэмболии, в лечение включают антиаритмические препараты, электрокардиоверсию и антикоагулянты. Удлиненное протромбиновое время также является одной из наиболее распространенных особенностей пациентов с COVID-19, поэтому при использовании антикоагулянтов требуется большая осторожность [137]. Кортикостероиды также необходимо учитывать для уменьшения возможных воспалительных реакций у пациентов с COVID-19 [138]. В то же время

необходимо проводить оценку риска и пользы, откладывать неэкстренные процедуры и проводить электрофизиологические исследования у пациентов с рефрактерной и опасной для жизни аритмией [88].

Взаимодействие некоторых препаратов может легко привести к брадикардии у пациентов с COVID-19, например, к брадикардии, вызванной синусовой брадикардией или атриовентрикулярной блокадой. Изопротеренол и атропин могут быть рассмотрены в первую очередь у пациентов со стойкой брадикардией [139]. Универсальная кардиостимуляторная терапия должна проводиться при всех клинически значимых хронических тахиаритмиях, независимо от способа заражения вирусом [140]. В то же время, учитывая транзиторные аритмии, вызванные вирусной инфекцией, а также возможную бактериальную перекрывающуюся инфекцию, предпочтительнее имплантировать временный кардиостимулятор. После выздоровления от COVID-19 следует повторно оценить сердечную функцию пациентов, и по результатам оценки следует рассмотреть возможность установки постоянных кардиостимуляторов.

Для пациентов с предсердными тахиаритмиями, такими как наджелудочковая тахикардия, фибрилляция или трепетание предсердий, очень важно выявление ее вторичных причин. Гипоксия, нарушения электролитного баланса, лекарственные взаимодействия и т. д., упомянутые выше, могут привести к этому виду аритмии. Поэтому необходимо найти триггер и вовремя его исправить, дополнив общепринятыми методами лечения тахиаритмии. Внутривенное введение аденозина можно рассмотреть у пациентов с суправентрикулярной тахикардией, а если это трудно исправить, можно рассмотреть электрокардиоверсию. Для пациентов, получающих лечение блокаторами β -рецепторов (БББ) или блокаторами кальциевых каналов (БКК), с одной стороны, необходимо учитывать наличие противопоказаний с другой стороны. Для пациентов с мерцательной аритмией необходимо определить,

является ли это рецидивирующей мерцательной аритмией или впервые возникшей мерцательной аритмией. Если это пациент с рецидивирующей мерцательной аритмией, необходимо учитывать, что антиаритмические препараты, такие как ассоталол, могут взаимодействовать с противовирусными препаратами и давать BBS или ССBS такие препараты для контроля сердечного ритма для лечения. Точно так же стратегии контроля частоты сердечных сокращений можно использовать у пациентов с недавно возникшей фибрилляцией или трепетанием предсердий со стабильным ритмом. Однако если вовремя не устранить причину аритмии, высок риск рецидива, поэтому для минимизации риска необходимо своевременное и целенаправленное лечение [139, 141]. Кроме того, следует подчеркнуть, что имеется много данных, свидетельствующих о том, что инфекция SARS-CoV-2 может повышать риск тромбообразования, поэтому у таких пациентов необходимо оценивать риск тромбоэмболии во время и после выздоровления от инфекции и улучшать антикоагулянтную терапию стратегии [142].

Как и у пациентов с предсердной тахиаритмией, лечение пациентов с желудочковой аритмией также направлено на выявление и коррекцию возможных вторичных причин, таких как гипоксемия, нарушения электролитного баланса и лекарственные взаимодействия.

Для пациентов с COVID-19 с поражением каналов или синдромом наследственной аритмии особое внимание следует уделять их сердечно-сосудистым заболеваниям. Пациенты с COVID-19 имеют высокий риск удлинения интервала QT. У пациентов с синдромом удлиненного интервала QT (LQTS) необходимо контролировать интервал QT и ритм. Поскольку повышенное высвобождение катехоламинов может привести к аритмиям, введение катехоламинов должно быть более осторожным у пациентов в критическом состоянии с желудочковой аритмией, связанной с адреналином [93].

Учитывая высокую госпитализацию и смертность пациентов в отделении интенсивной терапии с COVID-19, осложненным сердечно-сосудистыми заболеваниями, следует уделять особое внимание аритмиям у этих пациентов с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями во время лечения COVID-19, а также следует удлинять интервал QTc. строго обнаруживаться [143]. Кроме того, хотя пациенты с COVID-19 в сочетании с фибрилляцией предсердий имеют более высокий риск неблагоприятных исходов, чем пациенты без фибрилляции предсердий, тогда как пациенты с фибрилляцией предсердий, длительно принимающие антикоагулянты до заражения SARS-CoV-2, имеют более низкий риск смерти. Поэтому знание предшествующего лечения сердечно-сосудистых заболеваний пациента также является оправданным [144].

Для пациентов с общим COVID-19 следует избегать эхокардиографии и определения тропонина в качестве рутинных обследований пациентов с COVID-19, но следует тщательно выявлять другие сердечные биомаркёры, такие как NT-proBNP и электрокардиограмма, для своевременного вмешательства. Как только появляются соответствующие клинические признаки, эхокардиография и исследование тропонина используются для помощи в диагностике, лечении и прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний [145].

Медицинские работники, которым часто приходится находиться в тесном контакте с больными COVID-19, должны принимать строгие профилактические меры и эффективно использовать средства индивидуальной защиты, чтобы не заразиться. Больницам необходимо оптимизировать процесс сортировки, чтобы уменьшить поток пациентов с COVID-19. Также важно свести к минимуму риск заражения SARS-CoV-2 с помощью стратифицированного вмешательства и телемедицины.

Хотя текущие исследования показали, что COVID-19 может вызывать аритмии из-за изменений экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2, миокардита, цитокиновых бурь, гипоксемии, перенапряжения миокарда, нарушений электролитного баланса, дисбаланса внутрисосудистого объема, взаимодействия с лекарственными средствами и стрессовой реакции, вызванной вирусной инфекцией, он невозможно наблюдать за пациентами с аритмией из-за продолжительности пандемии менее трех лет.

ЭКГ сильно коррелирует с тяжестью инфекции SARS-CoV-2. Что касается краткосрочного прогноза, одно исследование показало, что повреждение сердца, оцениваемое по тропонину, было связано с краткосрочной смертностью [41, 146]. Напротив, стандартная ЭКГ, полученная при поступлении в больницу, может предсказать состояние стационарных пациентов с неблагоприятным краткосрочным прогнозом, выявляя острые изменения и хронические нарушения [147,148]. Непрерывная ЭКГ во время госпитализации может обеспечить лучшую стратификацию прогноза пациента [149].

Нет четких доказательств долгосрочных прогностических последствий. Однако воспаление, нарушение иммунной системы и повреждение миокарда, вызванное атакой вируса, могут привести к необратимому повреждению сердечно-сосудистой системы [41, 62, 78]. В будущем эти травмы увеличат вероятность сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, а также могут усугубить исходное сердечно-сосудистое заболевание пациентов [42]. Поэтому, хотя четких данных нет, нетрудно предсказать, что долгосрочный прогноз пациентов будет неблагоприятным, что также говорит о том, что, обращая внимание на потенциальный механизм COVID-19, осложненного аритмией, мы должны также исследовать и изучать возможные прогностические исходы и в дальнейшем хорошо выполнять работу по профилактике и управлению во время эпидемической ситуации.

1.4. Проаритмический потенциал препаратов, используемых для лечения болезни COVID-19

Ингибиторы протеазы, которые ингибируют синтез вирусного белка, использовались для лечения пациентов с COVID-19. Было показано, что путем ингибирования 3-химотрипсиноподобной протеазы комбинация лопинавира и ритонавира проявляет активность *in vitro* против новых коронавирусов. Вопреки первоначальным ожиданиям, недавнее рандомизированное контролируемое исследование по применению лопинавира/ритонавира не показало положительного влияния на выживаемость.

Применение ингибиторов протеазы ассоциировалось с удлинением интервала QTc [126]. Однако у пациентов с ВИЧ, получавших ингибиторы протеазы, удлинение интервала QTc не было связано с приемом наркотиков, а было связано с продолжительностью ВИЧ-инфекции и наличием известных факторов, приводящих к удлинению интервала QT. Кроме того, у пациентов с тяжелой формой COVID комбинация лопинавир-ритонавир не вызывала удлинения интервала QT или серьезных аритмических событий [121].

Исследования на клетках HEK293 и сердечных миоцитах показали, что саквинавир, лопинавир, ритонавир и нелфинавир обладают ингибирующим действием на I_{Kr}. Атазанавир ингибирует каналы hERG и токи I_{Kr}, вероятно, путем связывания с доменом канала S6 (остатки Y652 и F656). Кроме того, при более длительном воздействии атазанавир препятствует гликозилированию каналов, уменьшает количество полностью гликозилированного мембранного hERG. Такое двойное действие, ингибирование каналов и уменьшенное количество зрелых каналов в мембране могут объяснить мощное ингибирующее действие атазанавира на ток I_{Kr}. Кроме того, ингибиторы протеаз могут повышать уровни активных форм кислорода (АФК), которые могут оказывать ингибирующее и стимулирующее действие на некоторые

ионные каналы и переносчики. В сердечных миоцитах ингибиторы протеазы индуцируют деполяризующие потоки хлоридов наружу из - за увеличения митохондриальных АФК, которые могут играть проаритмическую роль[99,112].

Таким образом, все больше данных свидетельствует о том, что ингибиторы протеазы могут ингибировать канал hERG, приводя к удлинению интервала QT и повышая риск развития TdP у пациентов. Мониторинг интервала QT рекомендуется у пациентов с COVID-19, получающих ингибиторы протеазы, особенно в сочетании с азитромицином или с любыми препаратами, удлиняющими интервал QT.

Ингибиторы РНК-полимеразы Ремдесивир и фавипиравир ингибируют вирусную РНК-полимеразу, препятствующую синтезу РНК. Оба препарата являются противовирусными препаратами широкого спектра действия. Ремдесивир является аналогом нуклеотида аденозина, ингибитором RdRp, и Фавипиравир, аналогом нуклеотида гуанозина, ингибитором RdRp. В частности, ремдесивир используется для лечения COVID-19. Исследования *in vitro* показали, что ремдесивир является мощным ингибитором коронавирусов. Ремдесивир ингибирует SARS-CoV-2 со значениями EC 50 и EC 90 0,77 мкМ и 1,76 мкМ соответственно. Концентрации в 5-10 раз выше, чем у ремдесивира EC 90 для COVID-19 достигаются во время начальной инфузии 200 мг внутривенно в течение 30 минут.

Сообщений об удлинении интервала QT или сердечной аритмии при применении ремдесивира и фавипиравира не было обнаружено. Исследование QTc у взрослых японцев не выявило эффектов фавипиравира. Сообщалось о двух случаях удлинения интервала QTc: один во время терапии фавипиравиром у одного пациента, инфицированного Эболавирусом, и еще один у одного пациента, инфицированного COVID-19, во время терапии ремдесивиром; однако этот пациент также лечился азитромицином. Таким

образом, мы не нашли никаких исследований, кроме этих двух случаев, чтобы предположить, что ингибиторы РНК-полимеразы удлиняют интервал QTc или что эти препараты влияют на ионные каналы сердца. Необходимы специальные исследования потенциального влияния ремдесивира и фавипиравира на интервал QT.

Хлорохин (CQ) и гидроксихлорохин (ОНСQ) использовались для лечения инфекции COVID-19. ОНСQ и CQ ингибируют синтез сиаловых кислот, влияя на гликозилирование белков и нарушая прикрепление и проникновение SARS-CoV-2 в клетки. Первоначально эти препараты широко использовались; однако последние данные свидетельствуют о том, что CQ и ОНСQ заразны для пациентов, госпитализированных с COVID-19. FDA США отозвало разрешение на экстренное использование для лечения госпитализированных пациентов с COVID-19. Попадание SARS-CoV-2 в эпителиальные клетки легких, по-видимому, не требует процессинга с низким рН в эндосомах, что может объяснять низкую эффективность CQ и ОНСQ против болезни COVID-19 в клинических испытаниях.

Сердечно-сосудистые нежелательные явления, о которых сообщалось при использовании CQ и ОНСQ, включают удлинение интервала QT, гипотензию и желудочковую тахикардию. У пациентов, перенесших передозировку, может развиться сердечно-сосудистый коллапс, остановка сердца и гипокалиемия. Сердечно-сосудистые побочные эффекты, возникающие менее чем в 0,1% случаев, включают гипотензию, кардиомиопатию, инверсию зубца Т или депрессию с расширением комплекса QRS[114].

Воздействие CQ и ОНСQ на сердечные ионные каналы может объяснить сообщаемые побочные эффекты со стороны сердца. CQ ингибирует токи IK1 и канала hERG. В более высоких и токсичных концентрациях CQ также может блокировать натриевые и кальциевые каналы. В отличие от большинства

блокаторов hERG и блокаторов ионных каналов, которые блокируют токи, действующие в трансмембранном участке, CQ ингибирует калиевый канал, действующий на цитоплазматической стороне. CQ связывается с кислотными остатками (Glu224, Glu299, Asp255, Asp259 и Phe 254), расположенными на цитоплазматической стороне поры канала. Таким образом, удлинение QTc, о которых сообщалось при применении этих препаратов, вероятно, является результатом ингибирования токов калия. Ингибирование hERG не ограничивается CQ и ОНСQ, поскольку оно наблюдается при применении большинства противомаларийных препаратов[115,121].

Сообщалось, что азитромицин, как и другие макролидные антибиотики, индуцирует удлинение интервала QTc и увеличивает риск желудочковых аритмий из-за ингибирования канала hERG и тока I_{Kr}. Кроме того, азитромицин увеличивает дисперсию реполяризации, благоприятствуя развитию TdP.

Сообщения о нежелательных явлениях с 2004 по 2011 г. выявили в общей сложности 203 явления, удлинение интервала QT-TdP (63 случая) и желудочковую тахикардию или ВСС (140 случаев), что, вероятно, привело к 65 смертельным исходам, связанным с лечением азитромицином. Удлинение интервала QRS и полная блокада сердца также были отмечены как нежелательные явления. Ретроспективные наблюдательные исследования показали, что применение азитромицина, моксифлоксацина и левофлоксацина было связано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий, включая желудочковые аритмии. Однако в коллекции из 12 сообщений о возможном вызванном азитромицином/ассоциированном удлинении интервала QTc и TdP не было выявлено связи между продолжительностью QTc и применяемой дозой азитромицина. Более того, причинно-следственная связь не была доказана, поскольку у всех пациентов были дополнительные факторы риска удлинения интервала QTc. В ретроспективном исследовании у молодых людей

сообщалось о повышенном риске сердечно-сосудистых смертей, связанных с применением азитромицина; однако дизайн исследования не позволял определить, были ли события вызваны азитромицином, сопутствующими заболеваниями, связанными с его применением, или комбинацией обоих факторов[72,88,102].

Таким образом, повышенный риск сердечно-сосудистых событий и смертности, зарегистрированный при использовании азитромицина, выше у пациентов с множественными ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушениями электролитного баланса и сложными схемами лечения. Следовательно, ожидается более высокий риск при использовании азитромицина у пациентов с COVID-19. Эти пациенты, которым требуется тщательный мониторинг ЭКГ, в основном при наличии сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, электролитных нарушений, а также у пациентов, получающих лечение препаратами с удлиненным интервалом QT против COVID-19, такими как CQ, ОНСQ, ингибиторами протеазы, такими как лопинавир/ритонавир, ИТК и ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТКИ).

Комбинация ОНСQ, азитромицина и ингибиторов протеазы
Следует избегать комбинации препаратов с удлиненным интервалом QT, поскольку она связана с повышенным риском запуска TdP. В рандомизированном исследовании у субъектов, получавших ОНСQ (1000 мг/сут), добавление азитромицина удлиняло интервал QTс дозозависимым образом с 10 до 14 миллисекунд. Сообщения об удлинении интервала QT и желудочковой тахикардии, включая TdP, чаще встречались при монотерапии азитромицином, чем при монотерапии ОНСQ, и увеличивались при комбинированном лечении. Известно, что необходимость наблюдения за пациентом предотвращает TdP. В ретроспективном исследовании пациентов с COVID-19 Джейн и соавторы сообщили, что тщательный мониторинг

интервала QT и связанных с ним факторов риска предотвращал развитие аритмических событий. Авторы проанализировали более 2000 ЭКГ от 524 пациентов, большинство из которых перенесли инфекцию COVID-19. Пациентов, у которых развился удлинённый интервал QT, лечили электролитной коррекцией и отменой несущественных препаратов для удлинения интервала QT.

У пациентов с COVID-19 использование ОНСQ в сочетании с атазанавиром или азитромицином потребовало превентивного прекращения приема ОНСQ почти у одной трети пациентов. Ни у одного из их пациентов не развился TdP. Однако тяжелое удлинение интервала QT ($QT_c > 500$ мс) наблюдалось у 11% пациентов, получавших ОНСQ и у 9% 52 пациентов, получавших препараты азитромицина. О прекращении лечения сообщалось у 3,5% пациентов, при этом ни TdP, ни летальных исходов от аритмий не наблюдалось.

Таким образом, исследования на пациентах без COVID-19 и COVID-19 подтверждают, что и ОН-QC, и ингибиторы протеазы, и азитромицин удлиняют интервал QT и что их комбинация приводит к большему удлинению QT, что связано с повышенным риском развития TdP. Рекомендуется тщательное наблюдение за такими пациентами, прекращение приема второстепенных препаратов и коррекция электролитных нарушений, что успешно предотвращает развитие тяжелых желудочковых аритмий.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

На базе Самаркандского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (СФ РНЦЭМП) и Самаркандского регионального филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (СРФ РЦНПМЦК) с 2020 по

2022 гг. было обследовано 114 пациентов перенесшие COVID-19 с диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС) осложненной различными нарушениями ритма сердца. Сопоставимую группы составили 80 больных с нарушением ритма не имевших в анамнезе новую коронаровирусную инфекцию. Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на включение в исследование.

Средний возраст пациентов с ИБС составил $52,43 \pm 10,74$ года. В исследование были включены 76 (66,7%) мужчин и 38 (33,3%) женщин с аритмиями, перенесшие COVID-19, а также 48 (60%) мужчин и 32 (40%) женщин с различными нарушениями ритма сердца, без перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе (Рисунок 1).



Рисунок. 2.1. Распределение больных в зависимости от пола

В зависимости от встречаемости аритмий у больных с ИБС перенесших COVID-19 были выявлены следующие данные: фибрилляцией предсердий была отмечена у 29 больных, у 14 больных трепетание предсердий, у 22 больных тахикардия, у 28 больных различные виды блокады и у 21 больных были экстрасистолы.

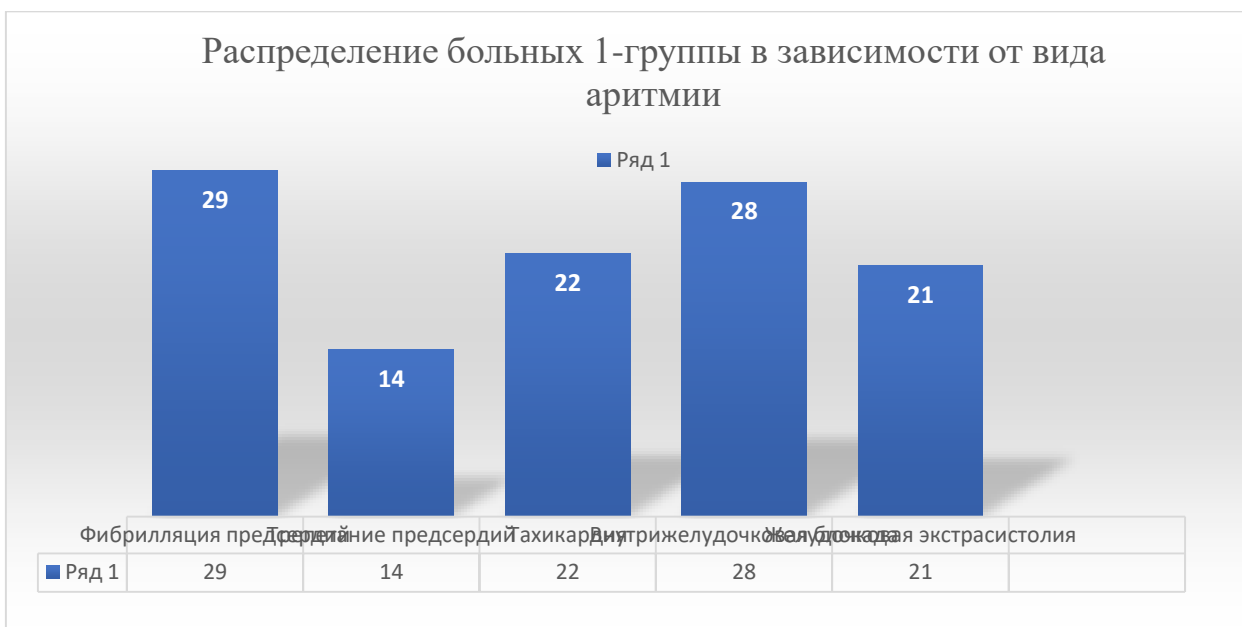


Рисунок. 2.2. Распределение больных первой группы в зависимости от вида нарушения ритма.

Среди больных с ИБС осложненной аритмиями без перенесенного COVID-19 в анамнезе были выявлены следующие данные: фибрилляцией предсердий была отмечена у 21 больных, у 7 больных трепетание предсердий, у 18 больных тахикардия, у 18 больных различные виды блокады и у 21 больных были экстрасистолии.

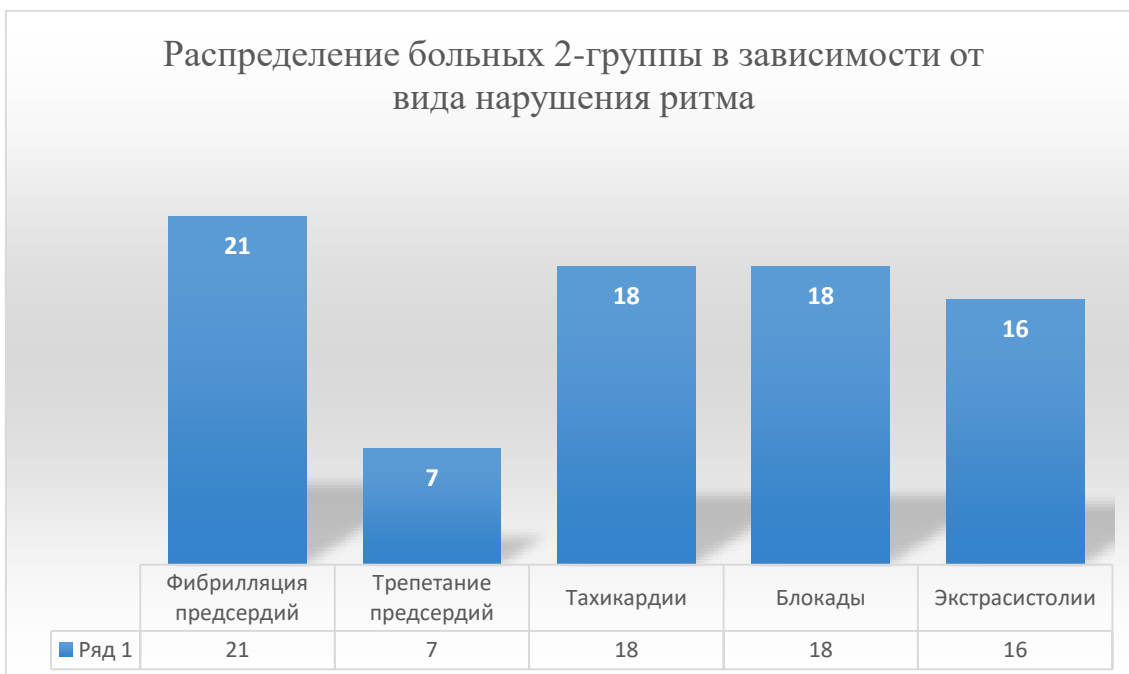


Рисунок. 2.3. Распределение больных второй группы в зависимости от вида нарушения ритма.

При постановке диагноза использовалась классификация ИБС принятая на IV съезде кардиологов Республики Узбекистан (2000г), а также в соответствии с рекомендациями ESH/ESC (2019) и РКО/ВОЗ (2017).

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины старше 18 лет;
- для первой группы было необходимо наличие различных нарушений сердечного ритма, с перенесенной коронавирусной инфекцией в анамнезе;
- для второй группы критерием включения были наличие аритмии без перенесенного COVID-19 в анамнезе.

Критерии не включения в исследование:

- Отказ пациента от участия в исследовании;
- Беременность, ранний послеродовой период и период лактации;
- Тяжёлое и нестабильное состояние пациента, затрудняющее проведение анкетирования (по этическим соображениям);
- Острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака;
- Острый или хронический психоз в анамнезе;
- Тяжелые и декомпенсированные заболевания других органов и систем, туберкулез любой локализации в активной стадии;
- Жизнеугрожающие нарушения ритма (эпизод клинической смерти, фибрилляция желудочков в анамнезе);
- Операция на сердце давностью менее 2 месяцев (в том числе баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий и радиочастотная абляция РЧА).

- Верифицированные заболевания и состояния, которые могут сопровождаться аритмиями:
- Инфаркт миокарда или острый коронарный синдром давностью менее 6 месяцев;
- Врожденные пороки сердца (за исключением дефекта межпредсердной перегородки без гемодинамически значимого сброса крови, двустворчатого аортального клапана, пролапса митрального клапана и других пороков, скорригированных в детстве);
- Инфекционный эндокардит давностью менее 6 месяцев;
- Тиреотоксическое сердце;
- Состояние после химиотерапии препаратами антрациклинового ряда;

За всеми пациентами на протяжении всего исследования закреплялось право добровольно выйти из исследования по собственному желанию, уведомив об этом исследователя в письменной или устной форме.

При проведении исследования особое внимание уделялось клиническому обследованию пациентов, которое в свою очередь вючало в себя сбор жалоб, анамнеза, а также физикальное обследование.

§2.2. Специальные методы обследования больных

2.2.1. Общеклинические обследования

Клиническое обследование всех пациентов, вошедших в исследование, включало:

1. Сбор жалоб и анамнеза. Особое внимание уделялось данным, отражающим давность заболевания, связь развития с перенесенной инфекцией. Для пациентов аритмической группы оценивалось количество ААП, эффективность их приема и наличие противопоказаний к их назначению.

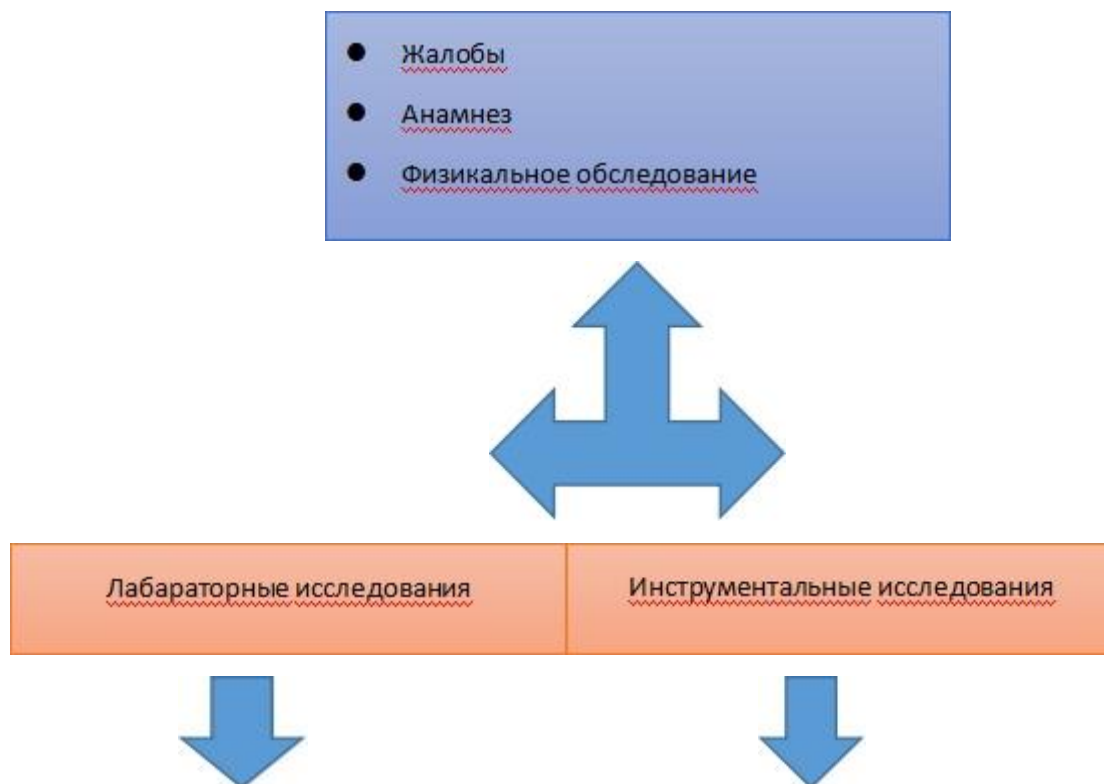
2. Внешний осмотр, пальпация, аускультация, определение антропометрических показателей и индекса массы тела для оценки степени ожирения согласно классификации ВОЗ.

2.2.2. Лабораторные исследования

Стандартные лабораторные исследования были выполнены на базе лабораторий Самаркандского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (СФ РНЦЭМП) и Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического центра кардиологии (СФ РСНПЦК).

Забор крови проводили из локтевой вены натощак на менее чем через 12 часов после приема пищи. Первые 24-48 часов всем больным проводили лабораторные исследования, такие как общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические исследования крови, в т.ч. глюкоза, липидный профиль, печеночный профиль, почечный профиль. А также лабораторные исследования включали взятие мазка на ПЦР, и взятие венозной крови на наличие антител против COVID-19.

Дизайн исследования



<p>Общий анализ крови</p> <p>Общий анализ мочи</p> <p>Биохимические исследования</p> <p>ПЦР, антитела COVID-19</p>	<p>ЭКГ</p> <p>ЭхоКГ</p>
--	-------------------------

2.2.3. Инструментальные исследования

Инструментальные исследования проводились на базе отделений функциональной диагностики, лучевой диагностики и рентгенодиагностического отделения ангиографии Самаркандского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (СФРНЦЭМП) и Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического центра кардиологии (СФ РСНПЦК).

1. Регистрация ЭКГ в 12 отведениях на аппарате Fukuda FX-7102 (Китай). Анализировали следующие данные ЭКГ: наличие патологического зубца Q, регресса зубца R в отведениях V1- V4, элевации или депрессии сегмента ST, изменения зубца T, нарушении ритма и проводимости, полной блокады левой ножки пучка Гиса.

2. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с возможностью записи ЭКГ по 2 отведениям (General Electric, Schiller, ДМС Передовые технологии). Оценивались средняя, минимальная и максимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) в дневное и ночное время, число НЖЭ, ЖЭ, наличие эпизодов пароксизмальных нарушений ритма, в том числе и продолжительность ФП.

3. ЭхоКГ проводилось на аппарате Mindray в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии в М- и В-режимах. В М- режиме измерения проводились через парастеральный доступ

по оси ЛЖ в соответствии с рекомендациями Penn Convention Method. Изучили следующие параметры внутрисердечной гемодинамики: КДР и КСР ЛЖ, ТМЖП и ТЗСЛЖ в диастолу. КДО и КСО рассчитывались по формуле Teichholtz L. E. И соавт.:

$$V = D^3 \times 7 / (2,4 + D),$$

где V – объём (КДО или КСО) ЛЖ,

D – размер ЛЖ (конечно-диастолический или конечно-систолический).

ФВ ЛЖ оценивали по формуле:

$$\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО} \times 100\%,$$

где ФВ – фракция выброса, %;

КДО – конечно-диастолические объёмы левого желудочка, мл;

КСО – конечно-систолические объёмы левого желудочка, мл [.....].

Измерялись размеры корня Ао (в мм) и полостей сердца – ЛП (в мм). ММЛЖ (в гр.) рассчитывалась по формуле Devereux R. V. et. al.:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6 \text{ (в граммах)},$$

где ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, гр;

КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, см;

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, см;

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, см.

Также констатировались наличие участков дискинезии и акинезии, гипертрофии миокарда, уплотнения МЖП, дисфункцию папиллярных мышц, пролабирование митрального клапана, наличие дополнительных хорд, тромбов в полости ЛЖ. Наличие ГЛЖ диагностировали при $\text{ММЛЖ} > 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин и $> 95 \text{ г/м}^2$ для женщин [.....].

Эхо-КГ выполнялась на аппарате Vivid 7 Dimension фирмы General Electric Healthcare (США) с электронным датчиком частотой 5,0 МГц в М-режиме, двумерном и доплеровском режимах в стандартных позициях по общепринятой методике (Feigenbaum H., 1986). Определяли КДР ЛЖ (см),

конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ (мл), переднезадний размер правого желудочка (ПЖ) (см), объем левого предсердия (ЛП) (мл) и правого предсердия (ПП) (мл), диастолическую функцию ЛЖ по соотношению пиков Е к А, систолическую функцию ЛЖ: ФВ ЛЖ (%) по Simpson, наличие гипокинезов и акинезов, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) (см), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) (см), степень митральной (МР), трикуспидальной (ТР) регургитации, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) (мм рт ст), наличие выпота с полости перикарда, тромбов в полостях сердца.

4. При необходимости для исключения ИБС выполнялся тредмил-тест [69]. Использовались протоколы Bruce, Mod Bruce или Cornell до достижения субмаксимальной ЧСС. Оценивались динамика сегмента ST, наличие или появление нарушений ритма и проводимости, уровень АД, максимальная мощность нагрузки в ваттах с определением метаболического эквивалента. При неинформативности тредмил-теста выполнялась сцинтиграфия миокарда с нагрузкой.

§2.3. Статистическая обработка результатов исследования

Хранение и первичная обработка данных производились в базе данных Microsoft Excel 2010 с использованием программы Statistica 10. Данные выражены следующим образом: среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD). Т-критерий Стьюдента (с параметрическим распределением) использовался для определения статистической значимости различий в непрерывных значениях в зависимости от типа распределения.

Оценивалась важность различий в групповых сравнениях. Достоверность различий в частоте распространения исследуемых свойств в группах определялась двусторонней версией точного критерия Фишера. Достоверность (p) сравниваемых величин. Определяется по таблице факториалов с использованием критерия χ^2 , вычисляемого по формуле

Holdene: $\chi^2 = W y^2$ с учетом одной степени свободы – $df=1$, где после преобразования конечная формула приобретает следующий вид:

$$\chi^2 = \frac{\left[\frac{((a+0.5)x(d+0.5)^2)}{(b+0.5)x(c+0.5)} \right]}{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Если хотя бы одна из величин a,b,c,d равна 1, то достоверность различий в частоте встречаемости генов и гаплотипов рассчитывается с помощью χ^2 с поправкой на Йейтса на непрерывность выборки:

$$\chi^2 = \frac{(axb + bxc)^2 \cdot xN}{(a+b)x(c+d)x(a+c)x(b+d)}$$

Значение χ^2 , которое превышает 3,841 (что соответствует $p < 0,05$), изучается как показатель достоверного различия между частотными характеристиками в сравниваемых группах.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Частота встречаемости нарушения ритма у больных перенесших COVID-19

На базе Самаркандского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (СФРНЦЭМП) и Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического центра кардиологии с 2020 по 2022 гг. было обследовано 114 пациентов с диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС) и нарушение ритма различного типа перенесших COVID-19. Средний возраст пациентов с ИБС составил $52,43 \pm 10,74$ года. Мужской пол составил 67,2% ($n=76$), средний возраст данной группы составил $66,2 \pm 13,4$ года (Рисунок 3.1.1.). А женский пол 32,8% ($n=38$). Сопоставимую группы составили 80 больных, среди которых 48 (60%)

мужчин и 32 (40%) женщин с различными нарушениями ритма сердца, без перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе.

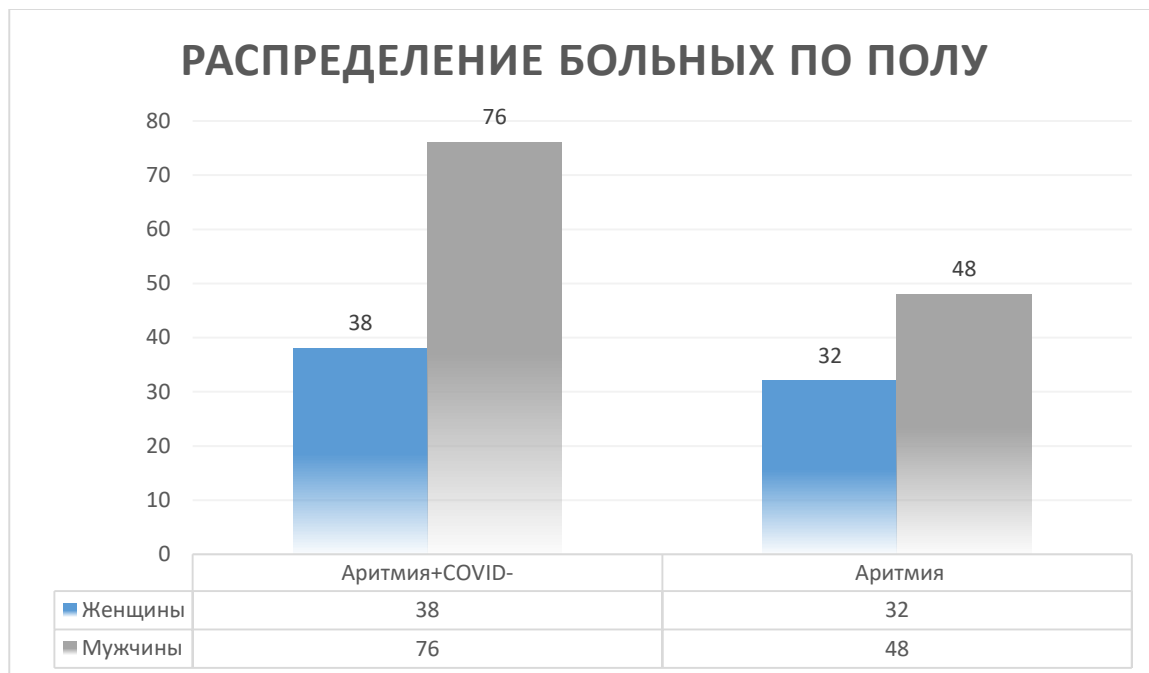


Рисунок 3.1.1. Распределение больных с нарушением ритма в зависимости от пола.

Всех больных также распределяли по возрасту. В основной группе (n=114) больные молодого возраста составили 15,8% (n=18), среднего возраста 57% (n=65) и пожилого возраста 27,2% (n=31). А в сопоставимой группе (n=80) больные молодого возраста составили 20% (n=16), среднего возраста 55% (n=44) и пожилого возраста 25% (n=20) (Рисунок 3.1.2.).

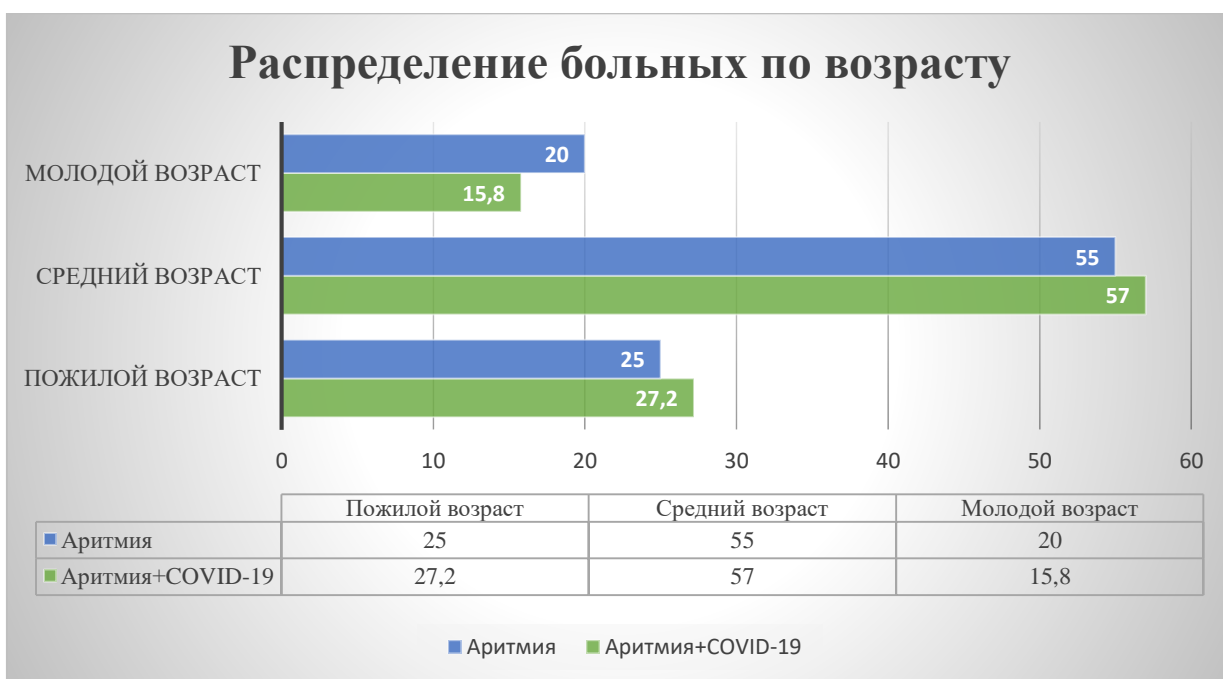


Рисунок 3.1.2. Распределение больных с нарушением ритма в зависимости от возраста.

Больных также разделили в зависимости от наличия модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития ИБС. (Таблица 3.1.)

Таблица 3.1.

Распределение больных в зависимости от наличия факторов риска развития ИБС

Факторы риска	1-группа, n=114	2-группа, n=80
Немодифицируемые		
Возраст, лет	59,14	56,94
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, %	21,9	32,8
Модифицируемые		
Избыточная масса тела, %	48,2	50,4

Курение, %	16,9	18,1
АГ, %	32,1	49,3
СД, %	28,6	18,4
Дислипотеинемия, %	51,3	34,4

После оценки веса и роста, все больные разделены на 3 группы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ):

I группа – 55 чел. с ОЖ 1-3 степени, средний ИМТ $34,9 \pm 5,0$ кг/м²;

II группа – 31 чел. с избыточной МТ, средний ИМТ $27,3 \pm 1,5$ кг/м²;

III группа – 28 чел. с нормальной МТ, средний ИМТ $23,3 \pm 1,3$ кг/м².

А в сопоставимой группе больные с нормальной МТ- 20чел (25%), с избыточной МТ 28 человек (35%), а с ожирением 32 больных (40%). С учетом того, что все пациенты с ОЖ имели артериальную гипертензию, во 2-ю и 3-ю группу (лица с избыточной и нормальной МТ) были включены пациенты с аналогичной патологией для сопоставимости групп (Рисунок 3.1.3.).

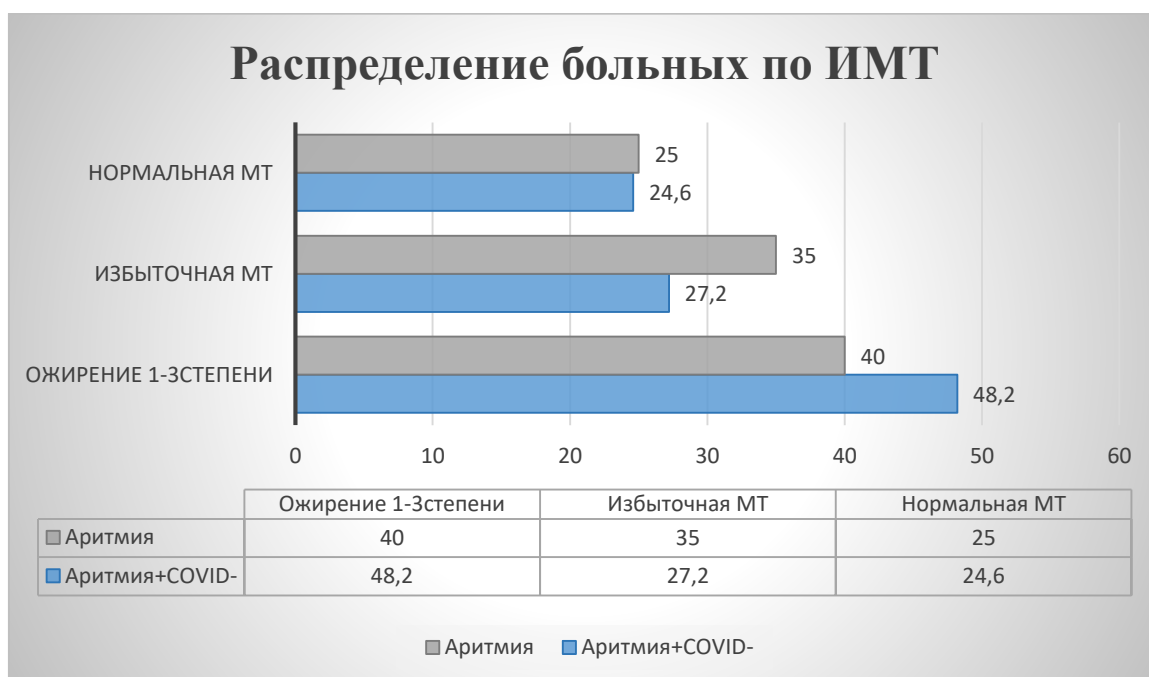


Рисунок 3.1.3. Распределение больных с нарушением ритма в зависимости от ИМТ

В зависимости от встречаемости аритмий у больных с ИБС перенёсших коронавирусную инфекцию были выявлены следующие данные: фибрилляцией предсердий была отмечена у 29 больных (25,4%), у 14 больных (12,3%) трепетание предсердий, у 22 больных (19,3%) тахикардия, у 28 больных (24,5%) различные виды блокады и у 21 больных (18,2%) были экстрасистолии.



Рисунок 3.1.4. Распределение больных 1-группы в зависимости от вида нарушения ритма.

Сопоставимую группы составили 80 больных с нарушением ритма не имевших в анамнезе новую коронавирусную инфекцию. Среди больных 2-группы было отмечено фибрилляция предсердий у 21 больных (26,3%), трепетание предсердий у 7 больных (8,7%), тахикардии у 18 больных (22,5%), блокады у 18 больных (22,5%) и экстрасистолии у 16 больных (20%). (Рисунок 3.1.5.)

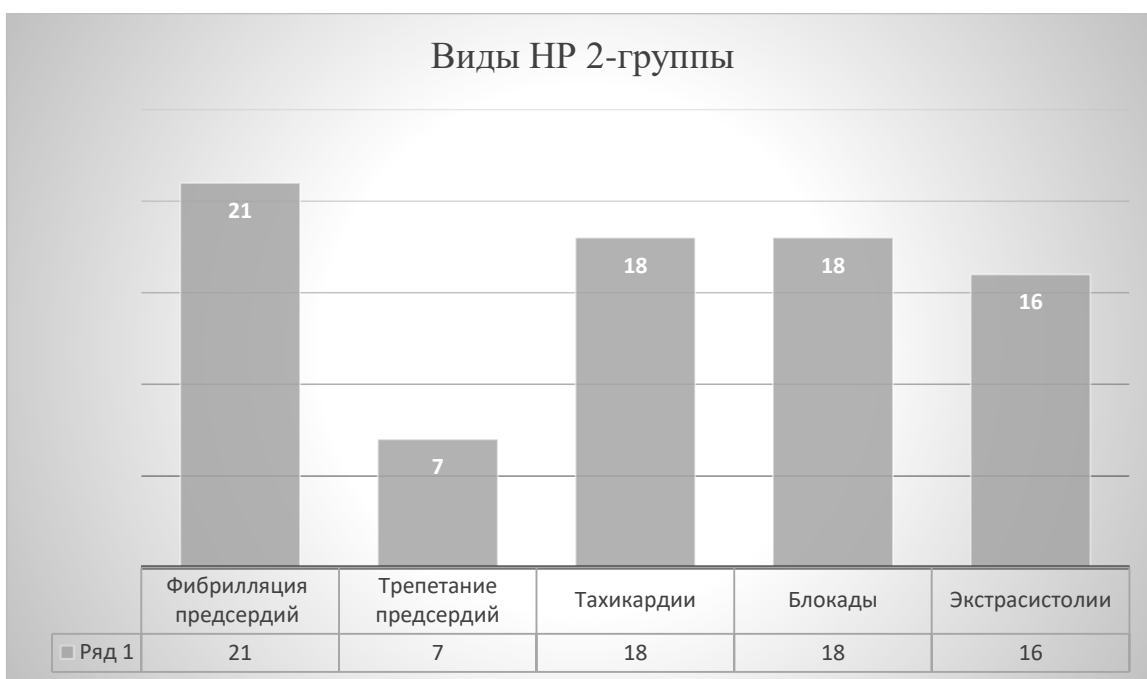


Рисунок 3.1.5. Распределение больных 2-группы в зависимости от вида нарушения ритма.

У 55 из 114 (48,2%) не было структурных заболеваний сердца; аритмия сопровождалась ревматическим пороком сердца у 6 больных (5,2%), ишемической болезнью сердца у 46 (40,3%), дилатационной кардиомиопатией у 2 (1,7%) и другими заболеваниями (гипертрофическая кардиомиопатия, хронический констриктивный перикардит).

Фибрилляция предсердий была наиболее часто встречающейся аритмией. Она присутствовала у каждого четвертого пациента в нашей исследуемой популяции и составило 25,4% (n=29), составляя две трети диагностированных аритмий или нарушений проводимости. Из этих пациентов 14 (48,3%) были мужчинами, средний возраст $63,8 \pm 10$ лет.

Электрическая кардиоверсия ранее выполнялась или считалась показанной на момент консультации у 2 пациентов (1,7%), а 11 (37,9%) получали антиаритмическую терапию. ЭФИ проводилась или была показана 2 пациентам, хотя эта процедура была предложена для лечения дополнительных

путей, трепетания предсердий, абляции АВ-узла или сопутствующих желудочковых аритмий.

Распространенное трепетание предсердий выявлено у 14 больных, у двоих из них оно было постоянным. Средний возраст пациентов составил $71,8 \pm 9$ лет, 8 (57,1%) пострадавших были мужчины. Хотя у 10 (71,4%) пациентов не было структурных заболеваний сердца, у 78,5% (n=11) была артериальная гипертензия и у 7,1% (n=1) был сахарный диабет. Одному больному была проведена электрическая кардиоверсия. ЭФИ выполнена 3. В 10 случае (71,4%) трепетание было связано с ФП; 9 пациентов (64,3%) получали антиаритмическую терапию, 5 (35,7%) — антикоагулянтную терапию.

У 22 пациентов была диагностирована регулярная тахикардия с узким комплексом QRS, не отвечающая критериям обычного трепетания; у 2 (9,1%) поверхностная электрокардиограмма выявила наличие постоянного или интермиттирующего синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта. Средний возраст составил $57 \pm 16,8$ лет (диапазон от 14 до 83 лет), 13 пациент (59,1%) был мужчиной. У 17 (77,3%) больных не было признаков структурного заболевания сердца; ишемическая болезнь сердца была зарегистрирована у 5 (22,7%). Больше половина пациентов 59,1% (n=13) страдали артериальной гипертензией, а 1 (4,5%) больных страдали диабетом. Одному больному выполнена электрическая кардиоверсия, ЭФИ выполнена и показана 19 (50%), во всех случаях с целью проведения радиочастотной абляции аритмогенного субстрата. 3 пациента (13,6%) получали антиаритмическую терапию.

Желудочковые экстрасистолы и ФВ менее 30% за счет ишемии выявлены в 21 случаях. У двух из 10 пациентов с ФВ менее 30% без документированных аритмий комплекс QRS был более 120 мс. Пациенты с желудочковой экстрасистолой были включены в исследование, так как это нарушение сопровождалось несинкопальными симптомами, очень часто

сочеталось с бигеминальным ритмом и требовало лечения бета-адреноблокаторами. Три пациента (14,3%) имели автоматические дефибрилляторы, 1 из них с бивентрикулярной стимуляцией; ЭПС был показан еще 1 во время их визита. Одному пациенту была проведена электрическая кардиоверсия, а 10 (47,6%) получали антиаритмическую терапию.

Средний возраст пациентов с ИБС составил $72 \pm 9,1$ года (диапазон от 35 до 86 лет), из них 5 (23,8%) были старше 75 лет. В этой группе 83,3 % пациентов были мужчинами, 52,8% — гипертониками, 33,3% — диабетиками, 8,3% — курильщиками, 36,1% — бывшими курильщиками.

Внутрижелудочковая блокада была наиболее частым после ФП нарушением и была диагностирована у 28 (24,5%) пациентов. У одного пациента были синкопальные симптомы (3,5%) и ФВ менее 30% неишемического происхождения при отсутствии документально подтвержденных желудочковых аритмий или нарушений проводимости. У 1 пациента электрокардиографическая запись соответствовала синдрому Бругада при отсутствии симптомов или внезапных смертей в семейном анамнезе, и никаких дополнительных обследований не требовалось.

Таким образом, среди больных перенесших новую коронавирусную инфекцию наиболее часто встречающимся видом нарушения ритма явились фибрилляция предсердий, которая была обнаружена у 29 больных и полная и неполная внутрижелудочковая блокада, обнаруженная у 28 больных.

3.2. ОЦЕНКА РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ АРИТМИЙ У ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В настоящее время в мире продолжается пандемия COVID-19, происходит через связывание S-белка, расположенного на поверхности вируса, с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2), который действует как рецептор для вируса. ACE2 в основном присутствует в легких и, по-видимому,

является основными воротами для вируса. Он также содержится в большом количестве в сердце, что может привести к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ). В связи с этим одной из задач данной диссертационной работы было выявление и оценка риска сердечной аритмии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

В исследовательскую работу были включены 114 больных Covid-19 с диагностированным нарушением сердечного ритма, которые были госпитализированы в отделение неотложной терапии СФ РНЦЭМП и отделение аритмологии Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического центра кардиологии СФРСНПЦК.

При анализе историй болезни учитывались следующие данные: возраст, пол, анамнез аритмии, данные лабораторной и инструментальной диагностики во время госпитализации (биохимический анализ крови, электрокардиограмма, холтеровское мониторирование ЭКГ и т.д.), прием лекарственных препаратов. Диагноз "сердечные аритмии" у пациентов устанавливался на основании результатов полного клинического обследования пациента, включающего сбор жалоб, анамнеза и физикального осмотра, лабораторных и инструментальных исследований. На каждого пациента заполнялась индивидуальная карта, в которой отражались жалобы пациента, анамнез заболевания, данные лабораторных и инструментальных методов диагностики, анализ газов крови, анализ мазка из носоглотки/ротоглотки на SARS-CoV-2. Всем пациентам было необходимо записать электрокардиограмму, провести холтеровское мониторирование ЭКГ, пульсоксиметрию, компьютерную томографию органов грудной клетки, эхокардиографию с последующим заполнением протоколов. Все пациенты проходили анкетирование на предмет приверженности лечению. Анкета включала следующие вопросы: регулярность приема лекарств, пропуск приема

лекарств (сколько раз за время пребывания в стационаре), соблюдение дозировки назначенных препаратов, страх перед побочными эффектами лекарств.

В ходе исследования были выявлены факторы риска развития неблагоприятных исходов среди пациентов с фибрилляцией предсердий: 1) отсутствие приверженности к приему лекарственных препаратов (в частности, антикоагулянтов и антиаритмических препаратов) - около половины пациентов (48,1%) не принимали препараты или принимали их нерегулярно; 2) при анализе ЭКГ и ЧМ-ЭКГ оказалось, что большинство пациентов (57.4%) с постоянной формой фибрилляции предсердий в анализируемой группе имеют тахисистолическую форму аритмии (частота желудочков более 90 в минуту); 3) кроме того, практически все пациенты имели в анамнезе сердечную недостаточность II-III стадии, I-III ФК, которая декомпенсировалась у многих больных на фоне новой коронавирусной инфекции. ХСН была установлена в соответствии с современными клиническими рекомендациями по сердечной недостаточности.

При изучении приверженности к приему лекарственных препаратов среди пациентов пожилого и старческого возраста было установлено, что на этот фактор часто влияет ряд обстоятельств, таких как: социальный статус пациента, особенности психического состояния пациента (забывчивость в силу возраста; недопустимость одновременного приема большого количества препаратов; отказ от приема препаратов при появлении первых признаков улучшения); особенности организации медицинской помощи в стационарах лечебных учреждений, связанные с тем, что у среднего медицинского персонала нет достаточного лимита времени для тотального контроля приема всего объема пероральных препаратов, назначенных пациентам. У пациентов с низкой приверженностью к лечению частота возникновения различных

аритмий была в 1,7 раза выше по сравнению с пациентами, регулярно принимавшими препараты ($p < 0,05$).

При анализе факторов риска развития неблагоприятных исходов (инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, острый инфаркт миокарда) среди пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий было установлено, что наиболее часто встречались следующие: 1) длительность пароксизма до 24 часов наблюдалась у 9 пациентов (31%), более 24 часов - у 20 пациентов (69%); 2) частота возникновения пароксизмов (по данным анамнеза, ЭКГ и ЧМ-ЭКГ): редкие, кратковременные приступы, сопровождающиеся минимально тяжелыми симптомами, - у 8 пациентов (27,6%), частые приступы, вызывающие появление тяжелых симптомов, - у 21 пациента из 29 в этой группе (72,4%); 3) метод купирования пароксизма: самостоятельное восстановление синусового ритма - произошло у 5 пациентов (17,2%), медикаментозное - у 21 пациента (72,4%), 3 пациентам была проведена и рекомендована электрическая кардиоверсия (10,3%) (Рисунок 3.2.1.).

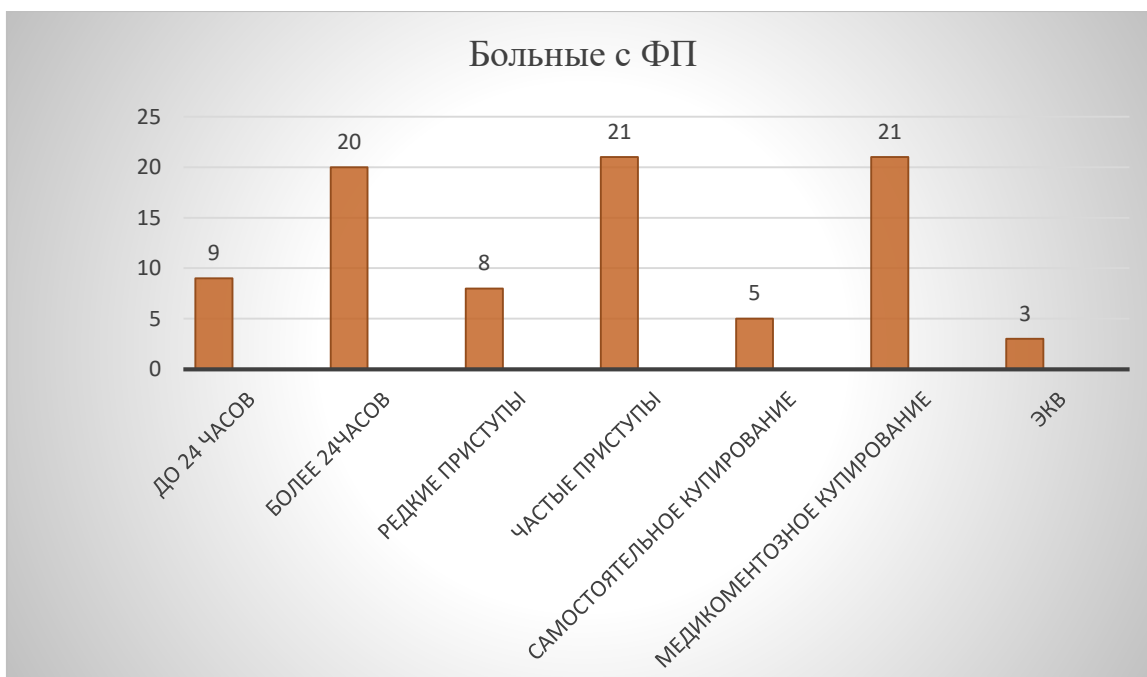


Рисунок 3.2.1. Пациенты с ФП.

Мы проанализировали данные о развитии осложнений у пациентов с экстрасистолами (n=21), которые предположительно также служили факторами риска развития осложнений этой аритмии. К ним относятся: 1) бессимптомное течение экстрасистолии - выявлено у 3 пациентов (14,3%), симптоматическое - у 4 пациентов (19,0%); 2) при анализе ЭКГ и ЧМ-ЭКГ оказалось, что в основном ЭС полиморфной группы встречаются у пациентов в количестве более 10 тыс. в сутки - у 14 пациентов (38,1%) (Рисунок 3.2.).

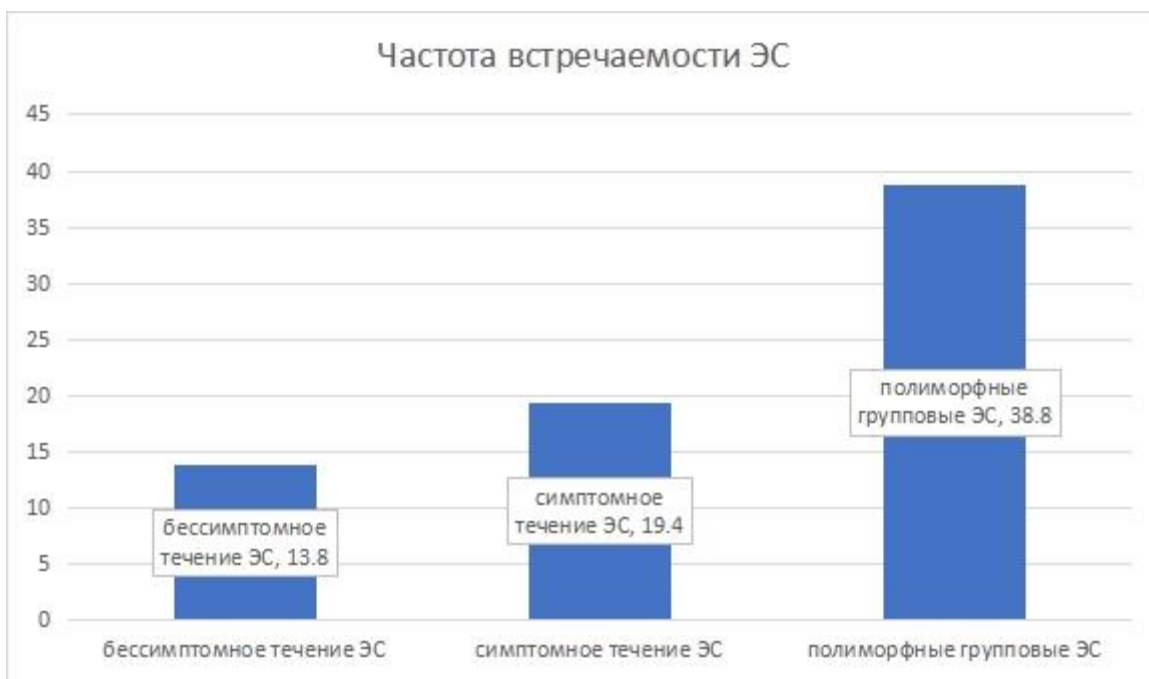


Рисунок 3.2.2. Частота встречаемости ЭС.

Полученные в результате статистической обработки данные позволили разработать методику оценки риска развития неблагоприятных исходов и осложнений у пациентов на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 (таблица 3.2.).

Таблица 3.2.

Стратификация риска развития аритмий у пациентов на фоне Covid-19

Признак	Критерии/количество баллов
---------	----------------------------

Возраст	18-44 лет 1 балл	45–59 лет 2 балла	60-74 лет 3 балла	Старше 80 лет
Форма фибрилляции предсердий	Пароксизмальная 1 балл Постоянная 2 балла	Пароксизмальная 2 балла Постоянная 3 балла	Пароксизмальная 2 балла Постоянная 3 балла	Пароксизмальная 3 балла Постоянная 4 балла
Частота возникновения НЖЭС или ЖЭС	Частые ЭС 2 балла Редкие ЭС 1 балл	Частые ЭС 3 балла Редкие ЭС 1 балл	Частые ЭС 4 балла Редкие ЭС 2 балла	Частые ЭС 5 балла Редкие ЭС 2 балла
Течение ХСН	Компенсация 0 баллов Декомпенсация 1 балл	Компенсация 0 баллов Декомпенсация 2 балл	Компенсация 0 баллов Декомпенсация 3 балл	Компенсация 0 баллов Декомпенсация 4 балл
Приверженность к лекарственной терапии (50% и менее)	Да 0 баллов Нет 1 балл	Да 0 баллов Нет 2 балл	Да 0 баллов Нет 3 балл	Да 0 баллов Нет 4 балл
Сопутствующая патология в анамнезе	Нет 0 баллов Да 1 балл	Нет 0 баллов Да 2 балл	Нет 0 баллов Да 3 балл	Нет 0 баллов Да 4 балл

- 15–19 баллов – высокий риск развития, пациенту требуется немедленная госпитализация в стационар для оказания специализированной медицинской помощи;
- 10–14 баллов – средний риск, пациенту требуется контроль на амбулаторно-поликлиническом уровне, следует пересмотреть тактику лечения и провести лабораторно-инструментальную диагностику состояния организма;
- 3–9 баллов – низкий риск, пациент имеет низкий риск развития неблагоприятных исходов.

Таким образом, нами проведенное исследование показало что, среди больных с нарушением ритма 49,1% (n=56) больных набрали в среднем $13,8 \pm 2,3$ балла и были включены в группу среднего риска, 29,8% (n=34) больных набрали $17,8 \pm 3,4$ балла и были отнесены в группу высокого риска и 21,10% (n=24) больных набрали $7,3 \pm 1,2$ балла и были должным образом отнесены в группу низкого риска (Рисунок 3.2.3).

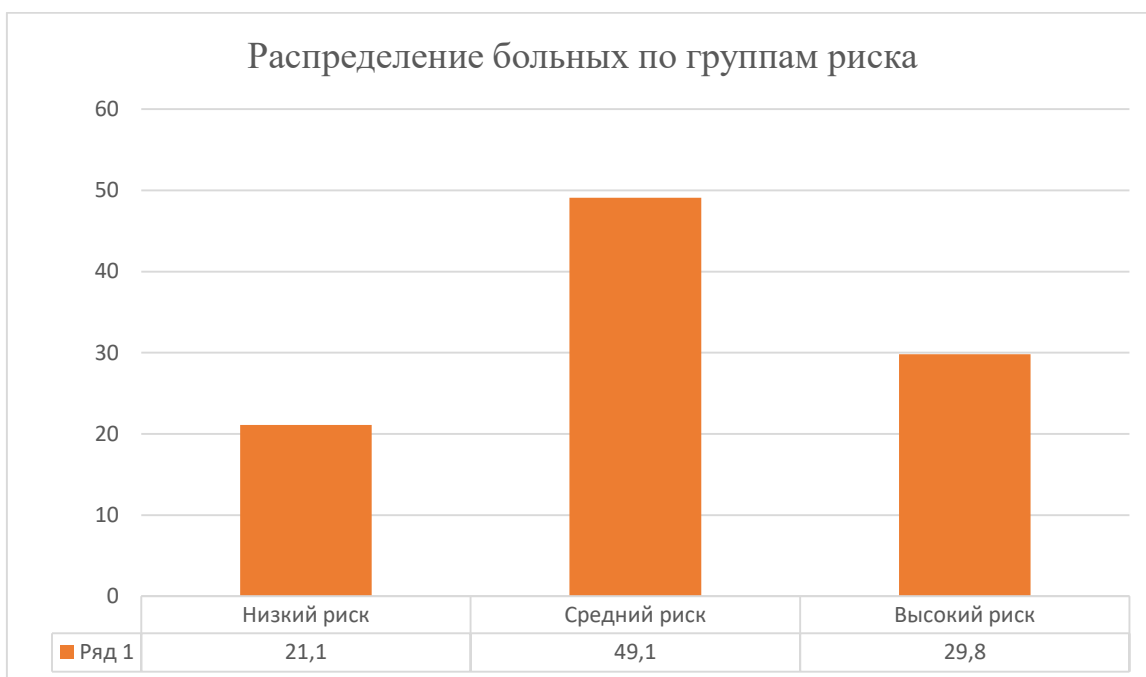


Рисунок 3.2.3. Распределение больных в зависимости от группы риска.

Среди больных группы высокого риска следует отметить, больных старше 60 лет было 23 больных, что составило 67,6% от общего числа больных

группы высокого риска, а также среди данной группы больных не приверженных к лечению было 64,7% (n=22) больных.

Выявленные факторы риска могут отрицательно влиять на продолжительность и качество жизни у пациентов пожилого и старческого возраста с нарушениями ритма сердца на фоне новой коронавирусной инфекции. У данной категории пациентов следует учитывать наличие неблагоприятных факторов риска с целью своевременного оказания квалифицированной медицинской помощи.

3.3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРИТМИИ СРЕДИ БОЛЬНЫХ ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Под наблюдением находилось 114 больных с нарушением ритма и 80 больных с нарушением ритма не имевших в анамнезе новую коронаривирусную инфекцию, которые составили сопоставимую группы. Для выявления связи тяжести течения основного заболевания с перенесением новой коронаривирусной инфекции нами были изучены такие показатели, как липидный спектр, который показал связь развития липидного дисбаланса с перенесением Covid-19.

Таблица 3.3.

Показатели, характеризующие липидный обмен и уровень МК в крови, у больных ИБС, М±m

Показатель	1-я группа, НР+ Covid-19, n=114	2-я группа, НР, n=80	P-value	
ОХС, ммоль/л	6,7±0,3**	5,6±0,2	<0,01	P1
			>0,2	P2
ХС ЛПВП,	0,85±0,07	0,95±0,08	>0,5	P1

ммоль/л			>0,5	P2
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,1±0,2	3,8±0,2	>0,2	P1
			>0,5	P2
КА	6,9±0,3***	4,9±0,2#	<0,001	P1
			<0,01	P2

Анализ результатов исследований показал, что среди больных с НР+ Covid-19 показатели ОХС и ХС ЛПНП были статистически значимо выше в сравнении с больными имевших различные НР без перенесения Covid-19 (таблице 3.3.), т.е. пациенты основной группы имели уровень ОХС равный $6,7 \pm 0,3$ ммоль/л, тогда как сопоставимая группа имели ОХС $5,6 \pm 0,2$ ммоль/л. ХС Коэффициент атерогенности был статистически повышен во всех группах больных, тогда как оптимальным значением считается, когда КА равен 2-3. Но среди больных с НР+ Covid-19 эти значения были значительно выше и составили $6,9 \pm 0,3$, тогда как в сопоставимой группе он был равен $4,9 \pm 0,2$. Данное проведенное исследование подтверждает развитие метаболического синдрома среди больных перенесших Covid-19, что может послужить причиной осложненного течения основного заболевания.

В ходе исследования мы также решили исследовать показатели биохимического исследования крови, где обнаружили незначимое повышение АЛАТ, АСАТ, а также креатинина. В ходе исследования было выявлено статистически достоверно значимое повышение показателей глюкозы (Таблица 3.4.).

Таблица 3.4.

Показатели, характеризующие биохимические данные у больных, $M \pm m$

Показатель	1 группа (ИБС, аритмия+COVID-	Пациенты с ИБС+аритмия,	P-value
------------	-------------------------------	-------------------------	---------

	19), n=114	n=80		
АСТ, мкат/л	0,64±0,04	0,65±0,04	>0,5	P1
			>0,5	P2
АЛТ, мкат/л	0,71±0,05	0,72±0,05	>0,5	P1
			>0,5	P2
Билирубин: -общий, мкмоль/л	18,7±0,8	19,7±0,8	>0,5	P1
			<0,05	P2
МК, мкмоль/л	452,7±14,1***	348,2±11,9	<0,001	P1
			<0,001	P2
Мочевина	7,4±0,4	6,9±0,4	>0,2	P1
			>0,1	P2
Креатинин, ммоль/л	90,9±4,4	81,9±3,1	>0,5	P1
			>0,2	P2
СКФ, мл/мин	117,18±5,9**	107,85±3,9	>0,1	P1
			<0,02	P2
Глюкоза в крови, ммоль/л	6,9±0,31	5,85±0,30	>0,1	P1
			<0,05	P2
Нь, г/л	82,7±4,8**	89,3±4,6	>0,5	P1
			≤0,05	P2

На таб.3.4. можно видеть что, у больных основной группы уровень глюкозы составило 6,9±0,31 ммоль/л, СКФ был равен 117,18±5,9 мл/мин, тогда как у больных 2-й группы эти показатели были равны 5,85±0,30 ммоль/л и 107,85±3,9 мл/мин, соответственно. Интересной находкой нашего исследования явилось достоверно высокие показатели мочевой кислоты у

пациентов 1-й группы, который был равен $452,7 \pm 14,1$ мкмоль/л.

Таким образом, биохимическое исследование крови подтвердило, что пациенты основной группы имели не только нарушение липидного обмена, но и изменение в показателях креатинина, глюкозы, показателей печеночного обмена.

Как известно, одной из задач настоящего диссертационного исследования является изучение сывороточного уровня IL-1 β и IL-6 цитокинов у больных НР+Covid-19 (1-я группа) и НР (2-я группа).

Результаты определения провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β пг/мл у больных НР+Covid-19 свидетельствуют о ее статистически значимом повышении по сравнению со 2-й группой. В 1-й группе показатели провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β были равны $52,2 \pm 2,3$ пг/мл и $49,6 \pm 3,6$ пг/мл, соответственно, тогда как во 2-й группе данные показатели были равны $36,2 \pm 2,1$ пг/мл и $38,5 \pm 3,7$ (P<0,05).

Таблица 3.5.

Уровень TNF- α и IL-1 β цитокинов у больных ИБС с ТДС и без неё (стабильной и нестабильной стенокардией)

Показатель	1 группа (n=114)	2 группа (n=80)	P-value	
			TNF- α пг/мл	$52,2 \pm 2,3$
			<0,05	P2
IL-1 β пг/мл	$49,6 \pm 3,6$	$38,5 \pm 3,7$	<0,05	P1
			<0,05	P2

Нами проведенные исследования подтверждает результаты исследования многих ученых и требует подробного и детального изучения для

разработки соответствующего алгоритма диагностики и лечения. Далее нами были исследованы гемодинамические показатели сердца среди данных групп больных.

Из таблицы 3.6. можно увидеть, что, среди больных с НР+Covid-19 ФВЛЖ была статистически снижена ($P=0,042$), чем пациенты со НР. У пациентов с НР+Covid-19 ФВЛЖ была незначительно снижена, чем у пациентов с НР. А также случаев с депрессией сегмента ST на 28,2 % чаще встречается у пациентов с НР+Covid-19, в отличие от пациентов с НР не перенесших новую коронавирусную инфекцию ($P=0,032$).

Таблица 3.6.

Показатели ЭХОКГ и ЭКГ у больных с НР в зависимости от перенесения Covid-19.

Показатель	1-я группа, НР++Covid- 19	2-я группа, НР	P-value F value
ФВЛЖ (%)	50.4±7	51.5±8	0.042
			F(2,326)=0.433
КДР (см)	5.7±1	5,6±0.9	0.917
КСР (см)	5,2±0.7	5,4±0.7	0.02
			F(2,426)=3.98
ЗСЛЖ (см)	1,29±0.3	1,28±0.2	0.946

МЖП (см)	1,26±0.3	1,24±0.2	0.787
ПЖ (см)	2,75±0.4	2,75±0.4	0.893
ЛП (см)	3,49±0.7	3,48±0.7	0.595
Аорта (см)	3,10±0.5	3,07±0.4	0.996
Депрессия сегмента ST (%)	70,9%	42,7%	0.032
Инверсия зубца Т (%)	29,1%	57,3%	0.241

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что перенесение новой коронавирусной инфекции приводят к усугублению и более тяжелому течению сердечно-сосудистых заболеваний, в свою очередь дестабилизированные варианты сердечно-сосудистых заболеваний могут участить случаи с фатальным исходом.

3.4. РОЛЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ИЛИ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА У БОЛЬНЫХ ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Одной из задач данной диссертационной работы явилось изучение роли влияния медикаментозной терапии, в частности противовирусной терапии COVID-19 на возникновение и прогрессирование нарушения ритма среди больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. С этой целью мы провели тщательный сбор анамнеза 114 больных с различными видами нарушения ритма перенесших COVID-19. В ходе исследования нами были выяснены, что из 114 больных 6 больных (5,3%) принимали лопинавир, 18 больных (15,8%) ремдесевир, 30 больных (26,3%) фавипиравир и 60 больных (52,6%) принимали рибавирин (Рисунок 3.4.1.).

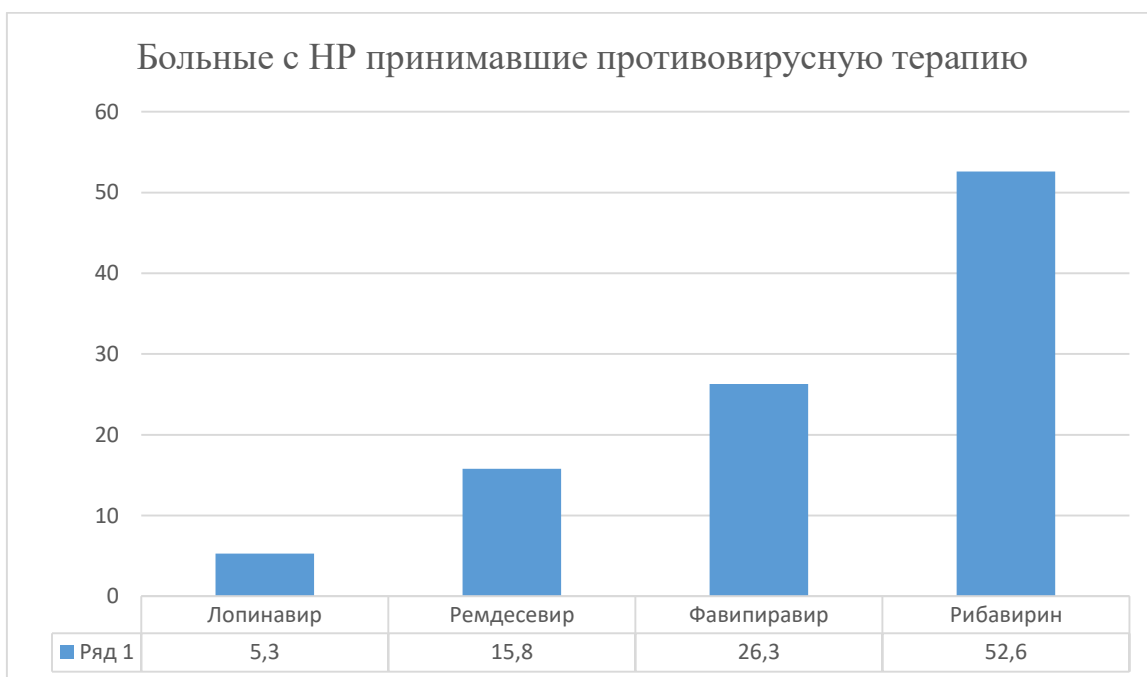


Рисунок 3.4.1. Больные с НР, принимавшие противовирусную терапию.

На рисунке 1. можно увидеть, что препарат рибавирин достоверно больше назначался больным с возникновением и прогрессированием

нарушения ритма. Для выявления связи развития различных видов аритмий, мы изучили частоту назначения данных противовирусных препаратов среди больных с фибрилляцией предсердий, трепетание предсердий, экстрасистолией, тахикардией и блокадой ЛЖ.

И так среди больных фибрилляцией предсердий (n=29) у 2(6,9%) больных принимали лопиновир, 6 (20,7%) больных ремдесеви́р, 10 (34,4%) больных фавипира́вир и 11 (38,0%) больных принимали рибави́рин (Рисунок 3.4.2). Данное исследование показывает, что возможно препараты ремдесеви́р, фавипира́вир и рибави́рин в отличие от остальных противовирусных препаратов возможно обладает проаритмогенным эффектом.

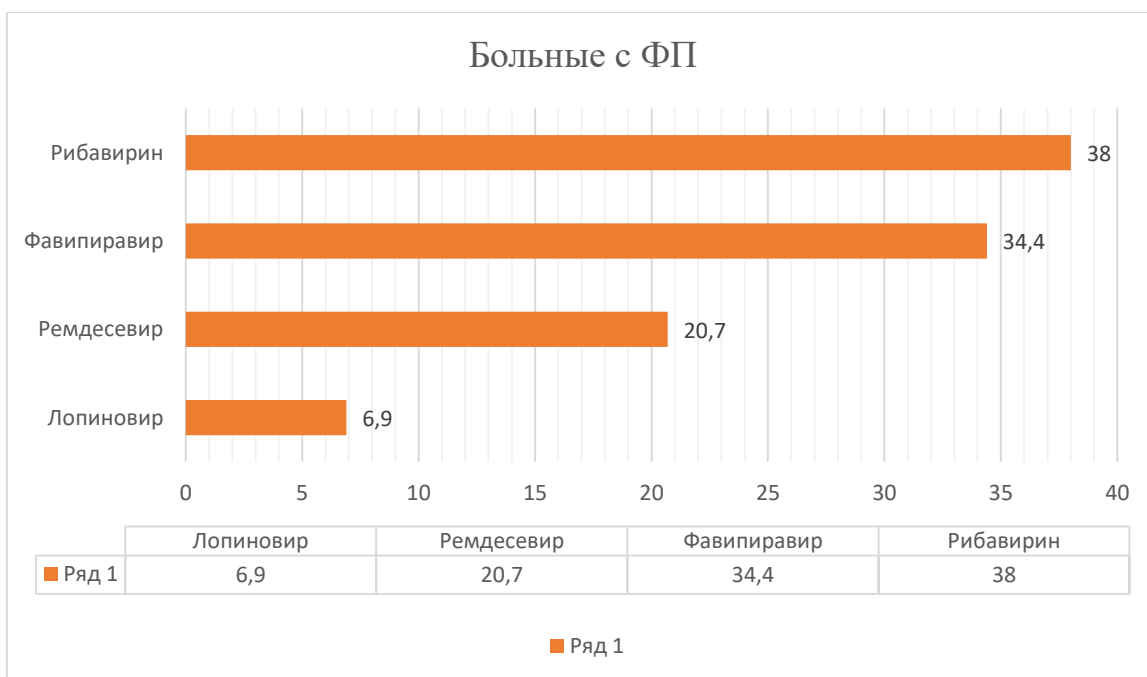


Рисунок 3.4.2. Пациенты с ФП получавшие противовирусную терапию.

При изучение частоты назначения противовирусных препаратов среди больных с трепетанием предсердий (n=14) у 1(7,2%) больных принимали лопиновир, 3 (21,4%) больных ремдесеви́р, 5 (35,7%) больных фавипира́вир и 5 (35,7%) больных принимали рибави́рин (Рисунок 3.3). В данной группе больных также достоверно чаще были назначены такие препараты, как рибави́рин и фавипира́вир ($p \leq 0,05$) (Рисунок 3.4.3).

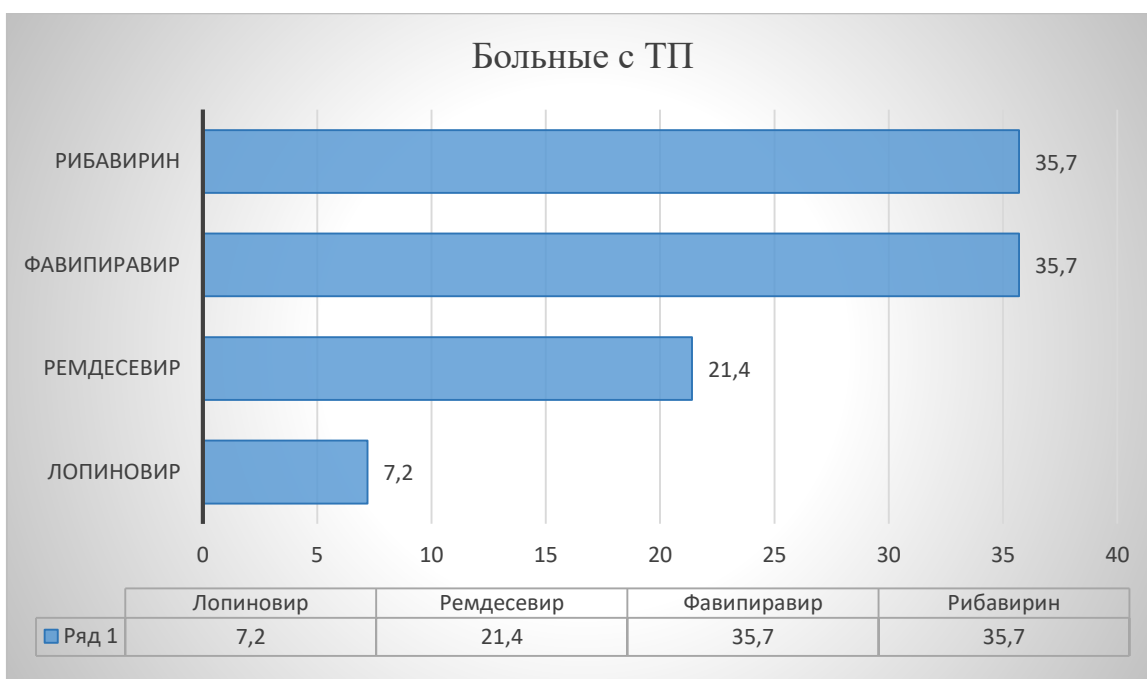


Рисунок 3.4.3 Пациенты с трепетанием предсердий принимавшие противовирусные препараты.

Следует отметить, что среди больных с трепетанием предсердий достоверно больше был назначен препарат лопиновир, в отличие от больных с фибрилляцией предсердий, что возможно говорит о способности данного препарата стимулировать возбуждения и прогрессирования трепетания предсердий.

Затем нами были исследованы частота назначения противовирусных препаратов среди больных с тахикардией с узким комплексом QRS (n=22). И нами были выявлены значительно частое назначение препарата рибавирин, которое был назначен 63,6% (n=14) больным, что можно уже более убедительнее утверждать о проаритмогенном эффекте данного препарата (Рисунок 3.4.4.).

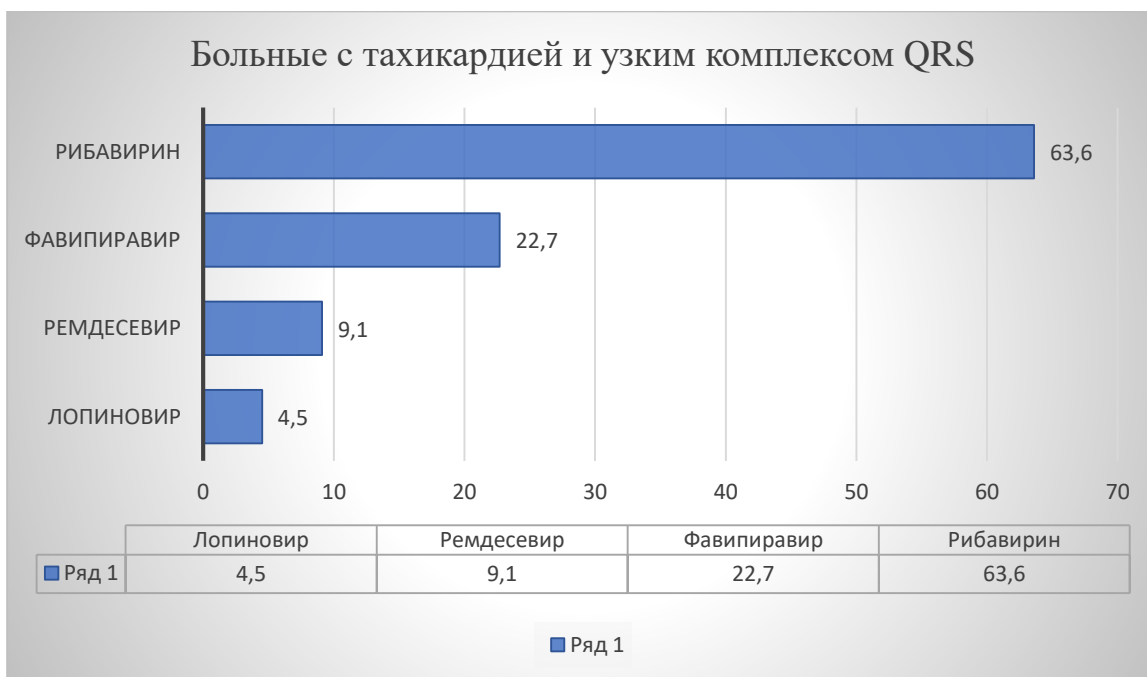


Рисунок 3.4.4. Пациенты с тахикардией и узким комплексом QRS

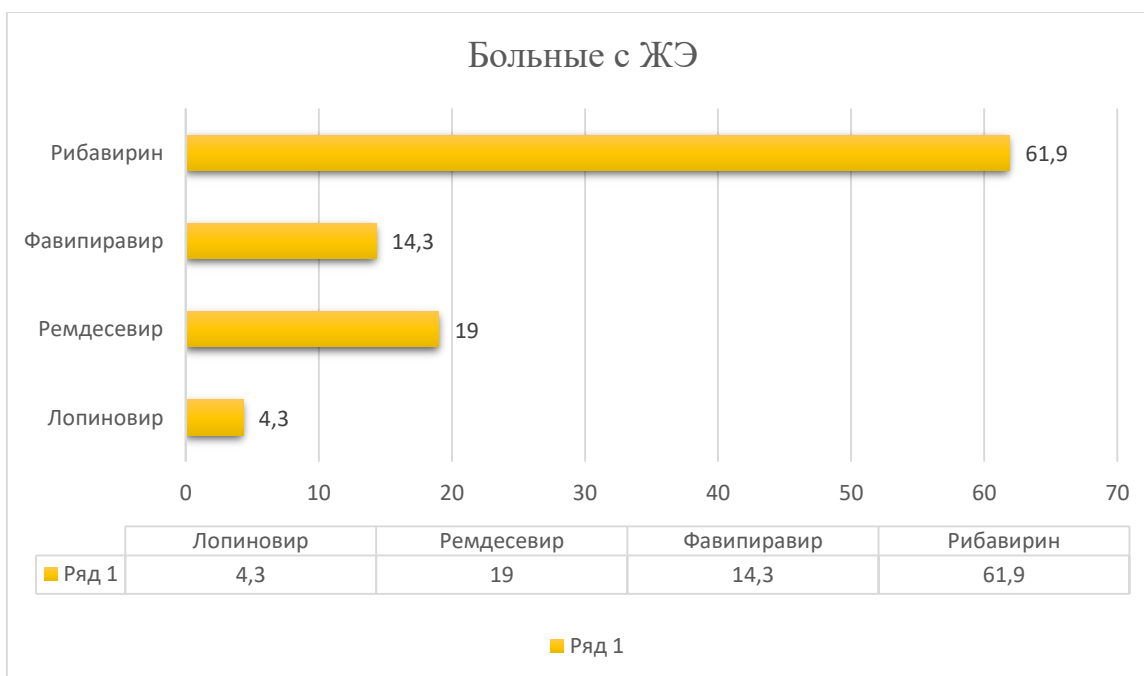


Рисунок 3.4.5. Частота назначения противовирусных препаратов среди больных с желудочковой экстрасистолией

На рисунке 3.4.5. мы распределили частоту назначения противовирусных препаратов среди больных с желудочковой экстрасистолией, где так же можно увидеть, что препарат рибавирин (61,9%)

был достоверно часто назначен в отличие от остальных препаратов. Частота назначения препарата фавипиравир составило 14,3%, ремдесевира 19% и лопиновира 4,8%.

И наконец, при исследовании частоты назначения данных препаратов среди больных с внутрижелудочковой блокадой (n=28), нами были выявлены следующие данные: частота назначения рибавирина составило 60,7% (n=17), что еще раз доказывает его побочное действие в виде возбуждения различных видов аритмий, назначение фавипиравира составило 25% (n=7), ремдесевира 10,7% (n=7) и лопиновира составило 3,6% (n=1) (Рисунок 3.4.6).

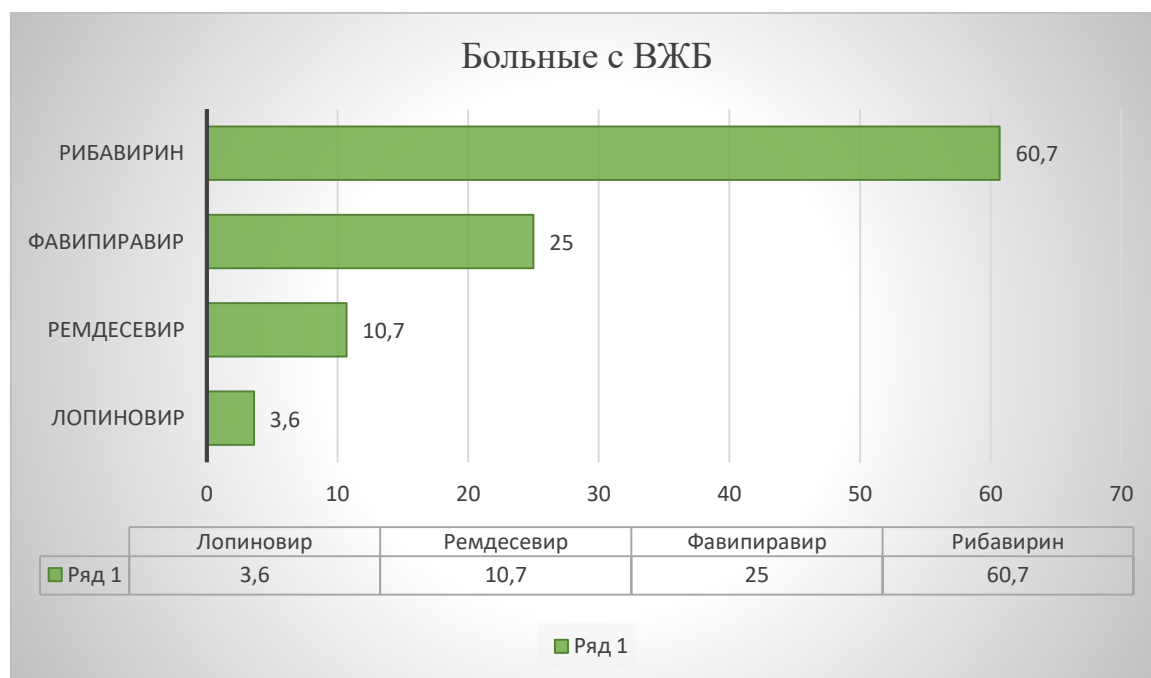


Рисунок 3.4.6. Частота назначения противовирусных препаратов среди больных с внутрижелудочковой блокадой.

Таким образом, нами проведенные исследования доказывают, что некоторые противовирусные препараты, в частности рибавирин, следом за ним фавипиравир имеют проаритмогенный эффект и требуют тщательного изучения анамнеза больного перед назначением данных препаратов. Пациентам имевших в анамнезе нарушение ритма различного вида следует избегать назначения данных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) является неизведанной территорией как для клиницистов, так и для систем здравоохранения. Возможность большого количества тяжелобольных пациентов создает серьезную проблему. В частности, сочетание тяжелой инфекции, дыхательной дисфункции, сепсиса, шока и гемодинамической нестабильности представляет значительный потенциал для повреждения миокарда и потенциально опасной аритмии. Эти патофизиологические состояния не только способствуют формированию аритмии, но и нестабильная аритмия может представлять значительную угрозу для этой группы пациентов, подверженных риску гемодинамической нестабильности.

Судя по имеющимся данным, COVID-19, по-видимому, вызывает более серьезные заболевания у пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями. Чжоу и др. [122] описали гипертонию, диабет и ишемическую болезнь сердца как три наиболее распространенных сопутствующих заболевания у пациентов с COVID-19 из двух больниц в эпицентре первоначальной вспышки в Ухане. Мало того, что эти сопутствующие заболевания были связаны со значительно худшим исходом, они также, в сочетании с преклонным возрастом, являются значительными факторами риска развития аритмии. Пожилой возраст и сопутствующие заболевания также увеличивают вероятность ранее существовавшей полипрагмазии, что может оказаться проблематичным в контексте дополнительных препаратов, потенциально удлиняющих интервал QT. В нашем исследовании больных старше 60 лет было 43 больных, что составило 68,2% от общего числа больных группы высокого риска. К сожалению, опубликованные на сегодняшний день данные о когортах пациентов с COVID-19, по-видимому, не включают какие-либо данные ЭКГ или конкретных данных об аритмии, хотя, несомненно, мы

получим более полную картину по мере развития нашего понимания болезни и ее лечения.

Считается, что SARS-CoV-2 проникает в клетки-хозяева человека через рецептор ангиотензин превращающего фермента 2 (АПФ2), который сильно экспрессируется в сердце и легких и к которому спайковый белок вируса имеет высокое сродство. Интересно, что данные во время предыдущей вспышки SARS-CoV продемонстрировали АПФ2-зависимую сердечную инфекцию и воспаление как в сердце мыши, так и в сердце человека. Понижающая регуляция пораженных рецепторов АПФ2 была предложена как потенциальный фактор, способствующий миокардиту, связанному с SARS, и последующей кардиомиопатии, при этом воспаление и фиброз, вероятно, создают субстрат для аритмии.

Риск аритмии, вероятно, увеличивается при развитии выраженной инфекции и увеличивается по мере увеличения тяжести инфекции и системного воспалительного ответа. Описаны значительные повреждения миокарда и молниеносный миокардит, а также сообщения об остановке сердца, связанной с желудочковой аритмией (а также о ритмах, не требующих разряда). Ду и др. сообщили о той или иной форме аритмии, присутствующей в 60% группы летальных случаев, с остановкой сердца или злокачественной аритмией, указанной в качестве причины смерти более чем в 10% случаев.

Растет осведомленность о развитии у тяжелобольных пациентов гипервоспалительного состояния или цитокинового шторма, которые могут привести к полиорганной недостаточности. Недавняя работа убедительно свидетельствует о том, что эта гиперцитокинемия (в частности, повышенный уровень интерлейкина-6) еще больше увеличивает риск аритмии за счет нескольких механизмов, включая, в частности, блокаду hERG и удлинение интервала QT [109,123]. Миокардит сам по себе представляет собой гетерогенное состояние, связанное с рядом аритмических состояний, включая

брадиаритмию и предсердную или желудочковую тахикардию. Данные срочно необходимы для описания уникальных аритмических проблем миокардита COVID-19[98,103].

В нашем исследовании также были выявлены достоверно высокие показатели провоспалительных цитокинов среди лиц перенесших COVID-19, в частности в 1-й группе показатели провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β были равны $52,2 \pm 2,3$ пг/мл и $49,6 \pm 3,6$ пг/мл, соответственно, тогда как во 2-й группе данные показатели были равны $36,2 \pm 2,1$ пг/мл и $38,5 \pm 3,7$ (P<0,05).

Кроме того, многочисленные лекарства, которые, вероятно, получают широкое применение (антибиотики, анестетики, антиаритмические средства и потенциально специфические средства для борьбы с COVID-19, такие как противовирусные препараты), действительно могут способствовать проаритмическому состоянию. Важно отметить, что дополнительный риск удлинения интервала QT при применении некоторых потенциальных комбинаций этих препаратов может быть скорее синергетическим, чем просто аддитивным, в основном из-за их уникальных механизмов блокады ионных каналов. Наконец, значительные нарушения электролитного баланса, характерные для больных с плохим самочувствием, еще больше усугубляют риск аритмий [77,85,93].

Комбинированная терапия азитромицином и гидроксихлорохином в настоящее время проходит испытания [76,79,82]. Примечательно, что часть бразильского исследования, в котором сравнивались низкие и высокие дозы хлорохина в комбинации с цефтриаксоном и азитромицином с осельтамивиром или без него, была досрочно прекращена из соображений безопасности; при этом у 25% пациентов в группе с высокими дозами наблюдалось удлинение интервала QT (по сравнению с 11% в группе с низкими дозами), а у двух пациентов в группе с высокими дозами перед смертью возникла желудочковая

тахикардия. Точно так же руководитель французского кардиологического отделения сообщил, что они досрочно прекратили исследование гидроксихлорохина-азитромицина COVID-19 из-за неприемлемого удлинения интервала QT[66,69,71]. Рандомизированные исследования Discovery, SOLIDARITY и RECOVERY предоставят важные доказательства эффективности и безопасности различных противовирусных препаратов и антибиотиков при лечении COVID -19[54,63].

COVID-19 представляет собой шаг в неизвестность: мы не только пытаемся договориться об эффективном лечении этого нового заболевания, но и о безопасном использовании этих методов лечения. Эффективная терапия будет приветствоваться, но использование нескольких препаратов в комбинации должно осуществляться с осторожностью, так как это может увеличить риск удлинения интервала QT, фибрилляции предсердий и пируэтной тахикардии. Знание этого риска позволяет клиницистам обеспечить адекватный мониторинг интервала QT и управление аритмическим риском, максимально повышая безопасность наших пациентов в это непростое время. В нашем исследовании фибрилляция предсердий была наиболее часто встречающейся в нашем исследовании аритмией и выявляется у каждого четвертого обследованного пациента, что еще раз оправдывает название эпидемии двадцать первого века. Еще одним заслуживающим внимания открытием является высокая доля пациентов с ревматическими пороками клапанов в нашем исследовании, 1 из каждых 5 пациентов с ФП. Эта ситуация не отражена в других исследованиях, в которых процент пациентов с пороками клапанов колеблется от 4% до 19%.

Постоянная ФП была преобладающей клинической формой в нашем исследовании, в отличие от результатов вышеупомянутого европейского исследования (<https://www.euroheartsurvey.org/>) и у пациентов, госпитализированных в нашем центре, где эта клиническая картина была

обнаружена только в треть случаев. Таким образом, очевидно, что распределение паттернов клинических аритмий зависит от медицинских условий, в которых они анализируются, хотя ни в одном случае постоянная ФП не составляла более 50%. Антикоагулянтная терапия широко использовалась среди наших пациентов, и, хотя результаты в некоторой степени отличаются от результатов других исследований, тем не менее, применение антикоагулянтов по-прежнему различается в зависимости от клинической картины аритмии, и их реже назначают для лечения перемежающейся формы, что согласуется с общеевропейской практикой (<https://www.euroheartsurvey.org/>).

Распространенность трепетания предсердий среди больных перенесших новую коронавирусную инфекцию в нашем исследовании низкая. Средний возраст пациентов был больше, чем у пациентов с ФП, и ФП была зарегистрирована у 2 из каждых 3 пациентов в этой группе, что подтверждает предыдущие сообщения о частой связи между этими двумя аритмиями. Хотя количество больных с желудочковыми аритмиями и систолической дисфункцией левого желудочка немало (1,6% от всех больных по критериям MADIT II), следует отметить, что, как и следовало ожидать, амбулаторная кардиологическая клиника не является воротами в систему здравоохранения для пациентов с этим типом болезни сердца, и, таким образом, впервые диагностированные случаи являются исключением на этом уровне помощи. Таким образом, мы считаем, что наши данные могут служить поддержкой для планирования распределения человеческих и материальных ресурсов, а также для установления показателей качества медицинской помощи.

ВЫВОДЫ:

1. Среди больных перенесших новую коронавирусную инфекцию наиболее часто встречающимся видом нарушения ритма явилась фибрилляция предсердий, которая была обнаружена у 29 больных, а также полная и неполная внутрижелудочковая блокада обнаруженная у 28 больных.

2. Выявленные факторы риска могут отрицательно влиять на качество и продолжительность жизни пациентов, в частности пожилого и старческого возраста с различными нарушениями ритма сердца на фоне новой коронавирусной инфекции. У данной категории пациентов следует учитывать наличие неблагоприятных факторов риска с целью своевременного оказания квалифицированной медицинской помощи.

3. По данным разработанной методики стратификации риска развития неблагоприятных исходов, а также инструментально-лабораторным результатам исследования среди пациентов перенесших новую коронавирусную инфекцию можно определить категорию риска развития дестабилизации сердечно-сосудистых заболеваний.

4. Изучение влияния противовирусных препаратов на возникновение и прогрессирование различных аритмий доказало аритмогенный эффект препарата рибавирин, в частности среди больных с внутрижелудочковой блокадой.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется всем больным перенесших новую коронавирусную инфекцию проведение стратификации риска развития аритмий, пациентов, набравших более 15 баллов следует немедленно госпитализировать для оказания своевременной высококвалифицированной медицинской помощи.
2. Перед назначением противовирусных препаратов, в частности рибавирин или фавипиравир необходимо тщательно изучить анамнез больного. Пациентам имевших в анамнезе нарушение ритма различного вида следует избегать назначения противовирусных препаратов, которые усугубляют прогрессирование данного процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19. <https://ishworld.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/>
2. Abu Rmilah AA, Lin G, Begna KH, Friedman PA, Herrmann J. Risk of QTc prolongation among cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Int J Cancer*. 2020;147:3160–7. doi: 10.1002/ijc.33119. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Adlan AM, Panoulas VF, Smith JP, Fisher JP, Kitas GD. Association between corrected QT interval and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42:421–8. doi: 10.3899/jrheum.140861. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Adler A, Novelli V, Amin AS, Abiusi E, Care M, Nannenber EA. et al. An international, multicentered, evidence-based reappraisal of genes reported to cause congenital long QT syndrome. *Circulation*. 2020;141:418–28. doi: 10.1161/circulationaha.119.043132. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Aghagoli G., Gallo M. B., Soliman L. B. et al. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review // *J. Card. Surg.* – 2020. – Apr 19. DOI: 10.1111/jocs.14538. .
6. Albert RK, Schuller JL. Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:1173–80. doi: 10.1164/rccm.201402-0385CI. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus // *Ann. Saudi Med.* – 2016. – Vol. 36, № 1. – P. 78–80. doi: 10.5144/0256–4947.2016.78.

8. Anson BD, Weaver JG, Ackerman MJ, Akinsete O, Henry K, January CT. et al. Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors. *Lancet*. 2005;365:682–6. doi: 10.1016/s0140-6736(05)17950-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19
10. Aromolaran AS, Srivastava U, Alí A, Chahine M, Lazaro D, El-Sherif N. et al. Interleukin-6 inhibition of hERG underlies risk for acquired long QT in cardiac and systemic inflammation. *PLoS One*. 2018;13:e0208321. doi: 10.1371/journal.pone.0208321. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. ASE Statement on Protection of Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak. ASEcho.org
12. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, Atzeni F, Galli M, Cope AP. et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:1755–66. doi: 10.1093/rheumatology/kez087. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC. et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med*. 2020;383:1813–26. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Brigham and Women’s Hospital COVID-19 Critical Care Clinical Guidelines. <http://www.covidprotocols.org/>
15. Burchill L. J., Velkoska E., Dean R. G. et al. Combination rennin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions // *Clin.*

- Sci. (Lond). – 2012. – Vol. 123, № 11. – P. 649–558. DOI: 10.1042/CS20120162.
16. Canna SW, Behrens EM. Making sense of the cytokine storm: a conceptual framework for understanding, diagnosing, and treating hemophagocytic syndromes. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59:329–44. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.002. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 17. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: a pilot study on safety and clinical impact. *J Infect.* 2020;81:318–56. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 18. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G. et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1787–99. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 19. Charbit B, Rosier A, Bollens D, Boccara F, Boelle PY, Koubaa A. et al. Relationship between HIV protease inhibitors and QTc interval duration in HIV-infected patients: a cross-sectional study. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67:76–82. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03332.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 20. Chauhan K, Ackerman MJ, Crowson CS, Matteson EL, Gabriel SE. Population-based study of QT interval prolongation in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:84–9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 21. Chen C. et al. Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19

- 22.Chen C., Zhou Y., Wang D. W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis // Herz. – 2020. – Vol. 45, № 3. – P. 230–232. DOI: 10.1007/s00059-020-04909-z.
- 23.Chico RM, Chandramohan D. Azithromycin plus chloroquine: combination therapy for protection against malaria and sexually transmitted infections in pregnancy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7:1153–67. doi: 10.1517/17425255.2011.598506. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 24.Chinello P, Petrosillo N, Pittalis S, Biava G, Ippolito G, Nicastrì E. QTc interval prolongation during favipiravir therapy in an Ebolavirus-infected patient. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:e0006034. doi: 10.1371/journal.pntd.0006034. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 25.Chloroquine. DrugBank; 2005 [updated January 7, 2021; cited 2020 November 18]; Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00608>.
- 26.Choi AD, Abbara S, Branch KR, Feuchtner GM, Ghoshhajra B, Nieman K, Pontone G, Villines TC, Williams MC, Blankstein R, Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidance for Use of Cardiac Computed Tomography Amidst the COVID-19 Pandemic, *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2020.03.002>
- 27.Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Bar-Cohen R, Barbhuiya C. et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med.* 2020;26:808–9. doi: 10.1038/s41591-020-0888-2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 28.Chou HW, Wang JL, Chang CH, Lai CL, Lai MS, Chan KA. Risks of cardiac arrhythmia and mortality among patients using new-generation macrolides, fluoroquinolones, and β -lactam/ β -lactamase inhibitors: a Taiwanese

- nationwide study. *Clin Infect Dis*. 2015;60:566–77. doi: 10.1093/cid/ciu914. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Cohen JD, Babiarz JE, Abrams RM, Guo L, Kameoka S, Chiao E. et al. Use of human stem cell derived cardiomyocytes to examine sunitinib mediated cardiotoxicity and electrophysiological alterations. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011;257:74–83. doi: 10.1016/j.taap.2011.08.020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Coleman CM, Sisk JM, Mingo RM, Nelson EA, White JM, Frieman MB. Abelson kinase inhibitors are potent inhibitors of severe acute respiratory syndrome coronavirus and Middle East respiratory syndrome coronavirus fusion. *J Virol*. 2016;90:8924–33. doi: 10.1128/jvi.01429-16. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Conner SD, Schmid SL. Identification of an adaptor-associated kinase, AAK1, as a regulator of clathrin-mediated endocytosis. *J Cell Biol*. 2002;156:921–9. doi: 10.1083/jcb.200108123. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. U.S. Food & Drug Administration; 2020 November 21 [cited 2020 November 22]; Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19>.
33. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes monoclonal antibody for treatment of COVID-19. U.S. Food & Drug Administration; 2020 November 9 [cited 2020 November 11]; Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibody-treatment-covid-19>.
34. Coronavirus (COVID-19) update: FDA revokes emergency use authorization for chloroquine and hydroxychloroquine. U.S. Food & Drug Administration;

- 2020 June 15 [cited 2020 July 15]; Available from:
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>.
35. Coronavirus: COVID-19 Information for transplant professionals.
<https://bts.org.uk/wpcontent/uploads/2020/03/Coronavirus-transplant-information-25th-March-2020.pdf>
36. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020;57:279–83. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. COVID-19 Вактинчалик тавсиялар 8-версия Буйрук 82.pdf
38. Crotti L, Arbelo E. COVID-19 treatments, QT interval, and arrhythmic risk: The need for an international registry on arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020;17:1423–4. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.024. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Cubeddu LX. Drug-induced inhibition and trafficking disruption of ion channels: pathogenesis of QT abnormalities and drug-induced fatal arrhythmias. *Curr Cardiol Rev.* 2016;12:141–54. doi: 10.2174/1573403X12666160301120217. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Cubeddu LX. Iatrogenic QT abnormalities and fatal arrhythmias: mechanisms and clinical significance. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5:166–76. doi: 10.2174/157340309788970397. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Cubeddu LX. QT prolongation and fatal arrhythmias: a review of clinical implications and effects of drugs. *Am J Ther.* 2003;10:452–7. doi: 10.1097/00045391-200311000-00013. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

42. de Abajo F. J., Rodríguez-Martín S., Lerma V. et al. Use of renninangiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study // *Lancet*. – 2020. – May 14. – P. 1705–1714. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31030-8. PMID: 32416785.
43. de Jong J, Hellemans P, Jiao JJ, Huang Y, Mesens S, Sukbuntherng J. et al. Ibrutinib does not prolong the corrected QT interval in healthy subjects: results from a thorough QT study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;80:1227–37. doi: 10.1007/s00280-017-3471-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. Deng W, Baki L, Yin J, Zhou H, Baumgarten CM. HIV protease inhibitors elicit volume-sensitive Cl⁻ current in cardiac myocytes via mitochondrial ROS. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;49:746–52. doi: 10.1016/j.yjmcc.2010.08.013. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
45. Dong Q, Fu XX, Du LL, Zhao N, Xia CK, Yu KW. et al. Blocking of the human ether-à-go-go-related gene channel by imatinib mesylate. *Biol Pharm Bull*. 2013;36:268–75. doi: 10.1248/bpb.b12-00778. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Driggin E., Madhavan M. V., Bikdeli B. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2020. – Vol. 75, № 18. – P. 2352–2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
47. Elkind M.S., Harrington R.A., Benjamin I.J. Role of the American Heart Association in the Global COVID-19 Pandemic. Originally published 17 Mar 2020 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046749>
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046749>
48. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 Mar 11. pii: S2213-2600(20)30116-8. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8. [Epub ahead of print]

[https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30116-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30116-8/fulltext)

49. FDA briefing document Arthritis Advisory Committee meeting April 23, 2018 NDA 207924 baricitinib Janus kinase (JAK) inhibitor for RA Eli Lilly and Company (Lilly). U.S. Food & Drug Administration; 2018 [cited 2020 December 27]; Available from: <https://www.fda.gov/media/112372/download>.
50. Fernández-Velasco M, Ruiz-Hurtado G, Hurtado O, Moro MA, Delgado C. TNF-alpha downregulates transient outward potassium current in rat ventricular myocytes through iNOS overexpression and oxidant species generation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H238–45. doi: 10.1152/ajpheart.01122.2006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Ferrario C. M., Jessup J., Chappell M. C. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2 // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111, № 20. – P. 2605–2610. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
52. Ferrario C.M., Jessup J., Gallagher P.E., et al. Effects of renin-angiotensin system blockage on renal angiotensin-(1-7) forming enzymes and receptors. *Kidney Int.*, 2005; 68: 2189-96
53. Ficker E, Dennis AT, Wang L, Brown AM. Role of the cytosolic chaperones Hsp70 and Hsp90 in maturation of the cardiac potassium channel HERG. *Circ Res*. 2003;92:e87–100. doi: 10.1161/01.Res.0000079028.31393.15. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
54. Frederik G.P. et al. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From ACC’s Interventional Council and SCAI. *JACC*, March 2020 DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.021
55. Gaddi A. V., Galuppo P., Yang J. Creatine phosphate administration in cell energy impairment conditions: a summary of past and present research //

- Heart. Lung. Circ. – 2017. – Vol. 26, № 10. – P. 1026–1035. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.12.020.
56. Gao Y. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020 Mar 17. doi: 10.1002/jmv.25770.
57. Gatti G, Alessandrini A, Camera M, Di Biagio A, Bassetti M, Rizzo F "Influence of indinavir and ritonavir on warfarin anticoagulant activity." *AIDS* 12 (1998): 825-6
58. Ghatalia P, Je Y, Kaymakcalan MD, Sonpavde G, Choueiri TK. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer.* 2015;112:296–305. doi: 10.1038/bjc.2014.564. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, Perry JK, Feng JY, Porter DP. et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *J Biol Chem.* 2020;295:6785–97. doi: 10.1074/jbc.RA120.013679. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
60. Gorelik M, Lee Y, Abe M, Andrews T, Davis L, Patterson J. et al. IL-1 receptor antagonist, anakinra, prevents myocardial dysfunction in a mouse model of Kawasaki disease vasculitis and myocarditis. *Clin Exp Immunol.* 2019;198:101–10. doi: 10.1111/cei.13314. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
61. Grant AO. Cardiac ion channels. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2:185–94. doi: 10.1161/circep.108.789081. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
62. Grasselli G. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy. *JAMA* 2020. Published Online 13.03.2020, DOI:10.1001/jama.2020.4031.

63. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al.. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New Eng J Med*. February 28, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [epub ahead of print].
64. Guha A, Derbala MH, Zhao Q, Wiczer TE, Woyach JA, Byrd JC. et al. Ventricular arrhythmias following ibrutinib initiation for lymphoid malignancies. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:697–8. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.002. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
65. Guo J, Wang T, Li X, Shallow H, Yang T, Li W. et al. Cell surface expression of human ether-a-go-go-related gene (hERG) channels is regulated by caveolin-3 protein via the ubiquitin ligase Nedd4-2. *J Biol Chem*. 2012;287:33132–41. doi: 10.1074/jbc.M112.389643. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
66. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol*. – 2020. – Vol. 27. – P. e201017. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
67. Gupta AK, Parker BM, Priyadarshi V, Parker J. Cardiac adverse events with remdesivir in COVID-19 infection. *Cureus*. 2020;12:e11132. doi: 10.7759/cureus.11132. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
68. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 // *Therapeutic Drug. Dev. Res.* – 2020. – Mar 4; 10.1002/ddr.21656. DOI: 10.1002/ddr.21656. URL: researchgate.net.
69. Han SN, Sun XY, Zhang Z, Zhang LR. The protease inhibitor atazanavir blocks hERG K(+) channels expressed in HEK293 cells and obstructs hERG protein transport to cell membrane. *Acta Pharmacol Sin*. 2015;36:454–62. doi: 10.1038/aps.2014.165. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

70. Hancox JC, Hasnain M, Vieweg WV, Crouse EL, Baranchuk A. Azithromycin, cardiovascular risks, QTc interval prolongation, torsade de pointes, and regulatory issues: a narrative review based on the study of case reports. *Ther Adv Infect Dis.* 2013;1:155–65. doi: 10.1177/2049936113501816. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
71. Hartmann JT, Haap M, Kopp HG, Lipp HP. Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab.* 2009;10:470–81. doi: 10.2174/138920009788897975. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
72. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19 <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addressesconcerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
73. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
74. Hui H., Zhang Y., Yang X. et al. Clinical and radiographic features of cardiac injury in patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Medrxiv.org*, posted 27.02.2020. DOI: 10.1101/2020.02.24.20027052.
75. Hypertension Canada’s Statement on: Hypertension, ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers and COVID-19. <https://hypertension.ca/wp-content/uploads/2020/03/2020-30-15-Hypertension-CanadaStatement-on-COVID-19-ACEi-ARB.pdf>
76. Inciardi R. M., Lupi L., Zacccone G. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Mar 27. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096.

77. Itkonen MK, Tornio A, Lapatto-Reiniluoto O et al. Clopidogrel Increases Dasabuvir Exposure With or Without Ritonavir, and Ritonavir Inhibits the Bioactivation of Clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:219-228.
78. Jain P, Thompson PA, Keating M, Estrov Z, Ferrajoli A, Jain N. et al. Long-term outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia who discontinue ibrutinib. *Cancer*. 2017;123:2268–73. doi: 10.1002/cncr.30596. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
79. Jain S, Workman V, Ganeshan R, Obasare ER, Burr A, DeBiasi RM. et al. Enhanced electrocardiographic monitoring of patients with coronavirus disease 2019. *Heart Rhythm*. 2020;17:1417–22. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.04.047. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
80. Jeevaratnam K, Chadda KR, Huang CL, Camm AJ. Cardiac potassium channels: physiological insights for targeted therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018;23:119–29. doi: 10.1177/1074248417729880. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
81. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V. et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2031994. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
82. Kang Y, Guo J, Yang T, Li W, Zhang S. Regulation of the human ether-a-go-go-related gene (hERG) potassium channel by Nedd4 family interacting proteins (Ndfips) *Biochem J*. 2015;472:71–82. doi: 10.1042/bj20141282. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
83. Kawada H, Niwano S, Niwano H, Yumoto Y, Wakisaka Y, Yuge M. et al. Tumor necrosis factor-alpha downregulates the voltage gated outward K⁺ current in cultured neonatal rat cardiomyocytes: a possible cause of electrical

- remodeling in diseased hearts. *Circ J.* 2006;70:605–9. doi: 10.1253/circj.70.605. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
84. Keller DI, Grenier J, Christé G, Dubouloz F, Osswald S, Brink M. et al. Characterization of novel KCNH2 mutations in type 2 long QT syndrome manifesting as seizures. *Can J Cardiol.* 2009;25:455–62. doi: 10.1016/s0828-282x(09)70117-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
85. Kloth JS, Pagani A, Verboom MC, Malovini A, Napolitano C, Kruit WH. et al. Incidence and relevance of QTc-interval prolongation caused by tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer.* 2015;112:1011–6. doi: 10.1038/bjc.2015.82. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
86. Kochi A. N., Tagliari A. P., Forleo G. B. et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2020. – Vol. 31, № 5. – P. 1003–1008. DOI: 10.1111/jce.14479.
87. Kumagai Y, Murakawa Y, Hasunuma T, Aso M, Yuji W, Sakurai T. et al. Lack of effect of favipiravir, a novel antiviral agent, on QT interval in healthy Japanese adults. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015;53:866–74. doi: 10.5414/cp202388. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
88. Küppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2005;5:251–62. doi: 10.1038/nrc1589. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
89. Kwong J.C., Schwartz K.L., Campitelli M.A. et al. Acute myocardial infarction after laboratory–confirmed influenza infection. *N. Engl. J. Med.*, 2018, vol. 378, no. 4, pp. 345–353. doi: 10.1056/NEJMoa1702090. PMID: 29365305.
90. Lampson BL, Yu L, Glynn RJ, Barrientos JC, Jacobsen ED, Banerji V. et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood.* 2017;129:2581–4. doi: 10.1182/blood-2016-10-742437. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- 91.Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG and Lessler J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* March 10, 2020. doi:10.7326/M20-0504. [epub ahead of print].
- 92.Lazzerini PE, Capecchi PL, Acampa M, Morozzi G, Bellisai F, Bacarelli MR. et al. Anti-Ro/SSA-associated corrected QT interval prolongation in adults: the role of antibody level and specificity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:1463–70. doi: 10.1002/acr.20540. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 93.Lazzerini PE, Capecchi PL, El-Sherif N, Laghi-Pasini F, Boutjdir M. Emerging arrhythmic risk of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e010595. doi: 10.1161/jaha.118.010595. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 94.Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Assessing QT interval in patients with autoimmune chronic inflammatory diseases: perils and pitfalls. *Lupus Sci Med.* 2016;3:e000189. doi: 10.1136/lupus-2016-000189. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 95.Lazzerini PE, Yue Y, Srivastava U, Fabris F, Capecchi PL, Bertolozzi I. et al. Arrhythmogenicity of anti-Ro/SSA antibodies in patients with torsades de pointes. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9:e003419. doi: 10.1161/circep.115.003419. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 96.Lee HA, Hyun SA, Byun B, Chae JH, Kim KS. Electrophysiological mechanisms of vandetanib-induced cardiotoxicity: comparison of action potentials in rabbit Purkinje fibers and pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *PLoS One.* 2018;13:e0195577. doi:

- 10.1371/journal.pone.0195577. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
97. Leong DP, Caron F, Hillis C, Duan A, Healey JS, Fraser G. et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2016;128:138–40. doi: 10.1182/blood-2016-05-712828. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
98. Li B., Yang J., Zhao F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China // *Clin. Res. Cardiol.* – 2020. – Vol. 109, № 5. – P. 531–538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
99. Liu K, Fang YY, Deng Y et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020. Feb 7. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
100. Liu Y, Yang Y, Zhang C et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020;63:364-374.
101. Liu, Yang et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19 *The Lancet Infect Dis*, Published: March 19, 2020 DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
102. Llibre JM, Romeu J, Lopez E, Sirera G "Severe interaction between ritonavir and acenocoumarol." *Ann Pharmacother* 36 (2002): 621-3
103. Long B., Brady W. J., Koyfman A. et al. Cardiovascular complications in COVID-19 // *Am. J. Emerg. Med.* – 2020. – Apr 18. – P. 1–4. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.04.048.
104. Luo C, Wang K, Zhang H. Modelling the effects of chloroquine on KCNJ2-linked short QT syndrome. *Oncotarget*. 2017;8:106511–26. doi: 10.18632/oncotarget.22490. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

105. Mahmud E. The Evolving Pandemic of COVID-19 and Interventional Cardiology. Position of President of Society for Cardiovascular Angiography & Interventions. www.scai.org, 16.03.2020.
106. Malin JJ, Suárez I, Priesner V, Fätkenheuer G, Rybniker J. Remdesivir against COVID-19 and other viral diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2020;34 doi: 10.1128/cmr.00162-20. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
107. Malviya A. Ventricular arrhythmia risk due to chloroquine / hydroxychloroquine treatment for COVID-19: should it be given. *Indian Heart J.* 2020;72:131–2. doi: 10.1016/j.ihj.2020.04.006. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
108. Marsousi N, Daali Y, Fontana P et al. Impact of Boosted Antiretroviral Therapy on the Pharmacokinetics and Efficacy of Clopidogrel and Prasugrel Active Metabolites. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:1347-1354.
109. Mehra M. R., Desai S. S., Ruschitzka F. et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis // *Lancet.* – 2020. – Published Online May 22. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).
110. Mehra MR, Ruschitzka F, COVID-19 Illness and Heart Failure: A Missing Link? *JACC: Heart Failure* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.03.004>.
111. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395:1033–4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
112. Milberg P, Eckardt L, Bruns HJ, Biertz J, Ramtin S, Reinsch N. et al. Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: fast phase 3 repolarization prevents early afterdepolarizations

- and torsade de pointes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303:218–25. doi: 10.1124/jpet.102.037911. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
113. Moriarty LF, et al. "Public health responses to Covid-19 outbreaks on cruise ships — worldwide, February -March" *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; Published online March 23 DOI: 10.15585/mmwr.mm6912e3.
114. Morita H, Zipes DP, Morita ST, Wu J. Mechanism of U wave and polymorphic ventricular tachycardia in a canine tissue model of Andersen-Tawil syndrome. *Cardiovasc Res.* 2007;75:510–8. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.04.028. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
115. Nakken B, Munthe LA, Kontinen YT, Sandberg AK, Szekanecz Z, Alex P. et al. B-cells and their targeting in rheumatoid arthritis--current concepts and future perspectives. *Autoimmun Rev.* 2011;11:28–34. doi: 10.1016/j.autrev.2011.06.010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
116. Nguyen LS, Dolladille C, Drici MD, Fenioux C, Alexandre J, Mira JP. et al. Cardiovascular toxicities associated with hydroxychloroquine and azithromycin: an analysis of the World Health Organization pharmacovigilance database. *Circulation.* 2020;142:303–5. doi: 10.1161/circulationaha.120.048238. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
117. Niu L., An X.J., Tian J. et al. 124 cases of clinical analysis of children with viral myocarditis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2015, vol. 19, no. 15, pp. 2856–2859. PMID: 26241540.
118. Noval Rivas M, Arditi M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:391–405. doi: 10.1038/s41584-020-0426-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
119. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel

- coronavirus diseases (COVID-19) in China [Chinese]. Chinese Center for Disease Control and Prevention Weekly 2020;41:145–51.
120. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. Published online March 23, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4683
121. Oudit G. Y., Kassiri Z., Jiang C. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 39, № 7. – P. 618–25. doi: 10.1111/j.1365–2362.2009.02153.x.
122. Owens RC, Jr Jr. Risk assessment for antimicrobial agent-induced QTc interval prolongation and torsades de pointes. *Pharmacotherapy*. 2001;21:301–19. doi: 10.1592/phco.21.3.301.34206. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
123. Pan Z, Scheerens H, Li SJ, Schultz BE, Sprengeler PA, Burrill LC. et al. Discovery of selective irreversible inhibitors for Bruton's tyrosine kinase. *ChemMedChem*. 2007;2:58–61. doi: 10.1002/cmdc.200600221. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
124. Panama BK, Latour-Villamil D, Farman GP, Zhao D, Bolz SS, Kirshenbaum LA. et al. Nuclear factor kappaB downregulates the transient outward potassium current I_(to,f) through control of KChIP2 expression. *Circ Res*. 2011;108:537–43. doi: 10.1161/circresaha.110.229112. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
125. Panoulas VF, Toms TE, Douglas KM, Sandoo A, Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A. et al. Prolonged QTc interval predicts all-cause mortality in patients with rheumatoid arthritis: an association driven by high inflammatory burden. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:131–7. doi: 10.1093/rheumatology/ket338. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

126. Petkova-Kirova PS, Gursoy E, Mehdi H, McTiernan CF, London B, Salama G. Electrical remodeling of cardiac myocytes from mice with heart failure due to the overexpression of tumor necrosis factor- α . *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H2098–107. doi: 10.1152/ajpheart.00097.2005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
127. Raschi E, Poluzzi E, Koci A, Moretti U, Sturkenboom M, Ponti FD. Macrolides and torsadogenic risk: emerging issues from the FDA pharmacovigilance database. *J Pharmacovigil*. 2013;1:1000104. doi: 10.4172/2329-6887.1000104. [CrossRef] [Google Scholar]
128. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012;366:1881–90. doi: 10.1056/NEJMoa1003833. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
129. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for drug interactions on QTc interval in exploratory COVID-19 treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2623–4. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.016. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
130. Roden DM. Long QT syndrome and torsades de pointes: basic and clinical aspects. In: El-Sherif N, P Samet, editors. *Cardiac Pacing and Electrophysiology*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1991. p. 265-84.
131. Roder K, Werdich AA, Li W, Liu M, Kim TY, Organ-Darling LE. et al. RING finger protein RNF207, a novel regulator of cardiac excitation. *J Biol Chem*. 2014;289:33730–40. doi: 10.1074/jbc.M114.592295. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
132. Rodríguez-Menchaca AA, Navarro-Polanco RA, Ferrer-Villada T, Rupp J, Sachse FB, Tristani-Firouzi M. et al. The molecular basis of chloroquine block of the inward rectifier Kir21 channel. *Proc Natl Acad Sci U*

- S A. 2008;105:1364–8. doi: 10.1073/pnas.0708153105. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
133. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intens. Care Med.* – 2020. – Vol. 6. – P. 1–4. DOI: 10.1007/s00134-020-06028-z.
134. Salem JE, Manouchehri A, Bretagne M, Lebrun-Vignes B, Groarke JD, Johnson DB. et al. Cardiovascular toxicities associated with ibrutinib. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1667–78. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.056. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
135. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020;323:1824–36. doi: 10.1001/jama.2020.6019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
136. Sham S, Madheshwaran M, Tamilselvam TN, Rajeswari S. Correlation of QT interval with disease activity in newly detected SLE patients at baseline and during flare. *Indian J Rheumatol.* 2015;10:121–4. doi: 10.1016/j.injr.2015.03.010. [CrossRef] [Google Scholar]
137. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 25. – P. e200950. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
138. Simpson TF, Kovacs RJ, Stecker EC. Ventricular arrhythmia risk due to hydroxychloroquine-azithromycin treatment for COVID-19. *American College of Cardiology*; 2020 March 29 [cited 2020 March 31]; Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>.

139. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2020;50:611–9. doi: 10.3906/sag-2004-145. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
140. Soliman EZ, Lundgren JD, Roediger MP, Duprez DA, Temesgen Z, Bickel M. et al. Boosted protease inhibitors and the electrocardiographic measures of QT and PR durations. *AIDS.* 2011;25:367–77. doi: 10.1097/QAD.0b013e328341dcc0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
141. Song Y, Shryock JC, Wagner S, Maier LS, Belardinelli L. Blocking late sodium current reduces hydrogen peroxide-induced arrhythmogenic activity and contractile dysfunction. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;318:214–22. doi: 10.1124/jpet.106.101832. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
142. Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, Priori S, Robinson JL. et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation.* 2000;102:1178–85. doi: 10.1161/01.cir.102.10.1178. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
143. Sung RJ, Wu SN, Wu JS, Chang HD, Luo CH. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias in relation to Andersen-Tawil syndrome under conditions of reduced IK1: a simulation study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291:H2597–605. doi: 10.1152/ajpheart.00393.2006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
144. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2013;368:1704–12. doi: 10.1056/NEJMoa1300799. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
145. Tran HT, Chow MS, Kluger J. Amiodarone induced torsades de pointes with excessive QT dispersion following quinidine induced polymorphic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20:2275–8. doi:

- 10.1111/j.1540-8159.1997.tb04249.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
146. Tufan AN, Sag S, Oksuz MF, Ermurat S, Coskun BN, Gullulu M. et al. Prolonged Tpeak-Tend interval in anti-Ro52 antibody-positive connective tissue diseases. *Rheumatol Int.* 2017;37:67–73. doi: 10.1007/s00296-016-3488-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
147. Tuomi JM, Xenocostas A, Jones DL. Increased susceptibility for atrial and ventricular cardiac arrhythmias in mice treated with a single high dose of ibrutinib. *Can J Cardiol.* 2018;34:337–41. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
148. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 11. – P. 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
149. Wang J, Wang H, Zhang Y, Gao H, Nattel S, Wang Z. Impairment of HERG K(+) channel function by tumor necrosis factor- α : role of reactive oxygen species as a mediator. *J Biol Chem.* 2004;279:13289–92. doi: 10.1074/jbc.C400025200. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
150. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30:269–71. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
151. Welt F. G. P., Shah P. B., Aronow H. D. et al. American College of Cardiology’s Interventional Council and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Catheterization Laboratory Considerations

- During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From the ACC's Interventional Council and SCAI // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 75, № 18. – P. 2372–2375. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.021. .
152. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. World Health Organization; 2021 [updated 2021 January 10; cited 2021 January 11]; Available from: <https://covid19.who.int/>.
153. Williams B., Zhang Y. Hypertension, rennin-angiotensin-aldosterone system inhibition, and COVID-19 // *Lancet.* – 2020. – May 18. DOI:10.1016/s0140-6736(20)31131-4.
154. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584:430–6. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
155. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117:10970–5. doi: 10.1073/pnas.2005615117. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
156. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
157. Yang C., Jin Z. An acute respiratory infection runs into the most common noncommunicable epidemic – COVID-19 and Cardiovascular Diseases // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 25. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0934.
158. Yang T, Roden DM. Extracellular potassium modulation of drug block of IKr Implications for torsade de pointes and reverse use-dependence. *Circulation.* 1996;93:407–11. doi: 10.1161/01.cir.93.3.407. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

159. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020.], [Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz* 2020.
160. Yatani A, Wakamori M, Mikala G, Bahinski A. Block of transient outward-type cloned cardiac K⁺ channel currents by quinidine. *Circ Res*. 1993;73:351–9. doi: 10.1161/01.res.73.2.351. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
161. Yu C. M., Wong R. S., Wu E. B. et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome // *Postgrad. Med. J.* – 2006. – Vol. 82 (964). – P. 140–144. DOI: 10.1136/pgmj.2005.037515.
162. Zeng J., Huang J., Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital // *Intens. Care Med.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1–3. DOI: 10.1007/s00134-020-05993-9.
163. Zheng Y, Ma Y, Zhang J, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Mar 5. doi:10.1038/s41569-020-0360-5. [Epub ahead of print].
164. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
165. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10229). – P. 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

166. Zhu H., Rhee J. W., Cheng P. et al. Cardiovascular complications in patients with COVID-19: consequences of viral toxicities and host immune response // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2020. – Vol. 22, № 5. – P. 32. DOI: 10.1007/s11886-020-01292-3.
167. Zima AV, Blatter LA. Redox regulation of cardiac calcium channels and transporters. *Cardiovasc Res.* 2006;71:310–21. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.02.019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
168. Авдейкин С. Н., Тюрин И. Н., Козлов И. А. Коррекция гемодинамики при тяжелой внебольничной пневмонии, осложненной острым респираторным дистресс-синдромом // *Медицинский алфавит.* – 2018. – Т. 2, № 18. – С. 19–28.
169. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: Методические рекомендации. Официальный сайт Федерации анестезиологов и реаниматологов <http://www.far.org.ru/recomendation>.
170. Баутин А. Е., Осовских В. В. Острая правожелудочковая недостаточность // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* – 2018. – Т. 15, № 5. – С. 74–86. DOI: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-5-74-86>.
171. Белова Ю. Н., Тарасова А. А., Острейков И. Ф. Эффективность кардиотрофной терапии у новорожденных с постгипоксическим повреждением миокарда // *Общая реаниматология.* – 2011. – Т. 7, № 4. – С. 38–42. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-4-38>.
172. Еременко А. А. Медикаментозное лечение острой сердечной недостаточности: что есть и что нас ждет // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 29–37. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-29-37.

173. Козлов И. А., Тюрин И. Н. Септическая кардиопатия: спорные вопросы и перспективы // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 49–58. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-49-58.
174. Ломиворотов В. В., Ломиворотов В. Н. Периоперационное повреждение и инфаркт миокарда // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 51–56. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-51-56.
175. Мухиддинов А.И., Ташкенбаева Э.Н., Хайдарова Д.Д., Абдиева Г.А., Тогаева Б.М. Клиническая характеристика прогрессирования артериальной гипертензии с риском сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19. Polish science journal. International science journal. Issue 1(34) part 1 Warsaw 2021, p. 220-226.
176. Официальный сайт Американской коллегии кардиологов. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>.
177. Официальный сайт Европейского общества кардиологов. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).
178. Официальный сайт Российского кардиологического общества. https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/lechenie_iapf_ili_bra_vo_vremya_pandemii_covid19/

