

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «БАШКИРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МУСИН Тимур Ильгамович

**ИЗМЕНЕНИЯ ЭКГ В ВИДЕ J-ВОЛНЫ КАК ПРЕДИКТОР
НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ ПРИ
COVID-19**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент

Багманова Зилия Адиповна

Уфа – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Новая коронавирусная инфекция COVID-19	13
1.2. Системное влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19-АП.....	16
1.3. Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19-АП.....	21
1.4. J-волна на ЭКГ при различных патологиях и риск развития жизнеугрожающей аритмии.....	28
1.5 Изменения структуры и функции сердца у больных COVID-19-АП после выписки из стационара	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Общая характеристика клинического материала и дизайн исследования....	36
2.2. Методы обследования пациентов.....	39
2.3. Электрокардиографический анализ в диагностике больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19-АП.....	42
2.4. Трансторакальная эхокардиография в диагностике больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19-АП.....	43
2.5. Статистический анализ.....	45
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ПАЦИЕНТОВ С COVID-19-АП	48
3.1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов на госпитальном этапе.	48
3.2. Сравнительная оценка клинических данных больных COVID-19-АП в зависимости от наличия J-волны на ЭКГ	48
3.3. Сравнительная оценка результатов лабораторных показателей крови у больных COVID-19-АП с J-волной и COVID-19-АП без J-волны	53
ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19-АП.....	55
4.1. Сравнительная оценка результатов ЭКГ у больных COVID-19-АП в зависимости от наличия J-волны на ЭКГ	55
4.2. Сравнительный анализ 28-дневной смертности среди больных COVID-19-АП с J-волной и COVID-19-АП без J-волны на ЭКГ	58
4.3. Клинико-инструментальная характеристика больных COVID-19-АП с J- волной на ЭКГ и летальным исходом в стационаре	58
4.4. Независимые предикторы 28-дневной смертности в мультивариантном логистическом регрессионном анализе при COVID-19-АП.....	62
4.5. Кривая выживаемости Каплана-Мейера у пациентов с COVID-19-АП в течение 28 дней	63
ГЛАВА 5. ВИДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19-АП	65
5.1. Медикаментозное лечение больных COVID-19-АП с J-волной и COVID-19- АП без J-волны на ЭКГ	65
5.2. Кислородотерапия, неинвазивная и инвазивная вентиляция легких у больных COVID-19-АП в зависимости от наличия J-волны на ЭКГ	66
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ	68

6.1. Сравнительная оценка данных трансторакальной эхокардиографии с опцией TDI выживших больных COVID-19-АП с сохраняющимися изменениями на ЭКГ в виде J-волны через 6 месяцев после выписки из стационара и контрольной группы	68
ГЛАВА 7. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....	75
Клинический пример 1	75
Клинический пример 2	81
Клинический пример 3	89
ОБСУЖДЕНИЕ	100
ВЫВОДЫ	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Пандемия COVID-19-ассоциированной пневмонии сопровождается высокой смертностью. По данным метаанализа Abate S. M. et al., включавшего 32 исследования и 23082 больных, госпитальная летальность составила в среднем 15% (от 1 до 52%), зафиксированная в разных странах (Abate S.M., 2021). Среди 2634 госпитализированных пациентов в США умер каждый пятый больной [18]. В Евразийском регистре АКТИВ (Российская Федерация и 6 стран, в составе которых Армения, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Молдова, Узбекистан) уровень летальности в популяции госпитализированных по поводу COVID-19-ассоциированной пневмонии больных был 7,6% среди 5808 человек (Арутюнов Г.П., 2021).

Как в ранних, так и более поздних версиях «Методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19» [11–13] отмечалось, что, несмотря на наличие множества клинических и морфологических масок COVID-19-ассоциированной пневмонии, после поражения лёгких на первом месте стоит повреждение сердца среди других органов и систем. Вирус SARS-CoV-2 может индуцировать как ишемическое повреждение кардиомиоцитов, так и миокардит, тогда и на ЭКГ выявляются изменения реполяризации и, в последующем фиксируются наджелудочковые и желудочковые аритмии (Bhatla, 2020)

В доступной литературе имеются отдельные сообщения об изменениях сердца у больных COVID-19-ассоциированной пневмонией в виде «J волны» на ЭКГ (Н. Karadeniz, 2020), (рисунок 1). Впервые появление «J волны» описано J. Osborn при гипотермии в 1953 году, в честь которого эта волна и называется «зубец Осборна» (Osborn J., 1953). В последующем у больных и с нормальной температурой тела регистрировался «зубец Осборна» при таких различных

патологических состояниях и заболеваниях, как: гиперкальциемия, послеоперационный перикардит, состояние после клинической смерти, употребление кокаина, передозировка галоперидола, вследствие инфаркта миокарда и вазоспастической стенокардии, заболеваниях нервной системы (Fleming P.R., 1957; Hersch, 1961; Marayama M, 2002; Haïssaguerre M, 2019; Otero J, 2000; Martinez J.A., 1998), аритмогенной дисплазии правого желудочка (Lin CY, 2021).

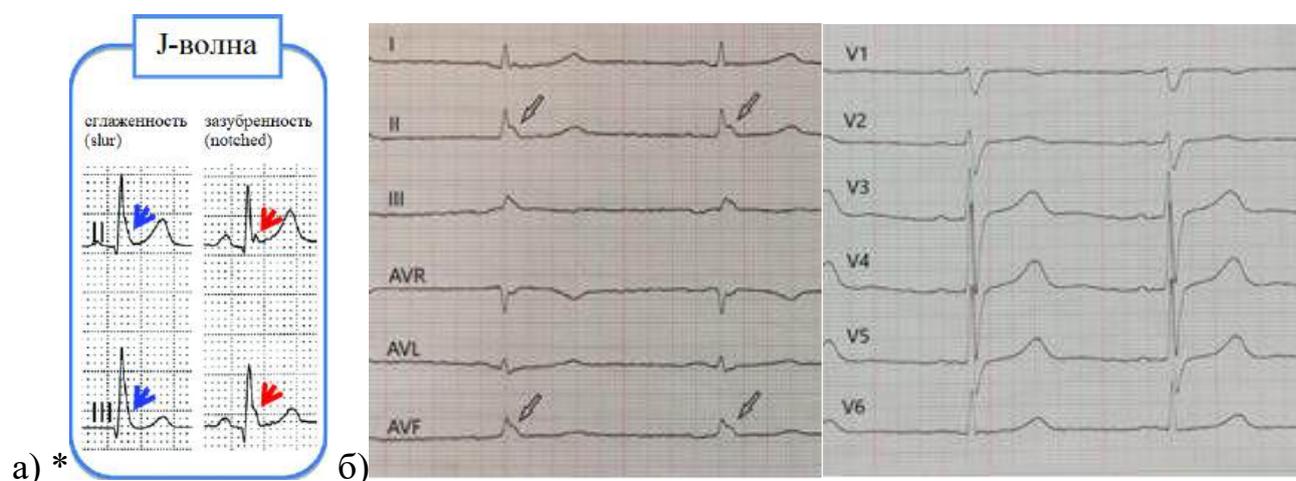


Рисунок 1 - а) Морфология J-волны в виде 2-х типов: сглаженная J-волна «slur типа» и зазубренная J-волна «notch типа». б) ЭКГ пациента с подтвержденным COVID-19-АП, стандартные и грудные отведения. В отведениях II, III, aVF определяется J-волна «slur-типа».

Примечание: * - источник: [33]

В экспериментальных исследованиях было доказано, что базовая трансмуральная электрическая неоднородность (при наличии J-волны) может значительно усугубляться при определенных условиях (использование лекарственных препаратов и нарушение обмена электролитов, изменение вегетативного тонуса), что может привести к фатальным аритмиям (Gussak I., 2000).

К одному из факторов аритмогенеза у больных с новой коронавирусной инфекцией следует отнести накопление и переизбыток ангиотензина II, который

может способствовать развитию фиброза миокарда и ремоделированию сердца, предрасполагающих к развитию нарушений ритма сердца (Bhatla, 2020).

Такое поражение миокарда при COVID-19 может быть доказано как регистрацией впервые выявленной эктопической активности, так и учащением пароксизмов тахикардии, наблюдавшихся до пандемии. У 7,3% пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией одним из первых симптомов заболевания было учащенное сердцебиение (Liu K., 2020). В целом частота выявляемых нарушений ритма сердца у пациентов в острой стадии COVID-19-ассоциированной пневмонией составила 15,7%. В отделении интенсивной терапии аритмии выявлялись практически у каждого второго больного с COVID-19-ассоциированной пневмонией (Wang D, 2020).

Жизнеугрожающие аритмии (желудочковая тахикардия/фибриляция желудочков) и повышение уровня тропонина были зарегистрированы в 11,5% случаев, что также не исключало развитие вирусного миокардита на фоне COVID-19-ассоциированной пневмонии (Kuck K. H., 2020).

По результатам патологоанатомических секций миокардит выявлялся в 4,5% - 7,2% умерших в острой стадии COVID-19-ассоциированной пневмонии (Kawai K, 2021; Halushka MK, 2021). Кроме того, у выживших больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией, обследованных с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца через 1-2 месяца после выписки из стационара, выявлялся вирусный миокардит в 30% случаев (Kotecha T., 2021).

Согласно национальному регистру Департамента здравоохранения США, отсроченные последствия заболевания в виде нарушения сердечного ритма выявляются в 8,41% среди 73435 больных через 6 месяцев после острой COVID-19-ассоциированной пневмонии инфекции, как признак постковидного синдрома (Al-Aly, 2021).

Всё вышеуказанное и определяет актуальность данной темы. Своевременная диагностика жизнеугрожающих нарушений ритма сердца вследствие скрытого повреждения миокарда и вторичной каналопатии в виде J-волны, выявление

нарушения структуры и функции сердца может позволить выбрать правильную тактику ведения и лечения больных COVID-19-ассоциированной пневмонией.

Степень разработанности темы

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события при COVID-19-ассоциированной пневмонии осложняют течение заболевания. Имеется ряд работ, в которых описывают изменения сердца у больных COVID-19-ассоциированной пневмонии в виде J-волны на ЭКГ (Н. Karadeniz, 2020). Однако не выявлена частота встречаемости данного электрофизиологического феномена среди больных COVID-19-ассоциированной пневмонии. Жизнеугрожающие аритмии (желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков) и повышение уровня тропонина были зарегистрированы в 11,5% случаев новой коронавирусной инфекции, что также не исключало развитие вирусного миокардита на фоне COVID-19-ассоциированной пневмонии (Kuck K. H., 2020). При этом отсутствуют данные о топографических особенностях J-волны и особенностях ЭКГ-параметров ЭКГ у больных COVID-19-ассоциированной пневмонии в острой стадии, влияющих на летальный исход. Не определены особенности клинико-лабораторной характеристики больных в остром периоде COVID-19-ассоциированной пневмонии при наличии J-волны и у выживших больных при сохраняющихся электрофизиологических признаках такой каналопатии.

Цель исследования

Определение значимости J-волны на электрокардиограмме как предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при COVID-19.

Задачи исследования

1. Определить значимость J-волны как независимого предиктора 28-дневной смертности среди больных COVID-19 ассоциированной пневмонией с использованием унивариантного и мультивариантного анализа.

2. Определить клинические предпосылки для формирования J-волны больных COVID-19-ассоциированной пневмонией.

3. Оценить топографическую характеристику J-волны больных COVID-19-ассоциированной пневмонией и сравнить ширину комплекса QRS и длительность скорректированного интервала QT среди больных COVID-19-ассоциированной пневмонией в зависимости от наличия J-волны.

4. Сравнить клиническое течение COVID-19-ассоциированной пневмонии (по необходимости перевода больных на искусственную вентиляцию лёгких) в зависимости от наличия J-волны на ЭКГ.

5. Выявить изменения морфофункциональных параметров правых и левых камер сердца при эхокардиографии с опцией тканевой доплерографии у больных COVID-19-ассоциированной пневмонией с сохраняющейся J-волной через 6 месяцев после выписки из стационара.

Научная новизна

Впервые доказана связь изменений ЭКГ по типу J-волны при COVID-19-ассоциированной пневмонии с увеличением 28-дневной смертности в острой стадии заболевания.

Впервые дана характеристика морфологии и топографии J-волны при COVID-19-ассоциированной пневмонии в зависимости от клинических исходов.

Впервые определены клинические предпосылки для формирования J-волны больных COVID-19-ассоциированной пневмонией.

Впервые показано, что у больных COVID-19-ассоциированной пневмонией наличие J-волны на ЭКГ было независимым предиктором 28-дневной смертности среди таких 12 факторов, как мужской пол, возраст, гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, фибрилляция предсердий в анамнезе, величина скорости клубочковой фильтрации, уровень гемоглобина, альбумина сыворотки крови, элевация сегмента ST на ЭКГ.

Впервые определены факторы риска перевода больных COVID-19-ассоциированной пневмонией на искусственную вентиляцию лёгких в зависимости от наличия J-волны на ЭКГ.

Впервые проведена оценка морфофункциональных параметров правых и левых камер сердца у больных COVID-19-ассоциированной пневмонией с сохраняющейся J-волной на ЭКГ через 6 месяцев после выписки из стационара.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Предложено использовать новый ЭКГ-критерий в виде J-волны для стратификации риска 28-дневной смертности при COVID-19-ассоциированной пневмонии.

2. Выработан комплексный клинико-лабораторный и инструментальный подход для диагностики скрыто развивающегося поражения сердца при COVID-19-ассоциированной пневмонии.

3. Определены наиболее значимые эхокардиографические критерии для выявления ремоделирования сердца с нарушением его функции при COVID-19-ассоциированной пневмонии с сохраняющимися изменениями ЭКГ в виде J-волны через 6 месяцев после выписки из стационара.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается проведенной статистической обработкой. Проведена проверка достоверности первичной документации (базы данных, историй болезни, копий выписок из историй болезни).

Результаты исследования были представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов (с международным участием) «Кардиология 21 года 21 века — новые вызовы, новые достижения», 21–23 октября 2021г., Санкт-Петербург; Алмазовском молодёжном медицинском форуме – 2021, 12-15 мая 2021г., Санкт-Петербург; ежегодной Всероссийской научно-практической конференции и 61-й сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России «Кардиология на марше 2021» 2021г., г. Москва; 86-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием "Вопросы теоретической и практической медицины», 8 ноября 2021г., г. Уфа; Российском национальном конгрессе кардиологов 2022г. «Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности — открытость, единство, суверенитет», 29 сентября – 1 октября 2022 года, Казань; III Евразийском (Российско-китайском) конгрессе по лечению сердечно-сосудистых заболеваний, 15-16 ноября, 2022г., г. Уфа; VI Всероссийской научно-практической конференции актуальные вопросы функциональной и ультразвуковой диагностики, 28–29 октября 2022 года, г. Воронеж.

Апробация диссертации состоялась 5 мая 2021г. на совместном заседании Проблемной комиссии «Кардиология» и кафедр ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ в следующем составе: кафедра кардиологии и функциональной диагностики ИДПО, кафедра пропедевтики внутренних болезней, кафедра госпитальной терапии № 1, кафедра факультетской терапии, кафедра клинической фармакологии №1, кафедра терапии и общей врачебной практики.

Положения, выносимые на защиту

1. Смертность к 28 дню госпитализации была значительно выше в группе больных COVID-19-ассоциированной пневмонией с J-волной по сравнению с больными COVID-19-ассоциированной пневмонией без J-волны на ЭКГ, с достоверным снижением количества выживших больных с J-волной.

2. Значимыми клиническими предпосылками для формирования J-волны больных COVID-19-ассоциированной пневмонией стали женский пол, пожилой возраст, повышение индекса массы тела, указание на наличие ХСН I -II ФК в анамнезе; большая активность воспалительной реакции по гематологическим показателям.

3. Среди 47 из 386 больных COVID-19-ассоциированной пневмонией в половине случаев J-волна наблюдалась в нижних отведениях, у другой половины больных в боковых отведениях ЭКГ.

У больных COVID-19-ассоциированной пневмонией с J-волной и летальным исходом в стационаре паттерн ранней реполяризации характеризуется изменениями преимущественно в нижних II, III, aVF отведениях.

Ширина комплекса QRS и длительность скорректированного интервала QT среди больных COVID-19-ассоциированной пневмонией были достоверно больше в группе пациентов с J-волной по сравнению с больными без J-волны.

Наличие J-волны было независимым предиктором 28-дневной смертности, повышающим в 2,76 раз уровень летальности среди таких 12 факторов риска, как мужской пол, возраст, гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, фибрилляция предсердий в анамнезе, величина скорости клубочковой фильтрации, показатель гемоглобина, альбумина сыворотки крови, элевация сегмента ST согласно мультивариантного анализа.

4. Клиническое течение COVID-19-ассоциированной пневмонии при наличии J-волны чаще осложнялось тяжелой дыхательной недостаточностью, для коррекции которой требовался перевод больных на неинвазивную и инвазивную

вентиляцию легких в период до 28 дней согласно уни- и мультивариантного анализа.

5. У выживших больных, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию с сохраняющейся J-волной через 6 месяцев после выписки из стационара, выявляются признаки субклинического ремоделирования по функциональному и анатомическому признакам – уменьшению систолической продольной скорости миокарда правого желудочка/левого желудочка и сегментарному увеличению правого желудочка.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, исследований и их результат, обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, списков использованных сокращений, литературы. Диссертация написана на русском языке в объеме 139 страниц машинописного текста, проиллюстрирована 17 таблицами и 28 рисунками. В списке литературы указано 182 источника, в том числе 17 отечественных и 165 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Новая коронавирусная инфекция COVID-19

В конце декабря 2019 года в Ухане, провинция Хубэй, Китай, была зарегистрирована вспышка вирусной пневмонии, которая в течение короткого времени затронула весь мир. Возбудитель представляет собой новый бета-коронавирус с оболочкой и положительной цепью РНК, предварительно названный новым коронавирусом 2019 года (2019-nCoV), а впоследствии официально названный коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) [100]. SARS-CoV-2 является одним из немногих коронавирусов, патогенных для человека, наряду с коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). SARS-CoV впервые был выделен в Китае в 2002 г., а MERS-CoV — в Саудовской Аравии в 2012 г. [98, 180]. Оба они вызывали респираторные синдромы у людей и стали причиной нескольких тысяч жертв во всем мире. SARS-CoV-2 является причиной коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19), самой последней, смертельной и широко распространенной пандемии современности.

COVID-19-ассоциированная пневмония (COVID-19-АП) изначально ассоциировалась с респираторными симптомами, однако позже учёным стало известно, что она может поражать многие органы, включая сердце [45, 97, 101, 164, 177]. Об этом свидетельствует высокая распространенность COVID-19-АП среди больных с коморбидными состояниями, у которых поражалась сердечно-сосудистая система, а также негативное влияние коморбидности на исходы течения новой коронавирусной инфекции [34, 38, 96, 110, 156, 162, 176]. Самые первые сообщения выявили связь сопутствующих заболеваний с тяжестью течения COVID-19-АП и повышенной смертностью [60, 96, 110, 126, 156, 171, 172, 176,

179], где роль сердечно-сосудистых заболеваний казалась более важной среди других нозологий. В отчете Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний о 72314 случаях заражения новой коронавирусной инфекцией общий уровень летальности от COVID-19-АП составил 2,3% (1023 случая смерти среди 44672 подтвержденных случаев), но среди лиц, имеющих сердечно-сосудистые заболевания, он составляет 10,5%, у лиц с сахарным диабетом - 7,3%, у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями 6,3% и у больных гипертонической болезнью 6,0% [163]. Однако в большинстве этих сообщений использовалось не более чем общее определение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, и вклад каждого состояния, включая сердечную недостаточность (СН), не был установлен [38, 60, 171, 179].

Как и в случае многих других острых состояний, поражение миокарда при COVID-19-АП может протекать бессимптомно и выявляться только с помощью лабораторных маркеров. Обсервационные исследования госпитализированных пациентов COVID-19-АП выявили изменение уровня маркера повреждения миокарда – тропонина выше верхнего референсного предела 99-го перцентиля. В целом повышение уровня тропонина зафиксировали в 8-12% случаев COVID-19-АП [62, 135, 156, 159, 179]. Более того, среди пациентов COVID-19-АП, находящихся в критическом состоянии, повышение тропонина описано в 23-33% случаев. Также была выявлена тенденция к дальнейшему повышению тропонина у лиц с сопутствующей кардиальной патологией [76, 156, 172, 179].

В нескольких исследованиях оценивался уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме. Было обнаружено, что данный показатель выше у пациентов COVID-19-АП с повреждением миокарда, однако связи между уровнем NT-proBNP и риска неблагоприятных исходов обнаружено не было [62, 135, 159].

В ряде других случаев поражение сердца может быть клинически выраженным. Больные могут жаловаться на боли в груди, связанные как с миокардитом, так и с типичной стенокардией, учащенное сердцебиение. Одышка может стать первым проявлением острой СН. По данным исследования Chen T. et

al., после ОРДС и сепсиса СН была наиболее частой причиной смерти среди 113 пациентов, умерших от COVID-19-АП [44]. Также в работе Zhou F. et al. [179] отмечается, что СН была четвертым наиболее частым осложнением COVID-19-АП после сепсиса, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и дыхательной недостаточности (ДН), и она развилась у 23% исследуемых пациентов (в 52% случаев у лиц с летальным исходом и у 12% пациентов, выживших после COVID-19-АП). Кроме того, тяжелая острая СН или декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН) были основными клиническими проявлениями COVID-19-АП в ряде небольших исследований [51, 77, 146, 175].

Сердечные осложнения, такие как гипотония, СН и кардиомегалия, уже были зарегистрированы при инфекциях SARS-CoV [173]. Описаны также случаи дилатационной кардиомиопатии у кроликов после заражения коронавирусом, что проявилось увеличением массы сердца, бивентрикулярной дилатацией, гипертрофией миоцитов, миокардитом с гистопатологическими признаками интерстициального и заместительного фиброза [30].

В свою очередь при новой коронавирусной инфекции СН может развиваться, как следствие поражения миокарда или как острый миокардит, часто трудно диагностируемый. До настоящего времени в литературе описаны случаи острого миокардита, связанного с COVID-19-АП [52, 77, 130, 146, 165, 175]. В ряде наблюдений проявления данной патологии могут быть тяжелыми, с наличием значимой гипотензии, низким сердечным выбросом, что в свою очередь может потребовать поддерживающей инотропной терапии.

Современными методами диагностики миокардита являются магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца и эндомиокардиальная биопсия, позволяющая выявить разную степень воспаления миокарда с или без участков некроза [77, 85, 130, 146, 165]. В исследовании Sala S. et al. [130]. у двух пациентов COVID-19-АП с подозрением на поражение сердца, которым была выполнена эндомиокардиальная биопсия, достоверные критерии острого миокардита определялись только в одном случае [130]. У другого пациента был обнаружен SARS-CoV-2 в макрофагах, но не в кардиомиоцитах, биопсия показала

слабовыраженное интерстициальное воспаление миокарда и неспецифические изменения кардиомиоцитов с лизисом миофибрилл и липидными включениями [146]. Эти данные показывают, что вирус может находиться в сердце, но не доказывают, что он играет непосредственную патогенетическую роль [11, 45, 181].

Таким образом, с одной стороны, существуют как случаи острого миокардита, ассоциированного с COVID-19-АП, с другой – существуют механизмы повреждение миокарда, отличные от вирусного воспаления инфекции, но также ответственные за повреждение миокарда у большинства пациентов [11, 45, 64, 101, 181].

1.2. Системное влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19-АП

COVID-19-АП может вызывать повреждение миокарда с помощью различных механизмов, не зависящих от прямого воздействия вирусной инфекции. SARS-CoV2 угнетает активность Т-лимфоцитов, способствует активации макрофагов и развитию цитокинового шторма; в свою очередь, развившаяся у пациента лихорадка, гипоксемия приводят к повышению потребления миокардом кислорода; также повышается экспрессия ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ-2), что способствует увеличению содержания ангиотензина-2 в организме и вазоконстрикции. Суммарно эти факторы приводят к развитию общего воспаления (пневмония, ОРДС, эндотелиит) что в результате может привести к повреждению миокарда [46, 62, 86, 92, 100, 109, 135, 144, 152, 154–156, 165, 173]. Кроме того, при новой коронавирусной инфекции нередко встречаются тромбоэмболические события, как серьезные осложнения инфекции, в том числе из-за длительного постельного режима [86]. Также неблагоприятный вклад вносит и гипоксемия при COVID-19-АП, которая связана с усилением окислительного стресса с образованием активных форм кислорода, внутриклеточным ацидозом, повреждением митохондрий и гибелью клеток [94, 144, 154, 156].

Вторая серия механизмов связана со своеобразной аномальной воспалительной реакцией, которую может вызвать COVID-19-АП. Приблизительно через 7–10 дней после начала заболевания COVID-19-АП может возникнуть гипервоспалительная реакция с массивным высвобождением цитокинов (цитокиновый шторм). Такой ответ, вероятно, является основной причиной развития пневмонии COVID-19-АП и ОРДС, и может быть причиной манифестации острой СН и других осложнений, как тромбоэмболические события, почечная недостаточность, инфекционно-токсический шок и полиорганная недостаточность [62, 106, 135, 179]. Повышенная смертность пациентов с СН при COVID-19-АП также может быть объяснена данным патогенезом, поскольку у этих пациентов присутствуют активация воспаления и окислительный стресс, что может предрасполагать к более тяжелому клиническому течению после заражения новой коронавирусной инфекцией [102, 121].

COVID-19-АП связан с истощением CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, вызванным иммунной реакцией и/или прямой вирусной инфекцией, с преобладанием нейтрофилов и макрофагов врожденного иммунитета. Неэффективная активация цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов и Т-лимфоцитов естественных киллеров способствует персистенции вируса с дальнейшей неспецифической активацией макрофагов и массивным выбросом цитокинов. Такое состояние похоже на то, что описано в онкологии при терапии Т-клетками с химерными антигенными рецепторами, нацеленными на иммунную систему, и наблюдалось при синдромах гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [20, 64, 97, 106]. Воспаление может иметь место и в эндотелии сосудов. Биопсия и посмертные гистологические данные показали лимфоцитарный эндотелиит с апоптозными тельцами и структурами вирусных включений во многих органах, включая легкие, сердце, почки, кишечник [152, 165]. Выраженное воспаление с эндотелиитом также может привести к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию с тромбозом мелких или крупных сосудов и инфарктом [69].

В соответствии с этой воспалительной гипотезой COVID-19-АП, стойкое увеличение уровня таких провоспалительных маркеров, как С-реактивный белок,

ферритин, интерлейкин-6 связано с серьезными осложнениями и повышенной смертностью [135, 179]. Также была отмечена положительная корреляция между увеличением маркеров воспаления и повреждением миокарда, что согласуется с ролью гипервоспаления как причины сердечной дисфункции [62, 135].

В связи с этой гипотезой эффективность противовоспалительной терапии в настоящее время изучается для COVID-19-АП [20, 57, 64]. Доказано, что для предотвращения риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с новой коронавирусной инфекцией могут быть полезны препараты, воздействующие на функцию эндотелия, такие как статины и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) [152].

Отдельно изучалась роль ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ-2) в патогенезе развития миокардиального повреждения при коронавирусной инфекции SARS-CoV. SARS-CoV прикрепляется к клеткам человека путём связывания своими шипами с АПФ-2 пептидом, в высокой степени экспрессируемым на поверхности клеток альвеолярного эпителия легких, артериальных и венозных эндотелиальных клеток, клеток гладкой мускулатуры артерий и энтероцитов тонкой кишки [67, 70, 151, 169, 177]. Спайковый гликопротеин S на поверхности вириона расщепляется на S1 и S2, образуя рецепторный домен, способный связываться с АПФ-2 в субъединице S1 [169]. SARS-CoV обладает выраженным кардиотропизмом. Отчеты о вскрытии пациентов, умерших от атипичной пневмонии, выявили РНК вируса в сердечной мышце в 35% случаев. Присутствие SARS-CoV в сердце было связано с выраженным снижением экспрессии белка АПФ-2 [117].

Связывающие домены SARS-CoV и SARS-CoV-2 практически идентичны. Однако сайт связывания SARS-CoV-2 является более компактным и стабильным с повышенной аффинностью к АПФ-2 и имеет сайт расщепления фурином, который может еще больше увеличить его способность инфицировать клетки [97, 134]. Как только связывание завершено, вирус прикрепляет АПФ-2 во время слияния мембран и инвагинации, вызывая снижение активности АПФ-2 [169]. Понижение

регуляции АПФ-2 может быть результатом активации ADAM-17/TACE шиповидным белком SARS, который, как известно, расщепляет и высвобождает АПФ-2, и/или эндоцитоза комплекса лиганд-рецептор и последующей внутриклеточной деградацией [65, 157].

АПФ-2 представляет собой фермент, участвующий в системе ренин-ангиотензин-альдостерон. Он имеет каталитический домен, на 42% идентичный АПФ [52]. Несмотря на это сходство, АПФ-2 не может превращать ангиотензин I в ангиотензин II, и его каталитическая эффективность намного выше по отношению к ангиотензину II. АПФ-2 расщепляет ангиотензин II, превращая его в гептапептид ангиотензин 1-7, который связывается с рецепторами Mas, которые, в отличие от рецепторов ангиотензина типа 1, обладают сосудорасширяющим, антифибротическим и антигипертрофическим действием [119]. Следует отметить, что ангиотензин 1–7 также может быть синтезирован альтернативными путями. АПФ-2 также имеет более слабое сродство к ангиотензину I и может превращать его в нонапептид ангиотензин 1–9, ограничивая синтез ангиотензина II с помощью АПФ, оказывая сосудорасширяющее действие за счет стимуляции рецепторов ангиотензина II типа 2.

Таким образом, АПФ-2 может противодействовать неблагоприятным эффектам ангиотензина II, оказывая сосудорасширяющее, противовоспалительное, антиоксидантное и антифибротическое действие [119, 138, 141].

Так, в экспериментальных моделях у мышей с инактивацией АПФ-2 чаще развивалась систолическая дисфункция левого желудочка и СН со сниженной фракцией выброса [117]. Сверхэкспрессия гена АПФ-2 приводила к более благоприятному ремоделированию и восстановлению после инфаркта миокарда [47]. АПФ-2 может играть роль также при СН с сохранной фракцией выброса. Сверхэкспрессия гена АПФ-2 улучшала диастолическую функцию левого желудочка в экспериментальных моделях за счет снижения реактивного окислительного стресса, фиброза, гипертрофии миокарда [73, 178]. Интересно, что АПФ-2 также обладает иммуномодулирующим действием [97, 147].

В сердце АПФ-2 локализуется на поверхности коронарных эндотелиоцитов, кардиомиоцитов и сердечных фибробластов. АПФ-2 может иметь противоположные эффекты при COVID-19-АП. Во-первых, он повышается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом и/или получающих иАПФ или БРА [55, 58, 78, 113, 131, 182]. Это было показано на экспериментальных моделях [58, 78] образцов тканей миокарда пациентов с терминальной стадией СН [113, 182] и с помощью анализа уровня АПФ-2 в плазме исследуемых [55, 131].

Согласно другой гипотезе АПФ-2 подавляется инфекцией SARS-CoV-2, и это может потенцировать высвобождение ангиотензина II и способствовать стимуляции рецептора ангиотензина II типа 1 (AT1) из-за потери его контррегуляторных эффектов. Таким образом, АПФ-2 может играть защитную роль, а повышенная активность ангиотензина II, вторичная по отношению к его подавлению, может быть основным механизмом, ведущим к повреждению сердца и/или легких, ОРДС и другим осложнениям COVID-19-АП [61, 75, 124]. Согласно второй гипотезе, БРА могут оказывать защитное действие в отношении повреждения органов, связанного с COVID-19-АП.

Также был проведён ряд исследований, касающихся связи между лечением иАПФ/БРА и тяжестью течения COVID-19-АП. В ретроспективной одноцентровой серии случаев, включавшей 362 пациента с артериальной гипертензией, госпитализированных с COVID-19-АП, не было обнаружено различий в тяжести инфекции и смертности между пациентами, получавшими иАПФ/БРА, и другими пациентами [91]. Более крупное исследование, включающее 1128 пациентов с артериальной гипертензией с COVID-19-АП из девяти больниц провинции Хубэй, Китай, показало более низкую смертность у пациентов, получавших иАПФ/БРА, по сравнению с другими пациентами (3,7% против 9,8%; $P = 0,01$).

1.3. Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19-АП

Большая часть современных знаний о SARS-CoV-2 связана с предыдущими историческими эпидемиями, которые предшествовали текущей вспышке, такими как синдромы гриппа SARS-CoV, MERS-CoV и H1N1. Во время этих вспышек наблюдалась значительная связь между основным сердечно-сосудистым заболеванием, повреждением миокарда и худшими исходами [132].

Первое заражение человека новым штаммом коронавируса, SARS-CoV, было зарегистрировано в 2002 году. В то время было известно, что, по крайней мере, у кроликов коронавирусная инфекция может вызывать кардиомиопатию, приводящую к дилатации камер сердца и нарушению систолической функции, имитируя другие дилатационные кардиомиопатии [24]. У людей гипотензия, сердечные аритмии и даже внезапная сердечная смерть (ВСС) были описаны как возможные проявления SARS-CoV [164]. В когорте из 121 пациента Yu C. M. et al. [173] продемонстрировали, что синусовая тахикардия была наиболее частым сердечно-сосудистым признаком SARS-CoV с общей частотой 72%. Средняя продолжительность стойкой тахикардии составила 12,7 дня со средней частотой сердечных сокращений 117 уд/мин (диапазон: 102-150 уд/мин), и тахикардия оставалась постоянной почти у 40% пациентов в течение 30 дней после выписки из стационара. Частота тахикардии на третьей неделе госпитализации, когда у большинства пациентов отсутствовала лихорадка, могла быть связана с медикаментозным лечением, таким как терапия кортикостероидами и рибавирином. Тем не менее, во время последующего наблюдения лечение кортикостероидами не приводило к постоянной тахикардии. Следовательно, длительная тахикардия в конечном итоге может быть связана с вегетативным тонусом [173]. Кроме вышеуказанных наблюдений, у 18 (14,9%) больных отмечалась выраженная синусовая брадикардия. В отличие от тахикардии, которая была постоянной, брадикардия была преходящей, со средней частотой сердечных сокращений 43 уд/мин (диапазон: 38-49 уд/мин) и средней продолжительностью

2,6 дня. Об обратимой кардиомегалии также сообщалось у 13 (10,7%) пациентов без клинических признаков СН. Пароксизмальная фибрилляция предсердий (ФП) наблюдалась у 1 из 121 одного пациента [173].

Lau S. T. et al. дополнительно описали случаи учащённого сердцебиения у пациентов с SARS-CoV, развивающиеся в покое или при незначительной физической нагрузке. Возможными причинами, по их мнению, были ухудшение состояния, нарушение функции легких, нарушение функции сердечной деятельности, аритмия, дисфункция щитовидной железы, анемия, вегетативная дисфункция и состояние тревоги [90].

При попытке объяснить возникновение внезапной остановки сердца у 15 пациентов с атипичной пневмонией Pan S. F. et al. предложили несколько возможных механизмов: повреждение легких, вызванное вирусом атипичной пневмонии, приводящее к гипоксемии и электрической нестабильности миокарда; ОРВИ, непосредственно поражающие клетки миокарда и/или кардиомиоциты проводящей системы; инфекция SARS, усугубляющая ранее существовавшие состояния миокарда или нарушения проводимости; и эмоциональный стресс, ведущий к дальнейшему высвобождению эндогенных катехоламинов, что вызывает электрическую нестабильность миокарда [118].

При изучении синдрома MERS-CoV 2012 г., несмотря на некоторые сходство с SARS-CoV, ранняя смертность для первого достигла 60% [41], оставаясь выше 35% в течение всего периода заболевания, в то время как для SARS-CoV уровень смертности был около 10% [103]. Мета-анализ показал, что инфекция MERS-CoV чаще встречается у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [35]. Инфекция осложнилась у исследуемых такими состояниями, как почечная недостаточность (40,9%), печеночная дисфункция (31,4%) [35], а также со стороны сердечно-сосудистой системы развились аритмия (15,7%), перикардит и гипотензия [23].

В отчете о клиническом случае, опубликованном Alhogbani T. [25], описан острый миокардит, вызванный MERS-CoV, у 60-летнего пациента с респираторными симптомами, болью в груди и стойкой тахикардией (120 ударов в

минуту). ЭхоКГ продемонстрировала тяжелое нарушение функции левого желудочка, магнитно-резонансная томография сердца показала типичные признаки острого миокардита. Анализ мокроты подтвердил наличие MERS-CoV. Пациент был интубирован и нуждался в гемодиализе. После 6 недель пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ) в течение 1 месяца долечивался в стационаре до стабилизации клинического состояния и достижения удовлетворительных параметров гемодинамики [25].

Последнее, но не менее важное: хорошо известно, что инфекция вируса гриппа усугубляет течение многих сердечно-сосудистых заболеваний и состояний, таких как миокардит, инфаркт миокарда (ИМ) и декомпенсация СН, желудочковые аритмии (ЖА), требующие немедленного купирования у пациентов с имплантируемым сердечным дефибриллятором или CRT-D. Результаты показали, что в период сезонной эпидемии гриппа потребность в электрическом лечении (по зафиксированным электроразрядам) выше, чем в другие периоды года, что свидетельствует об утяжелении аритмии в период обострения гриппа [28].

Было предложено несколько механизмов для объяснения аритмий, вызванных гриппом, среди которых тяжелая системная воспалительная реакция с поражением миокарда кажется одной из наиболее вероятных. Кроме того, известно, что грипп усугубляет хроническую сердечную недостаточность и увеличивает число госпитализаций, связанных с ХСН [28]. Декомпенсированная ХСН, помимо госпитализации, связана с нарушением электрической стабильности миокарда, может провоцировать желудочковые тахикардии (ЖТ), для купирования которых применяется кардиоверсия.

У пациентов с исходной ишемической болезнью сердца (ИБС) усугубление ишемии миокарда из-за увеличения потребности миокарда в кислороде, вызванного гриппом, также может играть роль в увеличении частоты аритмических событий [99]. Датский национальный регистр продемонстрировал, что ежегодная вакцинация от гриппа была связана со снижением риска смерти от всех причин на 18% ($P < 0,001$) и снижением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 18% ($P < 0,001$). Примечательно, что у тех, кто получил более одной сезонной

вакцинации, также было более выраженное снижение частоты фибрилляции предсердий ($P = 0,009$). Согласно этому исследованию, гриппозная инфекция может привести к увеличению метаболических потребностей организма, гипоксии и повышению адренергического тонуса, что может привести к острой СН или декомпенсации ХСН. Кроме того, инфекция может вызывать состояние гиперкоагуляции и запускать острый коронарный синдром, что приводит к дальнейшему ухудшению функции левого желудочка или к прямому повреждению миокарда. Основываясь на этих результатах, авторы считают, что вакцинация от гриппа может быть ценной стратегией лечения для улучшения выживаемости пациентов с COVID-19-АП [1, 16, 99].

Среди описанных пациентов с COVID-19-АП было отмечено, что инфаркт миокарда и аритмии присутствовали у 7,2% и 16,7% пациентов соответственно, с более высокой распространенностью среди пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии [171]. В этом сообщении уровни биомаркеров повреждения миокарда были значительно выше у пациентов, нуждающихся в госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ), чем у тех, кто не лечился в ОИТ (средний уровень креатинкиназы-МВ 18 ЕД/л против 14 ЕД/л; $P < 0,001$; высокочувствительный уровень сердечного тропонина I 11,0 пг/мл против 5,1 пг/мл, $P = 0,004$), что свидетельствует о том, что у пациентов с тяжелыми симптомами часто возникают осложнения, связанные с острым повреждением миокарда [171]. В целом частота аритмий также была выше у пациентов в ОИТ (44,4% против 6,9%; $P < 0,001$). При этом авторы не представили какой-либо классификации или определения аритмии.

В исследовании Shi S. et al. [135] оценивалась когорта из 416 пациентов, госпитализированных с COVID-19-АП. Он заметил, что поражение сердца, определяемое по повышению уровня высокочувствительного тропонина I выше 99-го перцентиля при поступлении в стационар, присутствовало у 19,7% со средним значением 0,19 (0,08-1,12) мкг/л в этой группе. По сравнению с теми, у кого не было повреждения миокарда, пациентам с поражением сердца чаще требовалась неинвазивная вентиляция лёгких (46,3% против 3,9%, $p < 0,001$) и инвазивная

вентиляция лёгких (22,0% против 4,2%, $p < 0,001$). Также среди этой группы была более высокая смертность (51,2% против 4,5%; $P < 0,001$). Примечательно, что возраст больных с повышенным уровнем тропонина был старше [135].

Острый миокардит и, как следствие, ЖА, могут стать первыми клиническими проявлениями инфекции SARS-CoV-2 [71, 77]. В период первой волны пандемии COVID-19-АП в Италии описаны драматические случаи ВСС среди многих больных, не госпитализированных из-за первоначально легких клинических симптомов, которые затем были найдены во время карантина дома умершими. Ввиду этого, представляется важным определение факторов ВСС при данной патологии. Даже после выписки из больницы следует учитывать, что повреждение миокарда может привести к фиброзу желудочков или предсердий – субстрату для последующих сердечных аритмий.

Выявление фиброза миокарда с помощью магнитной резонансной томографии сердца может быть одним из надёжных диагностических методов для лучшей стратификации риска аритмий у пациентов, перенесших COVID-19-АП, у которых были косвенные признаки повреждения миокарда во время острой стадии инфекции. Другим важным аспектом клинического течения COVID-19-АП является то, что ранняя диагностика может быть затруднена у пациентов с хроническими сердечными заболеваниями, когда наиболее частые симптомы в виде утомляемости (51%), одышки (30%) и кашля (67%) [171] могут быть проявлениями декомпенсации ХСН или аритмического синдрома. Подтверждая данное опасение, Национальная комиссия здравоохранения Китая ННС сообщила, что среди подтвержденных случаев инфекции SARS-CoV-2 у некоторых пациентов первыми проявлениями были симптомы, характерные для заболевания сердца. Проблема заключалась в том, что за этими нетипичными для респираторной инфекции проявлениями у пациентов, страдающих учащенным сердцебиением и чувством давления в груди, без жалоб на лихорадку и кашель, диагноз COVID-19-АП был поставлен поздно [177].

Другие предполагаемые механизмы повреждения миокарда включают выраженную иммунопатологическую реакцию в виде цитокинового шторма,

вызванную несбалансированным ответом Т-хелперов 1 и 2 типов [72, 161], опосредованную интерфероном [39]; а также дыхательную дисфункцию и гипоксемию, вызванные непосредственно COVID-19-АП, приводящие к повреждению кардиомиоцитов. Возможно, использование кортикостероидов в лечение COVID-19-АП в этом контексте еще больше увеличит вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Кроме того, гипоксемия, вызванная COVID-19-АП, может спровоцировать фибрилляцию предсердий, которая является наиболее распространенной аритмией среди пожилых людей, и в ряде случаев аритмия может перейти в постоянную форму [170].

Еще один важный аспект, который следует обсудить, касается сердечно-сосудистых побочных эффектов хлорохина, поскольку это один из препаратов, который вначале пандемии применялся у пациентов COVID-19-АП. Хорошо известно, что длительное использование хлорохина может увеличить продолжительность деполяризации и рефрактерный период волокон Пуркинье [56, 125, 133, 139], в конечном итоге приводит к дисфункции атриовентрикулярного узла и/или системы Гиса [125]. Как хлорохин, так и гидроксихлорохин (ГХХ) накапливаются в лизосомах, непосредственно ингибируя активность фосфолипазы, индуцируя образование цитоплазматических включений, повышая рН лизосом и вызывая инактивацию белка [68, 125]. В связи с этим, провокация предсердной и желудочковой аритмии, вероятно, была связана с побочным эффектом использования данных лекарственных препаратов [68, 125].

К наиболее частому электрокардиографическому побочному эффекту относится развитие фасцикулярной блокады, которая дополнительно может привести к прогрессирующим типам атриовентрикулярной блокады с обморочными состояниями [153]. ГХХ также может вызывать удлинение интервала QT (нечасто) с риском индукции полиморфной ЖТ и развития ВСС. Однако предложенный механизм, с помощью которого ГХХ вызывает удлинение интервала QT, изучен недостаточно.

В 2015 году Capel R. A. et al. [40] продемонстрировали, что в миоцитах синоатриального узла морской свинки происходит ингибирование активности ионных каналов (калиевые и кальциевые каналы L-типа) на фоне применения ГХХ. Такое ингибирующее воздействие на клетки синусового узла вызывает замедление скорости деполяризации и реполяризации, что приводит к снижению частоты сердечных сокращений. В конечном счёте, аномальные ионные токи могут приводить к удлинению интервала QT [114].

По данным Puntmann V. O. et al. [122]. сообщается, что две трети пациентов, выздоровевших от COVID-19-АП, перенёсших заболевание в лёгкой форме, имели МРТ-признаки диффузного фиброза и отека миокарда.

Ряд авторов считает, что механизм повреждения миокарда при COVID-19-АП отличается от такового при энтеровирусной инфекции или аутоиммунного поражения [144]. По данным исследования Sukmar Z. [142] воспалительная реакция при COVID-19-АП клинически сходна с ревматоидными заболеваниями и может проявляться в виде миалгии, артрита, васкулита и полисерозита [142]. На ранних стадиях у пациентов по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) определялись отёк перикарда, через 2 недели – выпот в полости перикарда (большой объём у клинически более тяжёлых больных и минимальное количество выпота при легкой форме инфекции). Экссудативный перикардит разрешался к 5-й неделе, в последующем с формированием утолщения и уплотнения перикарда вокруг базальной и нижнелатеральной стенке левого желудочка, перикарде, окружающем левое и правое предсердия. Интенсивность и площадь таких изменений перикарда уменьшалась в течение года. Как проявления полисерозита, плевра и капсула печени, прилегающие к перикарду, также вовлекались, но их изменения были менее показательными. Согласно опросу, у амбулаторных больных COVID-19-АП толерантность к физической нагрузке восстановилась через 4 ± 1 месяца после выздоровления [142]. У 8% больных перикардальные выпоты фиксировались даже через 4 месяца, что сопровождалось субфебрильной температурой, неангинозной болью в груди разнообразного характера и снижением толерантности к физической нагрузке. Лечение глюкокортикостероидными

препаратами уменьшало проявления перикардита. Среди стационарных больных, прошедших курс такой терапии (во время основного лечения COVID-19-АП), частота выявления перикардита была ниже [142].

1.4. J-волна на ЭКГ при различных патологиях и риск развития жизнеугрожающей аритмии

Зубец J, также называемый зубцом Осборна, отражается в виде позднего положительного зубца, следующего за комплексом QRS. Точка J, обозначает соединение комплекса QRS и сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ), отмечая конец деполяризации и начало реполяризации. Волна J, также называемая волной Осборна, в соответствии с описанием Осборна в начале 1950-х годов [115], представляет собой подъём точки J, которая является начальной частью сегмента ST в виде «купола или горба» в том же направлении, что и зубец R, сразу после комплекса QRS.

Клиническое и аритмогенное значение электрокардиографического зубца J в большинстве случаев игнорировалось до публикации 1996 года, где была уточнена роль клеточного, а точнее ионного механизма формирования зубца J или волны J (более точное современное определение). Наличие такого электрофизиологического феномена в виде J-волны может играть потенциальную роль в развитии фатальных тахиаритмий [166].

В 1938 г. Tomaszewski W. и соавт. [150] дали первое описание «гипотермической» J-волне на ЭКГ у человека, случайно подвергшегося переохлаждению. Учёные описали J-волну, как дополнительный спайк между комплексом QRS и сегментом ST, обусловленный патологическим ионным током [164]. Позже этот ЭКГ-феномен был назван волной Осборна [19]. С другой стороны, паттерн так называемой ранней реполяризации на ЭКГ был впервые описан в 1936 году Shipley R. и Hallaran W. Они проанализировали

электрокардиограммы 200 здоровых молодых мужчин и женщин в 4-х отведениях ЭКГ и описали J-волну, как маловыраженное или зазубренное окончание комплекса QRS, расценив его, как вариант нормальной допустимой ЭКГ [136]. Этот электрокардиографический феномен объяснялся ускоренной реполяризацией желудочков и выявлялся при скрининговом обследовании среди 2% здорового взрослого населения.

В последующие годы несколько учёных безуспешно пытались охарактеризовать клиническую значимость электрокардиографического паттерна ранней реполяризации, стараясь выявить ранние и отдаленные кардиоваскулярные риски [82].

Однако в 1984 году Otto C. и соавт. [116] представили 3 случая фибрилляции желудочков (во сне) молодых мужчин-эмигрантов из Юго-Восточной Азии, исходно не имевших органического поражения сердца. Единственным изменением на ЭКГ до эпизода ФЖ была заметно выраженная J-волны в сочетании с небольшим подъемом сегмента ST [116]. В целом, с 1948 по 1982 год в филиппинской столице Маниле умерло во сне 722 мужчин без исходной кардиоваскулярной патологии [111]. В 1980-х годах Центр по контролю за заболеваниями США получил около 120 сообщений о случаях ВСС среди эмигрантов из Юго-Восточной Азии, проживающих в США и не имевших сердечно-сосудистых заболеваний [42]. Аналогичные случаи ВСС у больных с зарегистрированной ранее J-волной и подъемом сегмента ST были описаны Aizawa Y. с соавт. [21, 22].

Kalla H. И соавт. [81] и Takagi M. с соавт. [143] в 2000 году сообщили о фибрилляции желудочков у пациентов без структурной патологии сердца с выраженной J-волной и подъемом сегмента ST, зарегистрированных в нижних отведениях ЭКГ. Авторы предложили отнести паттерн ранней реполяризации в нижних отведениях ЭКГ к одному из вариантов «синдрома Бругада». В 2008 г. Haissaguerre M. [66] и Nam G. [112] продемонстрировали четкую причинно-следственную связь между регистрацией J-волны с ранней реполяризацией и риском развития фибрилляции желудочков. В итоге все приведенные клинические

наблюдения обосновывают аритмогенную роль J-волны в патогенезе многих форм фатальных аритмий, в том числе идиопатической фибрилляции желудочков (ИФЖ), даже при отсутствии структурных изменений сердца. [59, 81, 87, 123, 127, 137].

В 1980-х годах было высказано предположение, что патологические ионные токи обуславливают формирование J-волны [30, 95].

Одновременная запись трансмуральной ЭКГ и внутрисердечного потенциала действия показывает, что подъем точки J на ЭКГ представляет вольтажный градиент во время фазы ранней реполяризации.

Этот градиент напряжения возникает из-за различной формы потенциал действия в различных слоях сердца. В эпикарде отмечается более высокая плотность выходящего наружу калиевого тока (I_{То}) с более заметной зазубриной в I фазу потенциала действия по сравнению с эндокардом. Такая выраженная разница в плотности калиевого тока в различных областях миокарда может провоцировать аритмии. Данная гипотеза получила подтверждение в экспериментах с препаратами из желудочков собак с артериальной перфузией в 1996 г. [166].

Факторы, влияющие на кинетику I_{то} или последовательность активации желудочков, могут изменить проявление J-волны на ЭКГ. Например, из-за медленного восстановления I_{то} в ситуации учащения сердечных сокращений уменьшается амплитуда волны J [31, 168].

Также доказано, что увеличение результирующего реполяризирующего тока может привести к частичному уменьшению или полному исчезновению амплитуды потенциала действия, что приводит к трансмуральному градиенту напряжения, который проявляется в большей элевации сегмента ST [31, 167, 168]. Это было первое убедительное доказательство того, что подъем сегмента ST может быть связан не только с ишемией, но и с каналопатией.

Крайним проявлением изменения активности ионных каналов может стать синдром Бругада. Так как уменьшение притока натрия из-за наследственной каналопатии приводит к исчезновению куполообразного подъема потенциала действия (II фаза) в эпикарде над правым желудочком, где плотность тока I_{То}

наибольшая. Следовательно, при синдроме Бругада отмечается элевация точки J и сегмента ST в правых прекардиальных отведениях (от V1 до V3) и выраженная трансмуральная дисперсия в реполяризации и рефрактерности. В результате возникновения уязвимого окна желудочковая экстрасистола может спровоцировать re-entry тахикардии.

На другой стороне спектра находится вагус-опосредованная брадикардия, на фоне которой может увеличиться ток ITo в боковой стенке левого желудочка, что приводит к подъему точки J и сегмента ST в V4–V6 (паттерн ранней реполяризации, который, по существу, не являлся аритмогенным даже при наличии желудочковых экстрасистол) [42, 48, 49].

Можно предположить, что подъем точки J в нижних отведениях представляет собой умеренно выраженный аритмогенный субстрат, который способствует развитию полиморфной желудочковой аритмии, но только в ответ на ранние экстрасистолы.

Это рассуждение учитывает два наблюдения: 1) повышение точки J в нижних отведениях чаще встречается у пациентов с идиопатической ФЖ, но также нередко встречается у здоровых субъектов контрольной группы; и 2) аритмии при идиопатической ФЖ запускаются экстрасистолами, которые обычно имеют верхнюю ось [23, 32, 50, 51], что указывает на нижнее происхождение.

При картировании волокон сети Пуркинье спровоцированные экстрасистолы имели очень короткий интервал сцепления [37], что позволило предположить, что в прилегающих областях имеется аномально короткий рефрактерный период.

Паттерн ранней реполяризации долгое время считался «доброкачественным» проявлением на ЭКГ, чаще наблюдаемым у молодых здоровых мужчин и спортсменов [105, 158, 168]. Однако появляется все больше доказательств того, что паттерн ранней реполяризации может быть связан с риском ФЖ, в зависимости от локализации, величины зубца J и степени подъема ST [8, 21, 22, 26, 27, 43, 66, 81, 93, 112, 116, 128].

В исследовании R. Rosso и соавт. сравнивали ЭКГ 45 пациентов с идиопатической ФЖ (средний возраст 15-38 лет) с ЭКГ 124 здоровых людей того

же пола и возраста, и ЭКГ 121 молодого спортсмена (17 - 19 лет, 50% из них были мужчины) [128]. Эти учёные, включая группу «юные спортсмены», следовали гипотезе о том, что J-волна более распространена среди лиц молодого возраста с повышенным тонусом блуждающего нерва.

Итак, по результатам вышеупомянутого анализа J-волна чаще встречалась среди пациентов с идиопатической ФЖ, чем среди обследуемых контрольной группы (42% против 13%, $p < 0,001$). Распределение J-волны по отведениям ЭКГ было таким образом: в нижних отведениях II, III, aVF (27% против 8%, $p = 0,006$), в высоко-боковых I, aVL (13% против 1%, $p = 0,009$), в боковых отведениях V4–V6 происходило с одинаковой частотой среди пациентов и здоровых контрольной группы (6,7% против 7,3%, $p = 0,86$).

У мужчин J-волна встречалась чаще, чем у женщин, а у молодых спортсменов J-волна наблюдалась чаще, чем у здоровых людей контрольной группы, но реже, чем у пациентов с идиопатической ФЖ. Наличие элевации сегмента ST или замедленное снижение нисходящего колена QRS-комплекса не имело самостоятельной диагностической ценности дополнительно к наличию J-волны.

Наиболее полное исследование на сегодняшний день, оценивающее распространенность и прогностическое значение J-волны в общей популяции из 10 864 человек среднего возраста (44 ± 8 лет), подтвердило взаимосвязь J-волны с аритмогенезом фатальных нарушений ритма сердца у лиц среднего возраста. Подъем точки J $> 0,1$ мВ в нижних отведениях наблюдался в 3,5% случаев, в боковых отведениях — в 2,4% и в обоих — в 0,1%. Повышение точки J $> 0,1$ мВ в нижних отведениях было связано с повышенным риском смерти от сердечных причин. Повышение точки J $> 0,2$ мВ в нижних отведениях наблюдалось в 0,3% и повышало относительный риск смерти от сердечных причин в 2,98 раза ($P < 0,001$) [149].

Было также предложено разделить синдром ранней реполяризации (СРР) на 3 типа [32]: тип 1 СРР связан с характером ранней реполяризации преимущественно в левых отведениях – эта форма очень распространена среди здоровых спортсменов-мужчин и редко наблюдается у пациентов до/после ФЖ.

Тип 2 СРР демонстрирует паттерн ранней реполяризации преимущественно в нижних или нижнелатеральных отведениях и связан с более высоким уровнем риска – многочисленные случаи идиопатической ФЖ имеют эту электрокардиографическую картину [66, 81], которая также распространена у здоровых молодых мужчин. Тип 3 СРР демонстрирует паттерн ранней реполяризации в нижних, боковых и правых прекардиальных отведениях и связан с самым высоким уровнем риска развития злокачественных аритмий [112, 123].

Появление выраженной J-волны на ЭКГ также считается патогномичным признаком гипотермии; она может проявляться диффузно во всех отведениях или регистрироваться в отдельных отведениях. В редких случаях гипотермия может вызывать изменения ЭКГ, имитирующие синдром Бругада [29]. Значительная гипотермия может привести к развитию ФЖ. У собак со значительной гипотермией (снижение температуры тела на 5–10°C) внутривенное введение хинидина, ингибирующего Ito, эффективно предотвратило риск развития ФЖ [80].

В литературе описаны случаи выявления выраженной J-волны на фоне острой ишемии миокарда [77, 78]. Существует ряд сходств между ЭКГ и клиническими особенностями при регистрации выраженной J-волны в острой фазе инфаркта миокарда (острого коронарного синдрома с подъёмом сегмента ST) и синдромом ранней реполяризации, и синдромом Бругада а [31, 37, 44, 48, 73, 75, 76].

Такая связь подтверждается клиническими наблюдениями, и предполагается связь между плотностью ITo и риском первичной ФЖ во время острого ИМ.

Например, женщины с ИБС имеют риск ВСС в четыре раза ниже по сравнению с мужчинами [79].

Частично это может быть связано с более выраженным ITo у мужчин по сравнению с женщинами, что, как полагают, и является причиной преобладания синдромов J-волны у мужчин (Таблица 1) [80].

В тоже время случаи первичной ФЖ выше у пациентов с острым нижним ИМ с поражением правого желудочка (8,4%), чем у пациентов без (2,7%) или с передним ИМ (5,0%) [81].

Это может быть связано с тем, что I_{To} гораздо более выражен в эпикарде правого желудочка, чем левого желудочка [53, 82].

В совокупности эти наблюдения позволяют предположить, что фундаментальные механизмы, ответственные за подъем сегмента ST и инициацию ФЖ, сходны на ранних стадиях острой ишемии миокарда и наследственных синдромах J-волны, при которых фаза 2 повторного входа действует как триггер и усиливается дисперсия реполяризации в качестве субстрата для повторного входа для развития ФЖ [83].

Точно так же частота ИФЖ выше у пациентов с острым нижним ИМ с поражением правого желудочка (8,4%), чем у пациентов без поражения (2,7%) или с передним ИМ (5,0%) [107]. Это может быть связано с тем, что I_{To} гораздо более выражены в эпикарде правого, чем левого желудочка [50, 120].

Таким образом, Antzelevitch С. с соавт. выделяют наследственные формы синдрома J-волны, к которой относят синдром ранней реполяризации и синдром Бругада, и приобретенные формы - гипотермическая J-волна (зубец Осборна) и J-волна при остром инфаркте миокарда [32]. В основе патогенеза формирования J-волны лежит сдвиг реполяризирующего тока наружу из-за уменьшения активности тока натриевых или кальциевых каналов, или увеличение I_{To} , I_{To-ATF} , I_{To-AX} , или других внешних токов. Конкретный фенотип синдрома J-волны зависит от того, какая часть сердца преимущественно поражена и какие ионные каналы задействованы.

Синдром J-волны, связанный с новой коронавирусной инфекцией, заявленный в зарубежной литературе, интерпретируется неоднозначно. В одном случае турецкий врач в тексте ссылается на J-волну у больного с постковидным перикардитом. Однако на представленных сканах ЭКГ она проявляется только в одном - III отведении [84]. Напротив, в другом источнике авторы при описании клинического случая пациентки 43-летнего возраста с развития острого вирусного миокардита при COVID-19 привели пример электрокардиограммы с регистрирующейся J-волной в II, III, aVF отведениях. [130].

1.5 Изменения структуры и функции сердца у больных COVID-19-АП после выписки из стационара

Постковидный синдром с поражением сердца активно обсуждается в научной литературе [10, 17], где предлагаются различные маркеры повышения смертности не только в острой стадии COVID-19-АП, но и через 2-12 месяцев после выписки из стационара.

Согласно многоцентровому исследованию 1216 больных COVID-19-АП из 69 стран патология сердца на ЭхоКГ выявлена более чем у трети больных: нарушение правого желудочка (ПЖ) (39%) и левого желудочка (ЛЖ) (33%) [54]. В целом у каждого 7-го пациента выявлено изменение на ЭхоКГ, а у каждого 8-го без предшествующего кардиологического анализа. Как известно, золотым стандартом диагностики миокардита является магнитно-резонансная томография с гадолинием. Описаны переболевшие COVID-19-АП больные с жалобами на аритмию и одышку, у которых через 1-2 месяца были выявлены дисфункция правых и/или левых отделов сердца с повышением интенсивности сигналов в миокарде на МРТ при подозрении на миокардит, что в дальнейшем было подтверждено с помощью эндомиокардиальной биопсии [140]. Независимо от зоны поражения в миокарде имеются сведения об увеличении внегоспитальной летальности в отсроченном периоде при наличии тяжёлой дисфункции левого желудочка [140].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала и дизайн исследования

Исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, и одобрено комитетом по этике Башкирского государственного медицинского университета (№2, 2021). Перед включением в исследование все участники подписали информированное согласие. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

Отбор пациентов проводился с учетом критериев включения и исключения:

Критерии включения:

1. Возраст больных: от 18 лет.
2. По ЭКГ - наличие J-волны (поздний положительный зубец, следующий за комплексом QRS в виде подъема точки J на 0,1 мВ, которая считается началом сегмента ST).
3. Наличие подтвержденного диагноза COVID-19-АП методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) либо методом иммуноферментного анализа (ИФА) (наличие IgM в титре антител)
4. Наличие типичных изменений в легких по типу «матового стекла» по данным компьютерной томографии

Критерии исключения:

1. Больные с острым коронарным синдромом.
2. Больные с инфарктом миокарда в анамнезе.
3. Больные с хронической сердечной недостаточностью III-IV стадии по NYHA.
4. Наличие у пациентов металлических изделий, имплантированных в организм человека (таких как электрокардиостимулятор, кардиовертер-дефибриллятор).
5. Больные с онкологическими заболеваниями в течение последних 3-х лет.
6. Больные с тяжелыми соматическими заболеваниями.

7. Больные с нарушениями проводимости по данным ЭКГ в виде полной блокады левой и правой ножек пучка Гиса.



Рисунок 2- Дизайн исследования

Примечание: ОИМ – острый инфаркт миокарда, ХБП – хроническая болезнь почек, БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса

В группе пациентов COVID-19-АП с J-волной 7 пациентов умерли в течение 28 дней, у 15 пациентов утеряна возможность отслеживания отдаленных последствий (в основном из-за отказа от дополнительной медицинской помощи и наблюдения во время пандемии). 3 пациента умерли после 28 дней.

Диагноз COVID-19-АП устанавливался на основании: наличия выявленных РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот, выявления иммуноглобулинов М и G класса SARS-CoV-2, жалоб пациентов, клинических проявлений, лабораторной диагностики, компьютерной томографии органов грудной клетки при поступлении в стационар в соответствии с действующими руководящими принципами COVID-19-АП в Российской Федерации [13]. Неотложная медицинская помощь и лечение, включая

антикоагулянты и лекарства, при выписке из стационара после COVID-19-АП, была назначена в соответствии с временными методическими рекомендациями действующей на период лечения. Установление сопутствующих диагнозов проводилось в соответствии с историей болезни, клиническими данными, ЭКГ, Эхо-КГ, компьютерной томографией и лабораторными исследованиями. Измерялось артериальное давление: систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), также оценивалась частота сердечных сокращений (ЧСС) и частота дыхательных движений (ЧДД). В течение всего периода наблюдения регистрировались «конечные точки»: нарушения ритма сердца, ИМ, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализации в стационар и смерть от сердечно-сосудистых причин. Комбинированной конечной точкой выступала сумма данных событий: ИМ + ОНМК + ТЭЛА + смерть + госпитализация с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в том числе нарушения ритма сердца. Наблюдения за пациентами после выписки из стационара проводились путем отслеживания через региональную медицинскую информационную систему «РМИАС». Система 36 «РМИАС» позволяет проследить данные электронной медицинской карты пациентов, в том числе данные о смерти, ОНМК, ИМ, ТЭЛА и госпитализациях по сердечно-сосудистым причинам, а также при визитах пациентов в поликлинику, результатам выписок из стационаров и учёта свидетельства о смерти.

Было обследовано 404 пациента с новой коронавирусной инфекцией COVID-19-АП, подтвержденной методом ПЦР или ИФА и по данным компьютерной томограммы (КТ) органов грудной клетки (ОГК). На основании вышеуказанных критериев в исследование были включены 386 пациентов с COVID-19-АП ассоциированной пневмонией. Среди них было 156 мужчин и 230 женщин, со средним возрастом 59 ± 10 лет. Пациентам с COVID-19-АП проводили общеклиническое обследование с оценкой жалоб и клинического статуса, лабораторное обследование: общий и биохимический анализ крови, общего анализа мочи и инструментальные исследования: ЭКГ, КТ ОГК, ЭхоКГ по

показаниям. У 47 (12,2%) из 386 пациентов было выявлено наличие J-волны. Эти пациенты составили 1-ую группу. Во вторую группу были включены 339 пациентов без J-волны.

2.2. Методы обследования пациентов

В диагностике COVID-19-АП и проведении исследования были использованы следующие методы исследования:

1. Электрокардиография в 12 стандартных отведениях
2. Общий анализ крови с определением лейкоформулы
3. Биохимический анализ крови (маркеры воспаления, Д-димер, ферменты крови, электролиты, липиды, глюкоза, креатинин)
4. Фокусная трансторакальная эхокардиография
5. Анализ смывов носо- и ротоглотки на наличие антигена SARS-CoV-2 методом (ПЦР)
6. Качественный анализ на определение IgM методом ИФА
7. Компьютерная томография легких
8. Общий анализ мочи
9. Выборка данных из РМИАС «Промед»
10. Отдаленные результаты в течение 6 месяцев

Общеклинические исследования включали сбор жалоб и анамнеза, выявление факторов риска, наличие в анамнезе артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, ОНМК, ИМ, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ФП. Лабораторные методы исследования включали общеклиническое и биохимическое исследование крови. Проведение лабораторных тестов на наличие COVID-19-АП по РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот, выявление

иммуноглобулинов М и G класса SARS-CoV-2, при помощи иммунохимического анализатора Abbott Architect i2000 (Abbott, США) и амплификатора детектирующего DT Line («ДНК-Технология», Россия). У всех пациентов в первые сутки при поступлении в стационар был осуществлен забор крови. Плазма получена путем центрифугирования венозной крови в течение 15 минут при 1000 оборотах не позднее 30 минут от момента сбора крови. Сыворотка замораживалась и хранилась при температуре - 70°C. Концентрации ST2 измерялись с помощью высокочувствительного иммуноферментного анализа для человеческой плазмы, теста Presage ST2, производства Critical Diagnostics, США, концентрацию VCAM-1 определяли с помощью набора реагентов Thermo Fisher Scientific, США, а TnI – Hema Ltd, Россия. Остальные лабораторные параметры были получены в соответствии со стандартным обследованием. Компьютерную томографию органов грудной клетки проводили в Клинике БГМУ, лаборатории радионуклидной диагностики с помощью системы комбинированной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) Discovery NM/CT 670 (GE, США).

Исследование отдалённых результатов. Конечные точки исследования анализировались через 6 месяцев после госпитализации, использовались показатели сердечно-сосудистой смертности, наличие ИМ, ТЭЛА, сердечно-сосудистые госпитализации, ОНМК – данные события расценивали как неблагоприятные сердечно-сосудистые события. В случае летального исхода причину смерти больного уточняли путем изучения медицинской документации. Для диагностики ИМ или ухудшения течения ИБС (нестабильная стенокардия) в медицинской документации оценивали по: динамике ЭКГ (при отсутствии гипертрофии левого желудочка или блокада левой ножки пучка Гиса): повышение сегмента ST в двух и/или более последовательных отведениях $\geq 0,1$ мВ. Новая горизонтальная нисходящая депрессия сегмента ST $\geq 0,05$ мВ в двух последовательных отведениях и/или инверсия зубца T $\geq 0,1$ мВ в двух последовательных отведениях с зубцом R и отношением R/S > 1 . При нижнем ИМ

проводили регистрацию правых грудных отведений (V3R–V4R) для выявления ИМ правого желудочка (ПЖ) [36]. При заднем ИМ отмечалась депрессия сегмента ST в отведениях V1-V3, свидетельствующая об ишемии заднебазальных отделов, особенно при положительном терминальном зубце T (эквивалент подъема сегмента ST) и подъем сегмента ST $\geq 0,5$ мм в дополнительных отведениях V7 -V9 [104]. 39 Для подтверждения ОНМК обязательно проводилась компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография головного мозга. Для подтверждения ТЭЛА проводилась ангиография сосудов легких. Наблюдение за пациентами с COVID-19-АП-ассоциированной пневмонией после выписки из стационара проводилось с использованием Единой цифровой платформой — Республиканская медицинская информационно-аналитическая система Республики Башкортостан «РМИАС». Система функционирует по модели SaaS (Software as a Services – программное обеспечение как услуга) в едином центре обработки данных для неограниченного числа пользователей. В центре обработки данных консолидируется вся информация, связанная с персонифицированным учетом оказанной медицинской помощи и управлением ресурсами здравоохранения региона. «РМИАС» обеспечивает информационный обмен между медицинскими учреждениями, органами управления здравоохранением, территориальным фондом обязательного медицинского страхования, страховыми медицинскими организациями и аптечными учреждениями, участвующими в реализации программы дополнительного лекарственного обеспечения. Система состоит из нескольких взаимосвязанных программных комплексов, позволяющих автоматизировать процессы сбора, обработки и хранения информации во всех службах медицинских организаций. В исследовании использован программный комплекс «Стационар». Система формирует единую базу данных случаев стационарного лечения, позволяет отслеживать загруженность коечного фонда и движение пациентов по различным отделениям медицинских организаций, вести учет данных о госпитализации, передавать информацию о пациентах врачам поликлиники, работать с электронной медицинской картой. В электронной медицинской карте хранится информация о каждом случае обращения пациента в

поликлинику, стационар, в службу скорой помощи, данные телемедицинских консультаций, лабораторных исследований; инструментальных исследований, свидетельства о смерти.

2.3. Электрокардиографический анализ в диагностике больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19-АП

Согласно временным клиническим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19-АП (ВМР версия 6-7) ЭКГ назначается перед началом лечения, контроль осуществляется 1 раз в 5 дней. J-волна на ЭКГ распознается, если 1) имеется зазубрина на конце комплекса QRS (зубец J типа notch) или сглаженность на нисходящем колене зубца R (зубец J типа slur) с элевацией сегмента ST или без нее в нижних и/или боковых отведениях стандартной ЭКГ в 12 отведениях при поступлении; 2) пик зубца J или J-волны ≥ 0.1 mV в 2х или более смежных отведениях 12-ти канальной ЭКГ, за исключением отведений V1-V3; 3) продолжительность комплекса QRS в отведениях, в которых не регистрируется J-волна ≤ 120 ms [32].

Критериями значимого подъема сегмента ST являются 1) остро возникшие подъемы сегмента ST на уровне точки J как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ, $\geq 0,1$ мВ во всех отведениях, за исключением отведений V2–V3, где элевация сегмента ST должна составлять $\geq 0,2$ мВ у мужчин в возрасте 40 лет и старше, $\geq 0,25$ мВ у мужчин моложе 40 лет или $0,15 \geq$ мВ у женщин (при отсутствии гипертрофии левого желудочка или БЛНПГ); 2) остро возникшие подъемы сегмента ST на уровне точки J $\geq 0,1$ мВ в отведениях V2–V3 в сравнении с ранее зарегистрированной ЭКГ (при отсутствии гипертрофии левого желудочка или БЛНПГ); 3) остро возникшие горизонтальные или косонисходящие снижения сегмента ST $\geq 0,05$ как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ и/или инверсии зубца T $> 0,1$ мВ как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ с доминирующим

зубцом R или соотношением амплитуды зубцов R/S >1 [148].

Для объективной оценки интервала QT использовался подсчёт скорректированного (с поправкой на ЧСС) интервала QT (QTc), определяемый по формуле Базетта. В норме QTc составляет 340–450 мс для женщин и 340–430 мс для мужчин. Патологическим считается при значении более 500 мс.

2.4. Трансторакальная эхокардиография в диагностике больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19-АП

Трансторакальная ЭхоКГ в Ковид госпитале БГМУ проводилась на УЗИ-сканнере «General Electric Logiq E» (GE Healthcare, США) секторным фазированным датчиком с частотой 2,5 МГц у больных в острой стадии COVID-19-АП; «EPIQ7» и «Affiniti 50» (Philips, США) секторным фазированным датчиком с частотой 2,5 МГц у больных через 6 месяцев после выписки из стационара. При исследовании использовались стандартные доступы: парастернальный по длинной и короткой осям, апикальный, субкостальный, супрастернальный. Из апикального доступа сердце лоцировали по длинной оси в двух-, трех- и четырёхкамерных проекциях, которые использовали для определения объёмных показателей: конечного диастолического (КДО) и конечного систолического (КСО) объёмов. Объёмные показатели рассчитывались по дисковому методу с использованием правила Симпсона и нормализовались к площади поверхности тела (Рыбакова М.К. et al, 1998). Линейные размеры определялись соответственно критериям Н. Feigenbaum [160]: конечный диастолический (КДР) и конечный систолический (КСР) размеры ЛЖ, передне-задний размер ПЖ, передне-задний размер левого предсердия (ЛП), аорты в основании (Ао), аорты в восходящем отделе (Ао восх.), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ). Все линейные размеры нормализовались к площади поверхности тела. Кроме того, измеряли объем левого предсердия (VЛП), индекс VЛП (IVЛП), диаметр

выносящего тракта ПЖ – проксимальный (ПЖ1), диаметр выносящего тракта ПЖ – дистальный (ПЖ2), диаметр приносящего тракта ПЖ (ПЖ3). Рассчитывали систолическое давление в ПЖ (СДПЖ) по скорости струи трикуспидальной регургитации [89]. Систолическую функцию миокарда левого желудочка рассчитывали по стандартной биплановой методике Симпсон (Simpson) [129], который правильнее называть методом дисков. В основе метода лежит реконструкция ЛЖ на 20 дисков – срезов ЛЖ на разных уровнях в двух- и четырёхкамерной апикальных позициях, что позволяет вычислять объёмы ЛЖ в систолу и диастолу с последующим автоматическим пересчётом показателя фракции выброса ЛЖ. За нормальный показатель фракции выброса, вычисленный по формуле Симпсон (автоматическая программа), принимали показатель ФВ, превышающий 50% (Lang R.M. et al, 2015) [89]. Для определения сократимости правого желудочка измеряли площадь ПЖ в систолу/диастолу и фракцию изменения площади ПЖ (FAC) (критерий нормальности, соответственно европейским рекомендациям – FAC ПЖ $49 \pm 7\%$), систолическую экскурсию движения фиброзного кольца (ФК) трикуспидального клапана (ТК) – TAPSE, с нормальным уровнем $24,0 \pm 3,5$ мм (Lang R.M. et al., 2015) [89].

Тканевая импульсно-волновая доплерография. При исследовании сердца с помощью тканевого импульсно-волнового доплера (ТИВД) использовались три продольные верхушечные стандартные позиции: 1) четырёхкамерная апикальная позиция; 2) пятикамерная апикальная позиция; 3) двухкамерная апикальная позиция (Алехин М.Н. 2005); (Ткаченко С.Б. et al, 2006). Изображение синхронизировалось с ЭКГ – кривой при постоянной синхронной её записи. Для анализа глобальной продольной сократимости левого желудочка контрольный объем импульсно-волнового режима последовательно устанавливался в 6 точках фиброзного кольца митрального клапана, а для оценки глобальной продольной сократимости правого желудочка – фиброзного кольца трикуспидального клапана. Запись тканевой доплерограммы движения фиброзного кольца митрального и трикуспидального клапанов осуществлялась и сохранялась на жёстком диске УЗИ-сканнера, с последующим переносом на USB для длительного хранения. Анализ

изображений проводился с помощью платы видеообработки «frame grabber», встроенной в ультразвуковую систему. На тканевой доплеровской спектрограмме измеряли максимальную систолическую продольную скорость - sm (см/с), максимальные диастолические продольные скорости в раннюю диастолу - em (см/с) и позднюю диастолу - am (см/с), отношение ранней диастолической скорости к поздней диастолической скорости - em/am . Нормальный показатель продольной систолической сократимости ПЖ принял $14,1 \pm 2.3$ см/с (Lang R.M. et al., 2015).

Таким образом, измеряли КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, конечный диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ), конечный систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ), ударный объем ЛЖ (УО ЛЖ), скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), продольная скорость фиброзного кольца (ФК) митрального кольца (е МК), индекс E/e , объем левого предсердия (VЛП), индекс VЛП (ИVЛП), площадь ПЖ в систолу/диастолу и индексы ПЖ, фракция изменения площади ПЖ (FAC), продольная скорость ФК МК в систолу ($s'_{ЛЖ}$), продольная скорость ФК трикуспидального клапана в систолу ($s'_{ПЖ}$), диаметр выносящего тракта ПЖ–проксимальный (ПЖ1), диаметр выносящего тракта ПЖ –дистальный (ПЖ2), диаметр приносящего тракта ПЖ (ПЖ3), фракция выброса (ФВ) ЛЖ, систолическая экскурсия движения ФКТК (TAPSE), расчетное давление в ПЖ (СДПЖ) [75]. Показатели представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD).

2.5. Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistic (пакет 21 и R-Studio). Непрерывные данные представлены в виде значений медианы и межквартильного размаха (MP), а переменные сравнивались с использованием критерия Манна-Уитни-U в качестве статистических критериев для определения различий в группах как имеющие

наибольшую статистическую мощность среди непараметрических тестов с малыми размерами выборки. Категориальные переменные представлены в процентах и сравнивались с использованием точного критерия Фишера. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Рассчитаны одномерные модели выживания Кокса и многомерные регрессионные модели Кокса для 28-дневной смертности. Результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) и соответствующих 95% доверительных интервалов (ДИ).

Одномерные модели выживания Кокса были рассчитаны для определения связи параметров 28-дневной смертности после госпитализации. Функция риска $h(t/x)$ для одномерной модели Кокса рассчитана по формуле:

$$h(t|x) = \exp(x\beta)h_0(t)$$

где β - коэффициент регрессии прогностической переменной, x - фактор риска смертности и $h_0(t)$ - функция риска. Для оценки коэффициента β использовали аппроксимационную функцию Эфрона парциальных вероятностей.

Рассчитаны многомерные регрессионные модели Кокса для 28-дневной смертности, включая сомнительные факторы со значением $p < 0,150$ в одномерном анализе. Результаты получены с отношением рисков и 95% ДИ. Для многомерной модели выживаемости использовали метод Gsslasso Cox (Байесовская иерархическая модель) (Tang Z. et al) [145]. Оценка коэффициента β_j для предиктора j -риска в модели проведена с помощью байесовского иерархического моделирования с использованием двойного экспоненциального априорного распределения по коэффициентам β_j . Статистическую значимость моделей Кокса оценивали на основе критерия отношения правдоподобия. Для оценки качества использовалась мера объясненной случайности (MER) по следующей формуле:

$$R^2_{mer} = 1 - \exp((2/n)L_0 - L_1)$$

где L_0 и L_1 — функция правдоподобия для полной и ограниченной моделей, а n — количество смертей. Интерпретация результатов моделирования проведена на основе оценки отношения рисков для каждого i -го предиктора:

$$HR(x_1) = h(t/x_1)/h_0(t) = \exp(x_1\beta)$$

Результаты многомерных моделей выживания Gsslasso Cox представлены в

виде ОШ и соответствующих 95% ДИ. Множитель $exp(\beta)$ был рассчитан для оценки влияния каждого предиктора.

Был проведен F-тест Кокса с гипотезой нулевой разницы в выживаемости и рассчитаны показатели выживаемости в разные временные интервалы в пределах 28 дней.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ПАЦИЕНТОВ С COVID-19-АП

3.1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов на госпитальном этапе

В результате обследования 404 пациента коронавирусной инфекцией COVID-19-АП, подтвержденной методом ПЦР или ИФА, у 47 (12,2%) из 386 пациентов было выявлено наличие J-волны. Эти пациенты составили 1-ую группу. Во вторую группу были включены 339 пациентов без J-волны. Еще 18 пациентов были исключены из исследования согласно критериям исключения, включающие электролитные нарушения, хроническую болезнь почек IV-V стадии, онкологические заболевания в анамнезе в течение последних трех лет, инфаркт миокарда, острый инсульт, иммунодефицитные состояния и хроническую сердечную недостаточность по шкале NYHA III-IV. Также были исключены пациенты с уже существующими изменениями ЭКГ, затрудняющие анализ J-волн, такими как АВ-блокада II и III степени, а также блокада левой и правой ветвей пучка Гиса. У пациентов с подозрением на острый коронарный синдром, острое повреждение миокарда исключалось путем оценки уровней тропонина-I в соответствии с действующими рекомендациями ESC (Ibanez B et al) [74].

3.2. Сравнительная оценка клинических данных больных COVID-19-АП в зависимости от наличия J-волны на ЭКГ

Среди жалоб больных обеих групп наиболее частыми жалобами были кашель, одышка и миалгия. Чувство жара достоверно чаще беспокоило больных без J-волны. Нормотермия чаще наблюдалась у больных с J-волной. Реже

встречались боль за грудиной, головокружение. Эпизодически диарея у больных обеих групп. Тошнота/рвота встречалась только в группе без J-волны (

Рисунок 3).

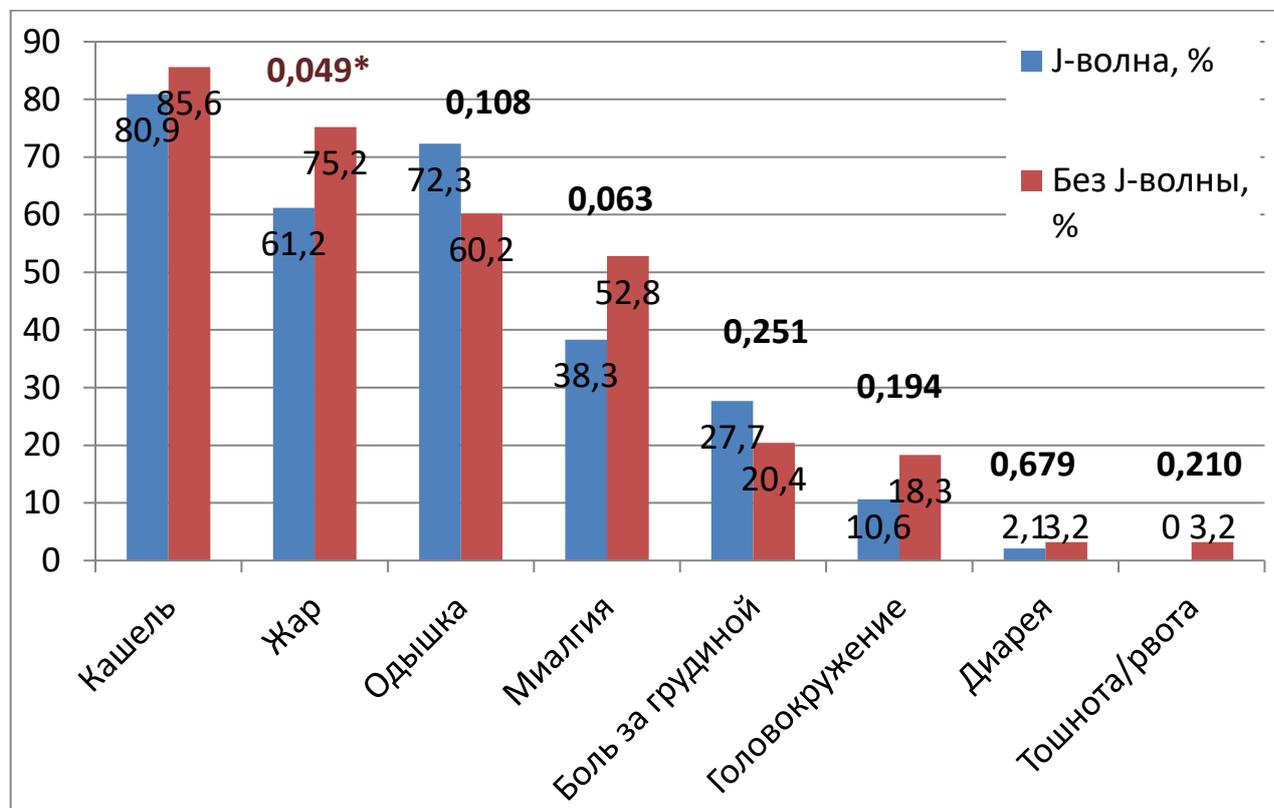


Рисунок 3- Распределение клинических симптомов среди больных COVID-19-АП с J-волной и COVID-19-АП без J-волны

Примечание: * - значимость событий в группах согласно тесту Мана-Уитни, при $p < 0,05$

В группе больных COVID-19-АП с J-волной было в 3 раза больше женщин (75,5%), чем мужчин (25,5%). В группе сравнения COVID-19-АП без J-волны примерно половина больных были лица женского пола (57,5%), и менее половины - мужчины (42,5%). Средний возраст больных COVID-19-АП с J-волной оказался старше - 62 года (58,0 - 72,5 лет), чем в группе COVID-19-АП без J-волны - 58 лет (48,5 - 66,0 лет).

Случаев с повышенной массой тела в группе COVID-19-АП с J-волной зарегистрировано больше, что увеличило средний ИМТ в группе до 29,6 кг/м² (26,6

- 32,6), чем в группе сравнения COVID-19-АП без J-волны ИМТ - 27,0 кг/м² (24,8 - 31,0).

Параметры сатурации кислорода были незначительно снижены в обеих сравниваемых группах: COVID-19-АП с J-волной - 97% (95 - 98) и COVID-19-АП без J-волны - 97% (95 - 99) ($\rho=0,370$).

Температура тела на момент поступления не превышала субфебрильных значений и существенно не различалась между группами больных: COVID-19-АП с J-волной - 36,6° (36,2 - 37,0) и COVID-19-АП без J-волны - 36,7° (36,3 - 37,3) ($\rho=0,300$).

Уровень артериального давления колебался от высокого нормального до критериев артериальной гипертензии 1 степени на фоне принимаемой гипотензивной терапии (подобранной ранее в амбулаторных условиях, с коррекцией в стационаре): COVID-19-АП с J-волной АД систолическое 134 мм рт.ст. (122 - 150) и COVID-19-АП без J-волны - 130 мм рт.ст. (120 - 146) ($\rho=0,36$); COVID-19-АП с J-волной АД диастолическое 85 мм рт.ст. (80 - 90) и COVID-19-АП без J-волны - 85 мм рт.ст. (79 - 90) ($\rho=0,74$).

На фоне системного воспаления отмечалось умеренное учащение синусового ритма в обеих группах больных: COVID-19-АП с J-волной ЧСС 94 уд. /мин (79 - 100) и COVID-19-АП без J-волны - 90 уд. /мин (78 - 100) ($\rho=0,63$).

Тахипноэ умеренной степени зафиксировано как у больных COVID-19-АП с J-волной, так и без J-волны: 19/мин (18 - 19) и 19/мин (19 - 19), соответственно, ($\rho=0,075$).

Степень поражения легких по данным компьютерной томографии в основном соответствовала средней степени в обеих группах больных: COVID-19-АП с J-волной - 48% (40 - 58) и COVID-19-АП без J-волны - 46,5% (32 - 56) ($\rho=0,136$). (таблица 1). При анализе отдельной группы больных COVID-19-АП с J-волной установлено: поражение лёгких средней и легкой степени у 2/3 больных и тяжелой степени у 1/3 больных.

Таблица 1 - Сравнительный анализ клинических данных больных COVID-19-АП с J-волной и COVID-19-АП без J-волны

Параметр	Группа больных COVID-19-АП с J-волной (n=47)	Группа больных COVID-19-АП без J-волны (n=339)	p-уровень
Пол, м/ж	25,5/74,5	42,5/57,5	0,027
Возраст, лет	62 (58;72,5)	58 (48,5;66)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	29,6 (26,6;32,6)	27 (24,8;31)	0,003
SpO ₂ , %	97 (95;99)	97 (95;99)	0,370
Температура, °С	36,6 (36,2;37)	36,7 (36,3;37,3)	0,300
САД, мм рт. ст.	134 (122;150)	130 (120;146)	0,360
ДАД, мм рт. ст.	85 (80;90)	85 (79;90)	0,740
ЧСС, уд/мин	94 (78,5;100)	90 (78;100)	0,630
ЧД, мин	19 (18;19)	19 (19;19)	0,075
% поражения по КТ	48 (40;58)	46,5 (32;56)	0,136

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧД – частота дыхания

Сравнительный анализ структуры сопутствующих заболеваний при COVID-19-АП с J-волной показал, что артериальная гипертензия встречалась примерно в половине всех случаев (55,3%), сахарный диабет отмечался у каждого 7-го больного (14,9%), выявлены единичные случаи хроническая болезнь почек, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда в анамнезе, хронической обструктивной болезни лёгких. У каждого 15-го больного COVID-19-АП с J-волной в анамнезе зарегистрирована фибрилляция предсердий (6,4%). Несмотря на то, что между группами COVID-19-АП с J-волной и без J-волны не выявлено статистически достоверной разницы по вышеуказанным нозологиям, фибрилляция предсердий в группе COVID-19-АП с J-волной встречалась в 2 раза чаще, чем у

больных COVID-19-АП без J-волны (Таблица 2).

Таблица 2 - Сравнительный анализ случаев сопутствующих заболеваний больных COVID-19-АП с J-волной и COVID-19-АП без J-волны

Сопутствующие заболевания, n (%)	Группа больных COVID-19-АП с J-волной (n=47)	Группа больных COVID-19-АП без J-волны (n=339)	p-уровень
АГ	26 (55,3%)	162 (47,8%)	0,296
СД	7 (14,9%)	32 (9,4%)	0,245
ХБП	1 (2,1%)	1 (0,3%)	0,101
ИБС	1 (2,1%)	13 (3,8 %)	0,557
ХСН	7 (14,9%)	12 (3,5%)	<0,001
ИМ в анамнезе	1 (2,1%)	10 (2,9%)	0,751
Инсульт в анамнезе	2 (4,2%)	2 (0,6%)	0,034
ХОБЛ	2 (4,2%)	7 (2,0%)	0,281
ФП в анамнезе	3 (6,4%)	10 (2,9%)	0,222
ФП персистирующая	3 (6,4%)	9 (2,6%)	0,171
ФП пароксизмальная	0	1 (0,3%)	—

Примечание: АГ - артериальная гипертензия, СД - сахарный диабет, ХБП - хроническая болезнь почек, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ИМ - инфаркт миокарда, ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь лёгких, ФП - фибрилляция предсердий

Хроническая сердечная недостаточность ФК II отмечалась у каждого 7-го (14,9%) больного COVID-19-АП с J-волной, и при сравнении с группой COVID-19-АП без J-волны (3,5%) встречалась в 5 раз чаще ($p < 0,001$).

Несмотря на то, что инсульт в анамнезе у больных COVID-19-АП с J-волной отмечался в единичных случаях (2/47), также, как и у больных COVID-19-АП без J-волны (2/339), статистическая разница по группам оказалась значимой (0,034).

3.3. Сравнительная оценка результатов лабораторных показателей крови у больных COVID-19-АП с J-волной и COVID-19-АП без J-волны

При проведении гематологических и биохимических исследований крови отмечались неспецифические признаки воспаления. В общем анализе крови больных COVID-19-АП с J-волной по сравнению с группой без J-волны среднее количество лейкоцитов было больше – $6,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ($4,51 \cdot 10^9$; $8,17 \cdot 10^9$) и $4,8 \cdot 10^9/\text{л}$ ($3,64 \cdot 10^9/\text{л}$; $6,5 \cdot 10^9/\text{л}$), соответственно, $p=0,005$. Остальные показатели не выявили достоверного различия между группами больных (Таблица 3).

Таблица 3 - Сравнительный анализ лабораторных данных у COVID-19-АП с J волной и COVID-19-АП без J волны

Параметр	Группа больных COVID-19-АП с J-волной (n=47)	Группа больных COVID-19-АП без J-волны (n=339)	p-уровень
Гемоглобин, г/л	13,0 (122; 142)	13,0 (120;139)	0,310
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	6,1 (4,51; 8,17)	4,8 (3,64; 6,5)	0,005
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	190 (146; 263)	201 (160; 260)	0,310
СОЭ, мм/сек	31 (22; 46)	28 (18; 42)	0,271
СРБ, мг/л	30,6 (14,6; 66)	22,5 (10; 56,7)	0,112
Прокальцитонин, нг/мл	0,06 (0,02; 0,18)	0,1 (0,04; 0,14)	0,973
Альбумин, г/л	40,4 (37,4; 42,7)	40,3 (37,8; 42,9)	0,849
КФК, Ед/л	100 (58; 213)	107 (66; 210)	0,638
Мочевина, ммоль/л	5.6 (4,8; 7,6)	5,1 (4,1; 6,3)	0,289
СКФ, мл/мин/м ²	79.5 (57,2;103,4)	92,7 (74,6; 108,5)	0,443
Д-димер, нг/мл	270 (150; 374)	270 (150; 343)	0,936

АСТ, Ед/л	27 (22,3; 43,4)	28,2 (21,6; 39,3)	0,936
АЛТ, Ед/л	25,2 (17,6; 39)	26,5 (17,7; 45,5)	0,634
Калий, ммоль/л	4,3 (3,95; 4,6)	4,2 (3,9; 4,5)	0,229
Натрий, ммоль/л	141,0 (139,4; 144)	142,0 (140; 144)	0,246

ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19-АП

4.1. Сравнительная оценка результатов ЭКГ у больных COVID-19-АП в зависимости от наличия J-волны на ЭКГ

Таблица 4 - Сравнительный анализ длительности QRS, QT скорректированного по Bazett, изменения реполяризации у больных COVID-19-АП с J-волной и COVID-19-АП без J-волны

Параметры ЭКГ	Группа больных COVID-19-АП с J-волной (n=47)	Группа больных COVID-19-АП без J-волны (n=339)	р-уровень
QRS, мс	100 (80; 100)	60 (60; 80)	0,005
QTc, мс	426 (393; 457)	385 (362; 413)	<0.001
Инверсия зубца Т, n (%)	18 (38,3%)	18 (5,3%)	<0.001
Подъём сегмента ST, n (%)	7 (14,9%)	2 (0,6%)	0,161
Смещение сегмента ST ниже изолинии, n (%)	5 (10,6%)	1 (0,3%)	0,223

Примечание: QTc рассчитывалась по формуле Bazett. Данные представлены в виде значений медианы и стандартного отклонения (M±SD). Значение p <0,05 считалось статистически значимым

Сравнительная оценка результатов ЭКГ у больных COVID-19-АП выявила J-волну на ЭКГ среди 47 из 386 больных в половине случаев в нижних отведениях (III, aVF – 51% и II – 21,2%); у другой половины больных с J-волной - в боковых отведениях (V6, I – 48,9% и 46,8%, соответственно, V5 – 12,7%) (Таблица 5).

Таблица 5 - Топографическая характеристика J-волны и нарушения реполяризации на ЭКГ у больных COVID-19-АП с J-волной

Отведения ЭКГ/ виды нарушения реполяризации	J-волна, n (%)	Отрицательный зубец Т, n (%)	Подъём сегмента ST, n (%)	Смещение сегмента ST ниже изолинии, n (%)
I	22/47 (46,8%)	2/47 (4,2%)	-	1/47 (2,1%)
II	10/47 (21,2%)	10/47 (21,2%)	1/47 (2,1%)	1/47 (2,1%)
III	24/47 (51,0%)	10/47 (21,2%)	1/47 (2,1%)	1/47 (2,1%)
aVF	24/47 (51,0%)	4/47 (8,5%)	-	-
aVL	-	7/47 (14,9%)	-	-
V1	-	-	2/47 (4,2%)	-
V2	-	4/47 (8,5%)	6/47 (12,8%)	1/47 (2,1%)
V3	-	5/47 (10,6%)	6/47 (12,8%)	2/47 (4,2%)
V4	-	4/47 (8,5%)	2/47 (4,2%)	2/47 (4,2%)
V5	6/47 (12,7%)	4/47 (8,5%)	1/47 (2,1%)	2/47 (4,2%)
V6	23/47 (48,9%)	4/47 (8,5%)	-	-

Примечание: Данные представлены в виде значений медианы и стандартного отклонения (M±SD). Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Инверсия зубца Т наблюдалась чаще по нижним и боковым, чем по передним отведениям ЭКГ у больных с J-волной в 18/47 (38,3%) и у больных без J-волны в 18/339 (5,3%) ($p < 0,001$) (таблица 4).

Длительность интервала QRS на ЭКГ у больных COVID-19-АП с J-волной достоверно больше длительности интервала QRS больных COVID-19-АП без J-

волны: 100 мс (80; 100) и 60 мс (60; 80), соответственно ($\rho=0,005$). При анализе длительности скорректированного интервала QT больных COVID-19-АП с J-волной отмечалось значимое удлинение по сравнению с группой COVID-19-АП без J-волны: 426 мс (393; 457) и 385 мс (362; 413), соответственно ($\rho<0,001$). (Рисунок 4).

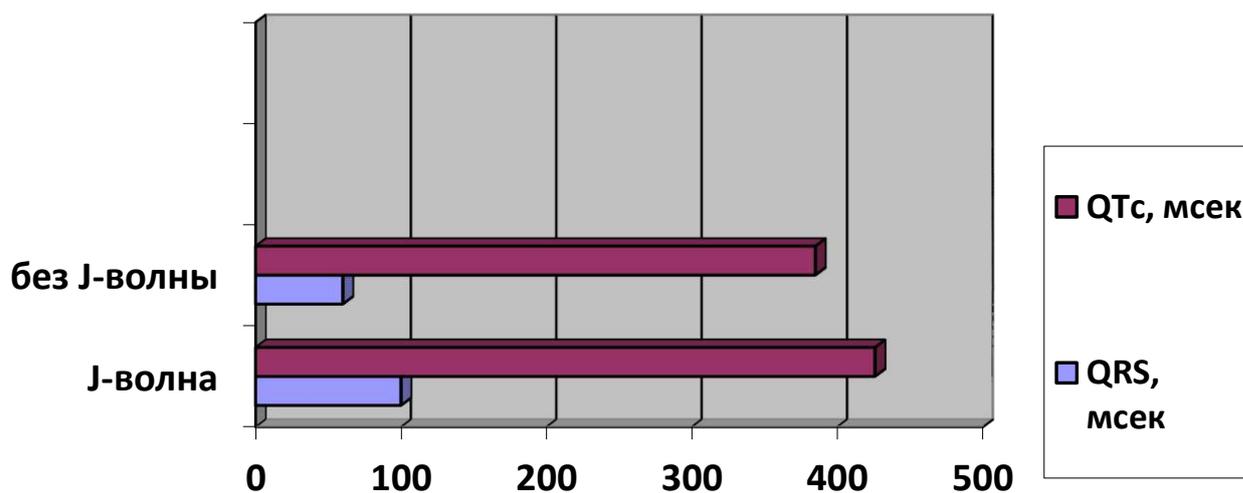


Рисунок 4 - Сравнительный анализ продолжительности интервалов QRS и QTкор. у больных COVID-19-АП с J волной и COVID-19-АП без J волны

Несмотря на то, что в исследование не включали больных с ОКС и с острым ИМ (см. критерии исключения), неспецифические нарушения реполяризации в виде смещения ST относительно изолинии встречались у четверти больных COVID-19-АП с J-волной - у 12/47 (25,5%) больных чаще по передним отведениям ЭКГ, чем по нижним отведениям. По сравнению с больными COVID-19-АП без J-волны, у больных COVID-19-АП с J волной небольшой подъём сегмента ST регистрировался у 7/47 больных (14,9%) ($\rho<0,001$) и смещение сегмента ST вниз у 5/47 больных (10,6%) ($\rho<0,001$) (Таблица 4). Итак, в группе COVID-19-АП без J-волны изменения реполяризации отмечались в единичных случаях.

4.2. Сравнительный анализ 28-дневной смертности среди больных COVID-19-АП с J-волной и COVID-19-АП без J-волны на ЭКГ

Сравнительный анализ 28-дневной смертности среди больных COVID-19-АП с J-волной и без J-волны показал, что у каждого седьмого больного с J-волной наблюдался смертельный исход, тогда как в группе без J-волны смертность не превышала 4 % (3,83%) («открытые медиа») (Рисунок 5).

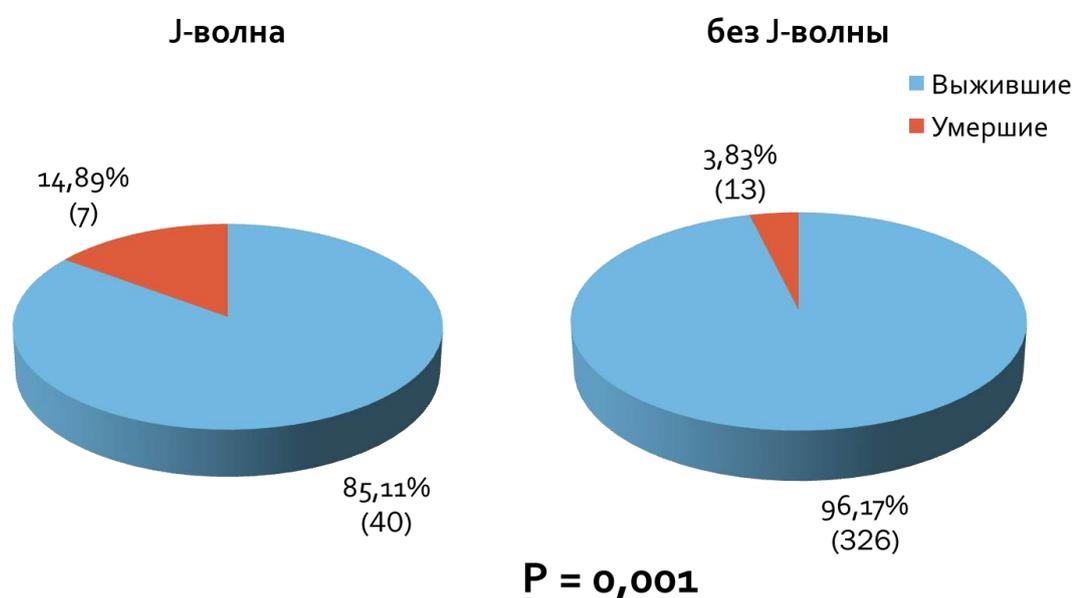


Рисунок 5 - Сравнительная характеристика 28-дневной смертности у больных COVID-19-АП с J волной и COVID-19-АП без J волны

4.3. Клинико-инструментальная характеристика больных COVID-19-АП с J-волной на ЭКГ и летальным исходом в стационаре

Среди 7 из 47 больных (14,9%) COVID-19-АП с J-волной на ЭКГ и летальным исходом в стационаре было 3/7 женщин и 4/7 мужчин в возрасте от 57 до 88 лет (таблица 6), поражение легких по КТ примерно в половине случаев - тяжёлой

степени, у другой половины больных средней степени и у одного больного легкой степени. Большинство больных были переведены на инвазивную вентиляцию легких (ИВЛ) (5/7, 71%).

Среди сопутствующих заболеваний наблюдались: у менее половины больных АГ (3/7), в том числе в сочетании с ФП (персистирующей формы), ИБС у 1/7 больного, мозговой инсульт в анамнезе у 1/7 больной. Двое из семи больных исходно страдали ХОБЛ. Большинство больных (5/7) страдали ожирением I степени.

Таблица 6 - Клиническая характеристика группы характеристика больных COVID-19-АП с J-волной на ЭКГ и летальным исходом в стационаре

№	День смерти	Пол	Возраст, лет	ИМТ, кг/м ²	Сопутствующие заболевания	КТ % поражения	J-волна на ЭКГ	НИВЛ	ИВЛ
1	13	Ж	70	30,0	ПОНМК, ожирение I ст.	88	+	+	+
2	23	М	68	32,7	ХОБЛ, ожирение I ст.	80	+	+	+
3	20	Ж	75	31,2	ИБС, АГ, СД, ожирение I ст.	36	+	+	+
4	23	М	57	28,0	нет	80	+	+	-
5	5	М	57	29,0	ХОБЛ, ожирение I ст.	24	+	+	+
6	12	М	72	28,1	АГ	40	+	-	+
7	21	Ж	88	32,5	АГ, ФП, ожирение I ст.	44	+	+	-

Примечание: № - номер пациента, ПОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь лёгких, АГ - артериальная гипертензия, ФП - фибрилляция предсердий, НИВЛ - неинвазивная вентиляция лёгких, ИВЛ - инвазивная вентиляция лёгких.

Среди 7/47 (14,9%) больных COVID-19-АП с J-волной на ЭКГ и летальным исходом в стационаре J-волна в 6/7 (86%) случаев регистрировалась в нижних

отведениях: II, III, aVF – 4/7 больных (57%) и II, aVF – 2/7 больных (29%). У 1/7 больной (14%) J-волна определялась в боковых отведениях I, aVL (Таблица 7).

Неспецифическое нарушение реполяризации в виде отрицательного или сглаженного зубца T выявлено у 4/7 больных (57%). Инверсия зубца T наблюдалась у 1/7 больного (14%) по нижним отведениям II, III, aVF (Таблица 7). Сглаженность зубца T выявлена в III, aVF у 1/7 больного, в V1-V6 у 1/7 больного, только V1 у 1/7 больного.

Длительность интервала QRS больше 100 мс отмечалась у 3/7 больных (43%).

При анализе длительности скорректированного интервала QT отмечалось удлинение до 470 мс у 1/7 больной (14%) (Таблица 7).

Ни в одном из 7 случаев не выявлено горизонтальной депрессии сегмента ST относительно изолинии, не было зарегистрировано патологической динамики ST-сегмента другого качества, так как исходно в исследование не включали больных с ОКС и с острым ИМ (см. критерии исключения).

Фатальная желудочковая тахикардия зафиксирована у 1/7 больного. Пароксизмальная фибрилляция предсердий тахисистолической формы с одиночными желудочковыми экстрасистолами зарегистрирована у 1/7 больного. Одиночная наджелудочковая экстрасистолия наблюдалась в 1/7 случае.

Таблица 7 - Показатели ЭКГ больных COVID-19-АП с J-волной на ЭКГ и летальным исходом в стационаре

№	Пол	Возраст, лет	J-волна, отведение	Ритм синусовый	ФП	ЖЭ	НЖЭ	ЖТ	QRS, мс	QT, сог., мс	Зуб. T (-), отведения
1	Ж	70	I, aVL	+ 86/мин	-	-	-	-	100	440	-
2	М	68	II, aVF	+ 93/мин	-	-	-	-	110	400	Зуб. T сглажен III, aVF

3	Ж	75	II, aVF	+ 92/ми н	-	-	+ НЖ Э	-	100	470	Зуб. Т сглажен V ₁ -V ₆
4	М	57	II, III, aVF	+ 98/ми н	-	-	-	+ Ж Т	110	420	-
5	М	57	II, III, aVF	+ 96/ми н	-	-	-	-	110	400	-
6	М	72	II, III, aVF	+ 75/ми н	+ ФП 104- 120/ми н, 7й день	Ж Э	-	-	100	400	II, III, aVF
7	Ж	88	II, III, aVF	+ 98/ми н				-	100	400	V ₁

Примечание - № - номер пациента, J-волна, отведение - канал ЭКГ, где определяется J-волна, ФП - фибрилляция предсердий, ЖЭ - желудочковая экстрасистолия, НЖЭ - наджелудочковая экстрасистолия, ЖТ - желудочковая тахикардия, QRS, мс - длительность интервала на ЭКГ, QT.cor., мс - длительность интервала QT скорректированного (расчёт по формуле Bazett), Зуб. Т (-), отведения - канал ЭКГ, где зарегистрирован инвертированный/отрицательный зубец Т.

У 6/7 (86%) больных COVID-19-АП с J-волной на ЭКГ и летальным исходом в стационаре проводилась прижизненная фокусная эхокардиография (Таблица 8). Дилатация правых камер сердца определялась у 2/6 пациентов, причем у одного больного в сочетании с дилатацией левого предсердия. Не было выявлено ремоделирования левого желудочка. Снижение глобальной сократимости отмечалось в 1/6 случаев пациентов. Гипертрофия миокарда левого желудочка была выявлена у 1/6 больных. Высокая лёгочная гипертензия определялась у 1/6 пациента. Небольшое количество выпота в полости перикарда было выявлено у 2/6 случаев COVID-19-АП с J-волной.

Таблица 8 - Показатели эхокардиографии больных COVID-19-АП с J-волной на ЭКГ и летальным исходом в стационаре

№	Пол	Возраст, лет	КДР ЛЖ ↑	ПЖ ↑	ЛП ↑	ПП ↑	ГЛЖ	ФВ, %	СДПЖ, мм рт.ст.	Выпот
1	Ж	70	-	-	-	-	-	69	22	0,9 см/ 250 мл
2	М	68	-	+	-	+	-	61	НД	-
3	Ж	75	-	-	-	-	-	68	НД	-
4	М	57	-	НД	НД	НД		60	НД	-
5	М	57	-	НД	НД	НД		59	НД	-
6	М	72	-	+	+	+	+ /1,2 см	40%	60	0,3 см/ 100 мл
7	Ж	88	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД

Примечание: № - номер пациента, КДР ЛЖ ↑ - увеличение конечно-диастолического размера ЛЖ, ПЖ ↑ - дилатация правого желудочка, ЛП ↑ - дилатация левого предсердия, ПП ↑ - дилатация правого предсердия, ГЛЖ - гипертрофия миокарда левого желудочка, ФВ, % - фракция выброса левого желудочка. СДПЖ, мм рт.ст. - расчётное систолическое давление в правом желудочке, выпот - расчётное количество выпота по сепарации листков перикарда. НД - у №2 - №5 расчёт СДПЖ затруднен, у №7 ЭхоКГ не проводили.

4.4. Независимые предикторы 28-дневной смертности в мультивариантном логистическом регрессионном анализе при COVID-19-АП

Среди всех больных с COVID-19-АП-ассоциированной пневмонией факторами риска 28-дневной смертности по данным унивариантного анализа были вычислены 13 факторов: мужской пол, возраст, АГ в анамнезе, ХПН, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), инсульт в анамнезе, ИБС, уровень гемоглобина и альбумина, ФП в анамнезе, J-волна, подъем сегмента ST, ХОБЛ. По данным мультивариантного анализа достоверными предикторами смертности стали наличие J-волны на ЭКГ - отношение шансов (OR)=2,760; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,15;6,63 и уровень гемоглобина (OR)=0,974, ДИ 0,05; 1.00. Среди

других факторов риска о мультивариантного анализа - артериальной гипертензии, ИБС, мужской пол, возраст, ХПН, СКФ, перенесенный инсульт, уровень гемоглобина и альбумина, ФП в анамнезе, подъем сегмента ST на ЭКГ и ХОБЛ не вносили достоверного отрицательного вклада в 28-дневную смертность (Рисунок 6).

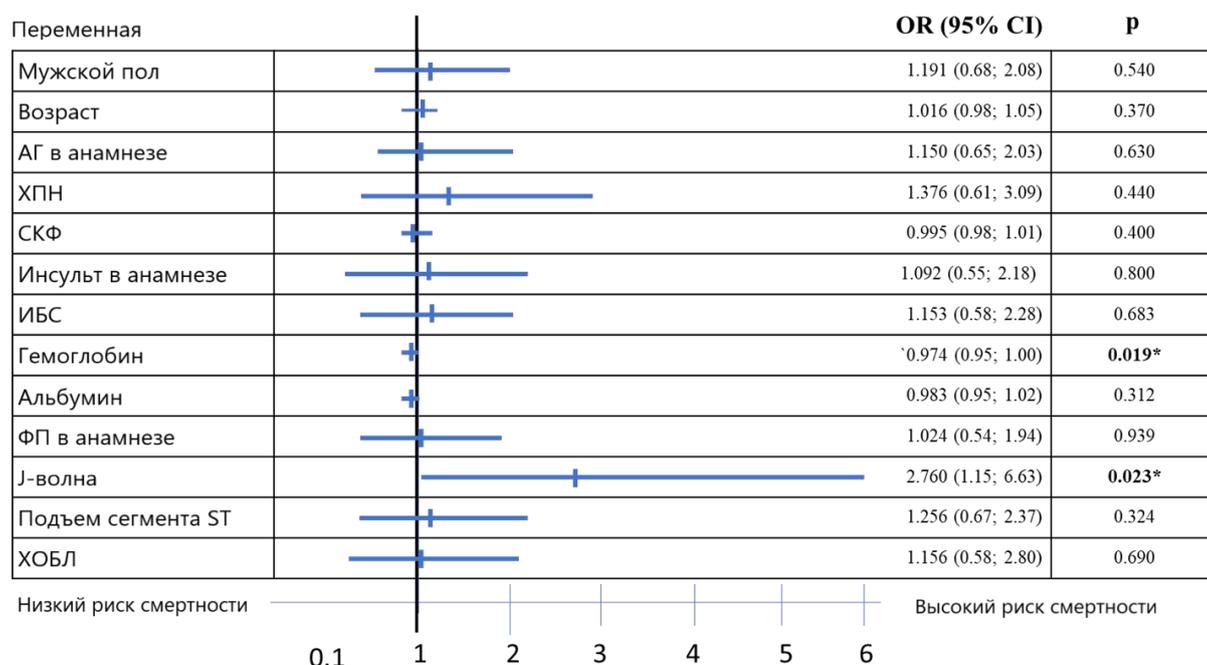
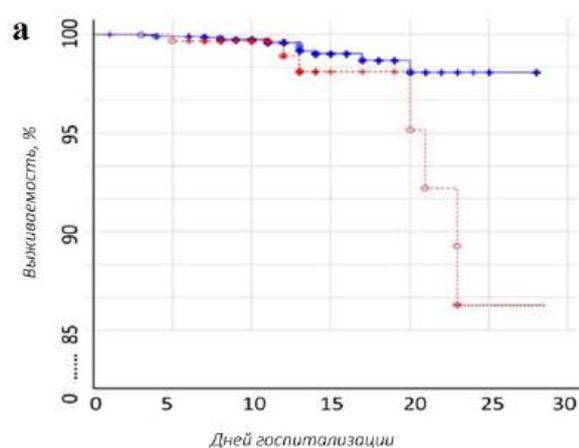


Рисунок 6 - Данные мультивариантной логистической регрессии

4.5. Кривая выживаемости Каплана-Мейера у пациентов с COVID-19-АП в течение 28 дней

При сравнении кривых Каплана-Мейера, показывающих вероятность выживаемости больных COVID-19-АП-ассоциированной пневмонией в зависимости от наличия J-волны на ЭКГ, определяется достоверное снижения количества выживших больных с J-волной к 28 дню госпитализации (площадь (S) под кривой для группы с J-волной 0,885, доверительный интервал 0,802;0,976; p=0,005).



б

Дней госпитализации	Выживаемость ± СД	95 ДИ
1	1,000 ± 0,000	1,000; 1,000
7	0,991 ± 0,005	0,981; 1,000
14	0,941 ± 0,019	0,903; 0,980
28	0,885 ± 0,044	0,802; 0,976

в

Период	7 дней	14 дней	21 день	28 дней
F-статистика	F=1,472	F=1,904	F=2,888	F=3,923
p-уровень	p=0,458	p=0,217	p=0,041	p=0,005

Рисунок 7- а) кривые выживаемости Каплана-Майера больных с COVID-19-АП с J-волной (синие) и больных COVID-19-АП без J-волны (красные) в течение 28 дней. б) значения множителя Каплана-Майера для выживаемости в течение 28 дней после госпитализации у пациентов с COVID-19-АП с J-волной. с) разница показателей выживаемости пациентов двух групп

ГЛАВА 5. ВИДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19-АП

5.1. Медикаментозное лечение больных COVID-19-АП с J-волной и COVID-19-АП без J-волны на ЭКГ

Протокол медикаментозного лечения COVID-19-АП в обеих группах больных включал использование противовирусной, противовоспалительной, антикоагулянтной терапии (Таблица 9). Для контроля артериальной гипертензии, ИБС, ХСН и ФП использовали бета-блокаторы, ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина, диуретики, антагонисты альдостерона, антагонисты кальция в индивидуально подобранной дозе одинаково часто у больных COVID-19-АП с J-волной и без J-волны на ЭКГ (Таблица 9).

Таблица 9 - Медикаментозное лечение пациентов COVID-19-АП

Параметр, % (n)	Всего (n=386)	Группа больных COVID- 19-АП с J-волной (n=47)	Группа больных COVID- 19-АП без J- волны (n=339)	p-уровень
Этиотропная сердечно-сосудистая терапия				
иАПФ/БРА	20.0 (81)	23.4 (11)	20.1 (68)	0.595
Диуретики	4.9 (19)	2.1 (1)	4.7 (18)	0.345
Антагонисты альдостерона	9.8 (38)	6.3 (3)	9.1 (35)	0.396
Блокаторы кальциевых каналов	11.0 (46)	12.8 (6)	11.8 (40)	0.849
Бета-блокаторы	20.4 (79)	23.4 (11)	20.6 (70)	0.694
Препараты для лечения COVID-19-АП				
Гидроксихлорохин	58.2 (225)	53.2 (25)	59.0 (200)	0.449

Лопинавир и Ритонавир	36.0 (139)	36.2 (17)	31.6 (122)	0.980
Тоцилизумаб	8.0 (31)	14.9 (7)	7.1 (24)	0.065
ГКС	100 (386)	100 (47)	100 (339)	0.981
Низкофракц-й гепарин	96.1 (371)	97.9 (46)	95.9 (325)	0.506

Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ГКС – глюкокортикостероидные препараты

5.2. Кислородотерапия, неинвазивная и инвазивная вентиляция легких у больных COVID-19-АП в зависимости от наличия J-волны на ЭКГ

Для коррекции гипоксии у больных COVID-19-АП проводилась терапия кислородом: в группе J-волны - у 16/47 больных (34%), в группе без J-волны - у 166/339 больных (49%). ($p=0,055$) (Рисунок 8).

При отсутствии полного эффекта больные переводились на искусственную вентиляцию лёгких (ВЛ), как правило неинвазивную, в дальнейшем по показаниям – на инвазивную ВЛ в обеих группах COVID-19-АП как с J-волной, так и без J-волны на ЭКГ (Рисунок 8). В целом 41 из 386 пациентов COVID-19-АП (10,6%) получали искусственную вентиляцию лёгких. Общее количество дней госпитализации в обеих группах было сопоставимо, тогда, как количество дней, проведенных с НИВЛ/ИВЛ, было несколько выше у пациентов с J-волной (Рисунок 8).

С использованием уни- и мультивариантного анализа был проведен анализ рисков перевода пациентов на ИВЛ ($n = 22$) / НИВЛ ($n = 28$) на 14-й и 28-й день с начала госпитализации. Было показано влияние следующих факторов на риск перевода на ИВЛ: в период до 14 дней от начала госпитализации — возраст пациента старше 65 лет, инсульт в анамнезе, высокий уровень мочевины, снижение натрия и ЛДГ в сыворотке крови, снижение СКФ и тромбоцитов; в период до 28

дней — возраст старше 65 лет, J-волна на ЭКГ, снижение альбумина.

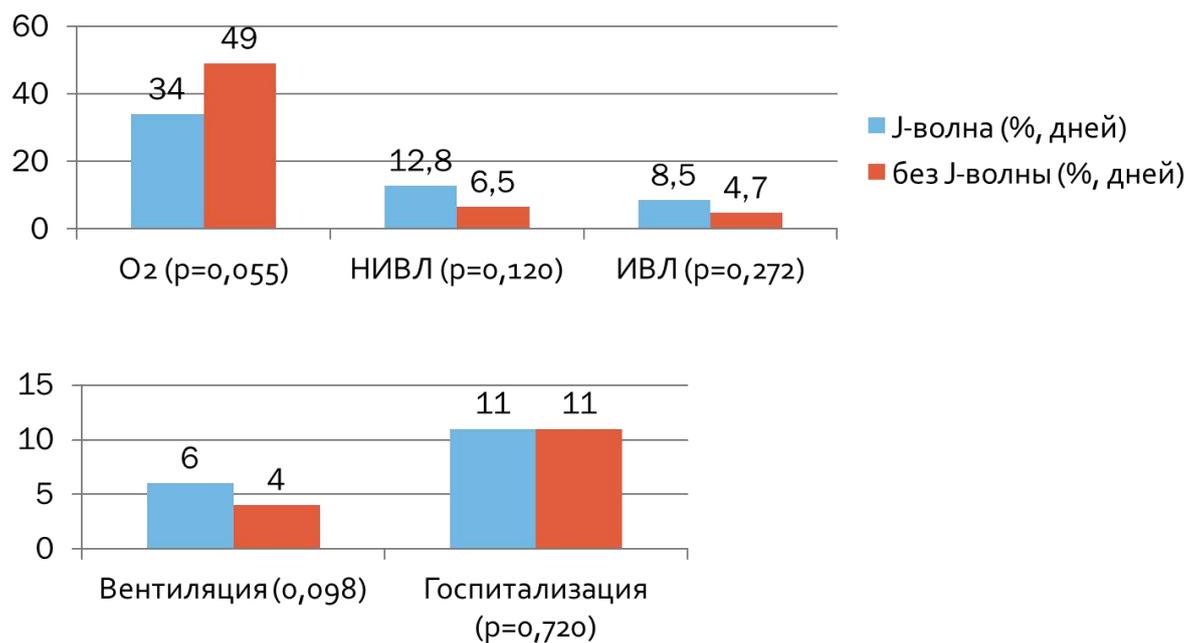


Рисунок 8 - Сравнительный анализ респираторной поддержки, среднего количества дней на НИВЛ/ИВЛ, среднего количества койко-дней у больных COVID-19-АП с J волной и COVID-19-АП без J волны

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

6.1. Сравнительная оценка данных трансторакальной эхокардиографии с опцией TDI выживших больных COVID-19-АП с сохраняющимися изменениями на ЭКГ в виде J-волны через 6 месяцев после выписки из стационара и контрольной группы

При наблюдении, через 6 месяцев после выписки из стационара: трое больных погибли, 20 больных не отвечали на звонки. Оставшиеся 17 выживших больных с COVID-19 с J-волной на ЭКГ составили основную группу. Средний возраст пациентов составил 55 ± 9 лет, преобладал женский пол 12/17 больных (70,6%). Контрольная группа - 18 человек, сопоставимых по полу и возрасту $53,0 \pm 8,83$ лет, не болевших COVID-19-АП.

При анализе правых отделов сердца обнаружено изменение анатомии выносящего тракта ПЖ у больных COVID-19-АП с J-волной в виде его дилатации в отличие от параметров контрольной группы (КГ) (Таблица 10, Рисунок 9). Фракция изменения площади ПЖ в систолу, была ниже у больных COVID-19-АП с J-волной при сравнении с КГ: $36,0 \pm 0,09\%$ и $42,7 \pm 2,8$ ($p=0,023$) (Таблица 10, Рисунок 10, Рисунок 13).

Снижение систолической продольной скорости миокарда ПЖ по движению ФК ТК латерально, со стороны ПЖ наблюдалось у больных COVID-19-АП с J-волной по сравнению с КГ: $9,75 \pm 1,46$ см/с и $11,6 \pm 2,76$ см/с, соответственно ($p=0,049$) (Таблица 10, Рисунок 11, Рисунок 14).

Ни у одного из обследуемых выживших больных COVID-19-АП с J-волной не выявлено повышения расчётного систолического давления выше 30 мм рт.ст.

Объёмные и индексированные показатели ЛЖ в диастолу (табл.7), также, как и объём/индекс объёма ЛП были достоверно больше у больных с COVID-19-АП с

J-волной по сравнению с КГ, но были в пределах референсных значений современных рекомендаций по ЭхоКГ (Таблица 8).

Увеличение УО ЛЖ на фоне большего диастолического объёма ЛЖ при отсутствии снижения фракции выброса ЛЖ закономерно при COVID-19-АП с J-волной по сравнению с КГ (Таблица 8). Однако продольная систолическая миокарда ЛЖ по движению ФК МК со стороны МЖП у больных COVID-19-АП с J-волной оказалась достоверно ниже, чем в КГ: $5,77 \pm 1,72$ см/с и $7,53 \pm 0,35$ см/с, соответственно ($p=0,02$) (Таблица 8, Рисунок 12). Диастолическая функция миокарда ЛЖ больных COVID-19-АП с J-волной характеризовалась повышением индекса E/e по сравнению с КГ, но её показатели были в пределах рекомендованных значений (

Примечание: ПЖ – правый желудочек, FAC RV – фракционное изменение площади правого желудочка, TAPSE – амплитуда систолического смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана, ФК ТК – фиброзное кольцо трикуспидального клапана

Таблица 11). Таким образом, у пациентов COVID-19-АП с J-волной отмечалось функциональное ремоделирование правого и левого желудочков в виде уменьшения систолической продольной скорости миокарда ПЖ и ЛЖ; увеличения дистального диаметра выносящего тракта ПЖ спустя 6 месяцев после выписки из госпиталя.

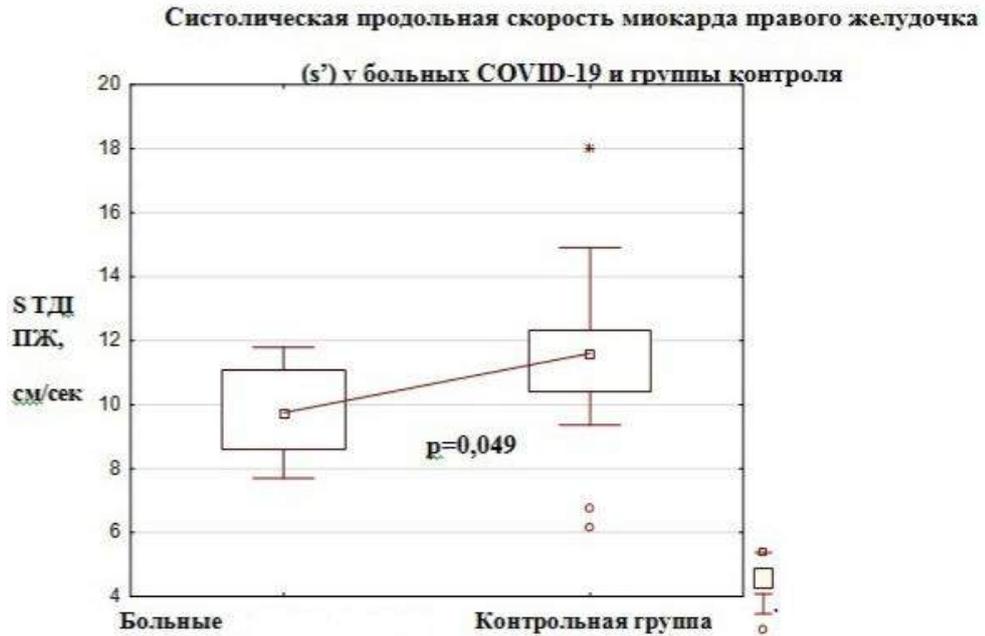


Рисунок 11 - Сравнение больных COVID-19-АП с J-волной на ЭКГ и контрольной группой по продольной систолической скорости ПЖ (s'ФК ТК).

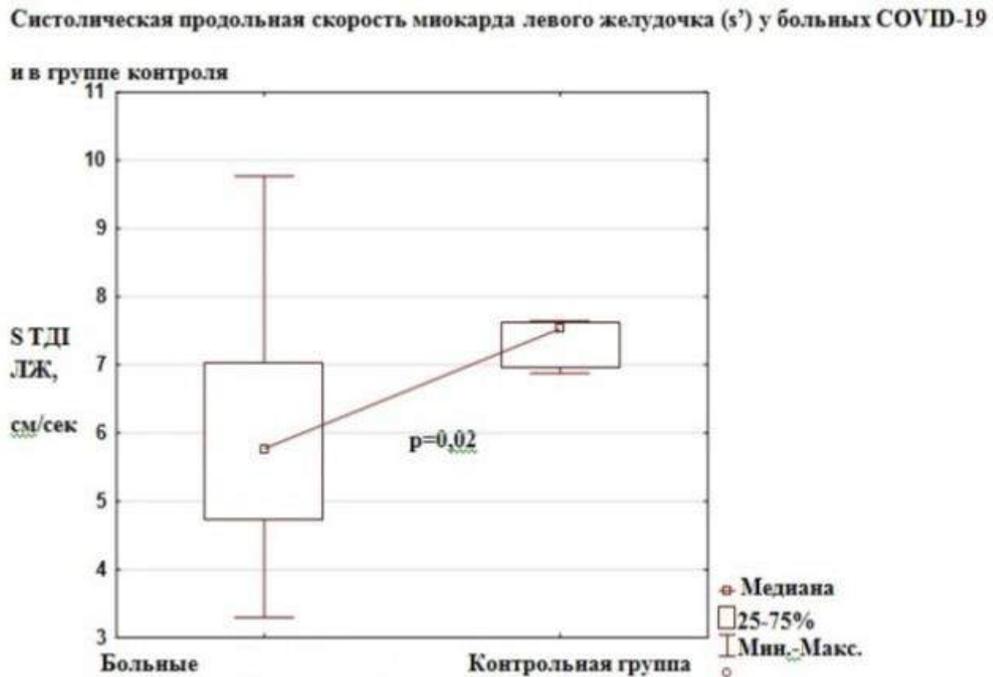


Рисунок 12 - Сравнение больных COVID-19-АП с J-волной на ЭКГ и контрольной группой по продольной систолической скорости ЛЖ (s'ФК МК)



Рисунок 13 - Расчёт фракции изменения площади ПЖ (FAC RV, %)

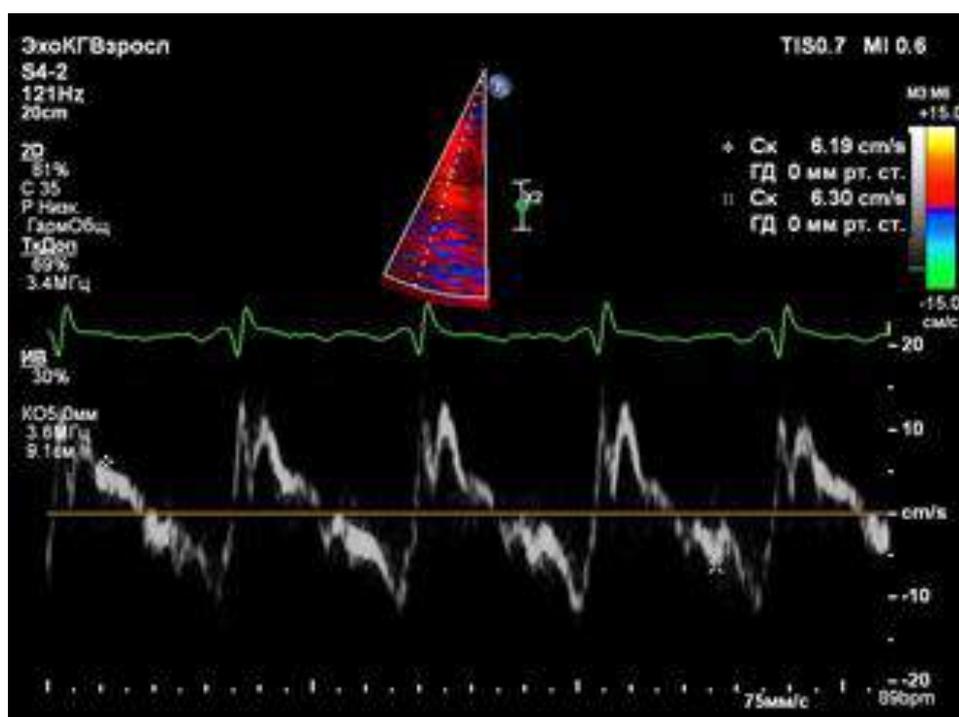


Рисунок 14 - График продольной систолической скорости ФК ТК правого желудочка (s'TK ПЖ, см/с)

Таблица 10 - Параметры правых отделов сердца выживших больных COVID-19-АП с J-волной на ЭКГ и группы контроля

Показатель, M±SD	Группа выживших COVID-19-АП с J-волной (n=17)	Контрольная группа (n=18)	P- уровен ь
Площадь ПЖ в диастолу, см ²	14,6±3,82	13,2±2,6	0,37
Индекс диастолической площади ПЖ, см ² / м ² ,	7,67±1,62	7,7±0,95	0,97
Площадь ПЖ в систолу, см ²	9,0±2,54	7,35±1,56	0,06
Индекс систолической площади ПЖ, см ² / м ²	4,85±1,04	4,39±0,63	0,17
FAC RV, %	36,0±0,09	42,7±2,8	0,023
TAPSE, мм	22,0±4,53	20,5 ±1,96	0,398
Проксимальный выносящий тракта ПЖ, см	2,3±0,38	2,8±0,59	0,29
Дистальный выносящий тракта ПЖ, см	2,7±0,32	2,52±0,13	0,03
Приносящий тракт ПЖ, см	3,4±0,56	32,7±0,43	0,11
s'ФК ТК, см/сек	9,75±1,46	11,6±2,76	0,049

Примечание: ПЖ – правый желудочек, FAC RV – фракционное изменение площади правого желудочка, TAPSE – амплитуда систолического смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана, ФК ТК – фиброзное кольцо трикуспидального клапана

Таблица 11 - Параметры левых отделов сердца выживших больных COVID-19-АП с J-волной на ЭКГ и группы контроля

Показатель, M±SD	Выжившие пациенты COVID-19-АП с J-волной (n=17)	Контрольная группа (n=18)	P-уровень
КДО ЛЖ, мл	107,0±21,28	93,0±11,7	0,003
ИКДО ЛЖ, мл/м ²	56,5±8,93	48,1±4,8	0,023

КДР ЛЖ, см	4,8±2,92	4,65±0,18	0,24
КСР ЛЖ, см	3,1±0,61	2,85±0,19	0,16
ФВ ЛЖ, %	66,0±6,96	65,5±5,6	0,67
КСО ЛЖ, мл	37,0±14,2	35,0±6,16	0,48
ИКСО ЛЖ, мл/м ²	17,7±6,95	18,4±4,16	1,0
УО ЛЖ, мл	71,0±12,2	62,5±1,6	0,03
УИ ЛЖ, мл/мл	38,7±5,92	34,9±2,7	0,16
Е ЛЖ, см/с	66,9±10,1	60,6±6,34	0,26
е ЛЖ, см/с	6,58±2,62	6,45±1,96	0,67
Е/е ЛЖ	9,2±2,86	7,35±2,08	0,06
V ЛП, мл	44,0±16,5	33,3±3,20	0,02
Индекс V ЛП, мл/м ²	23,7±6,57	19,6±1,89	0,043
s'ФК МК, см/сек	5,77±1,72	7,53±0,35	0,02

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ФВ – фракция выброса, ИКСО – индекс конечного систолического объема, УО – ударный объем, УИ – ударный индекс, ФК МК – фиброзное кольцо митрального клапана

ГЛАВА 7. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример 1

Жалобы и анамнез. Пациентка К., 72 года, женщина поступила с жалобами на одышку в покое, слабость, повышение температуры до 38,5°C, потерю вкуса, чувство горечи во рту. Считала себя больной в течение 2 недель, когда впервые появилась вышеописанная симптоматика. Самостоятельно применяла комбинацию анальгина и димедрола, в последующие 10 дней улучшения состояния не отмечала. После появления сильной одышки при обычной физической нагрузке обратилась в поликлинику. Несмотря на приём назначенной противовирусной терапии (осельтамавир 75 мг/сут.) в течение 3-х последующих дней нарастала одышка. На компьютерной томографии (КТ) были выявлены изменения в легких с обеих сторон по типу “матового стекла” (48% поражения), после чего была госпитализирована в ковид-госпиталь Клиники БГМУ.

В анамнезе артериальная гипертензия (АГ) в течение 6 лет. Регулярно принимала гипотензивные препараты (амлодипин 5 мг/сут., телмисартан 40 мг/сут.), дезагреганты (ацетилсалициловая кислота 50 мг/сут.) и статины (аторвастатин 20 мг/сут.). Объективный статус при поступлении — состояние средней тяжести, в сознании, температура тела 37,7°C, частота сердечных сокращений 92 уд/мин, артериальное давление 126/82 мм рт.ст. Частота дыхания — 22 в мин. Сатурация кислорода (SpO₂) при дыхании атмосферным воздухом 94%.

Лабораторно-инструментальные методы. При проведении гематологических и биохимических исследований крови отмечались неспецифические признаки воспаления. В общем анализе крови — лейкоцитоз до $10 \cdot 10^9/\text{л}$ и ускорение скорости оседания эритроцитов с максимальным показателем 50 мм/ч (табл. 1). В биохимическом анализе крови С-реактивный белок (СРБ) значительно увеличен

						МКМОЛЬ /Л						НГ/МЛ	НГ/М Л
1й ден ь	82. 6	261	447	46.8	49.4	98.5	6.17	38.8	4.1	141	5,5	0,24	820
2й ден ь	88. 4	202	407	49.5	58.3	97.2	6.62	38.3	3.5	145	—	—	760
7й ден ь	—	—	—	44	106. 3	—	—	—	—	—	3.7	—	570

На ЭКГ при поступлении (Рисунок 15) синусовая тахикардия, ЧСС 93 в мин, ЭОС горизонтальная. PQ=0,20 сек (замедление AV-проводимости), QRS=0,08 сек, QT=0,30 сек, QT(кор.)=0,38 сек. Регистрируется J-волна «notch типа» в отведениях I, II, V₆; в отведении aVL отмечается J-волна «slur тип»; переходящая J-волна в aVF «notch типа» (с 3-го желудочкового комплекса). В стандартных и усиленных от конечностей отведениях отмечается малый вольтаж зубца P и комплекса QRS. Зубец T сглажен во всех отведениях ЭКГ.

На ЭКГ в динамике через 6 дней (Рисунок 16) отмечалось уменьшение амплитуды J-волны в отведениях I, II, aVL. Морфология J-волны в I, aVL поменялась на «slur тип», во II отведении сохраняется по-прежнему «notch тип». В отведении V₆ исходная J-волна нивелировалась. Сохраняется сглаженность зубца T во всех отведениях.

На доступных ЭКГ до поступления пациента в стационар J-волна отсутствовала.

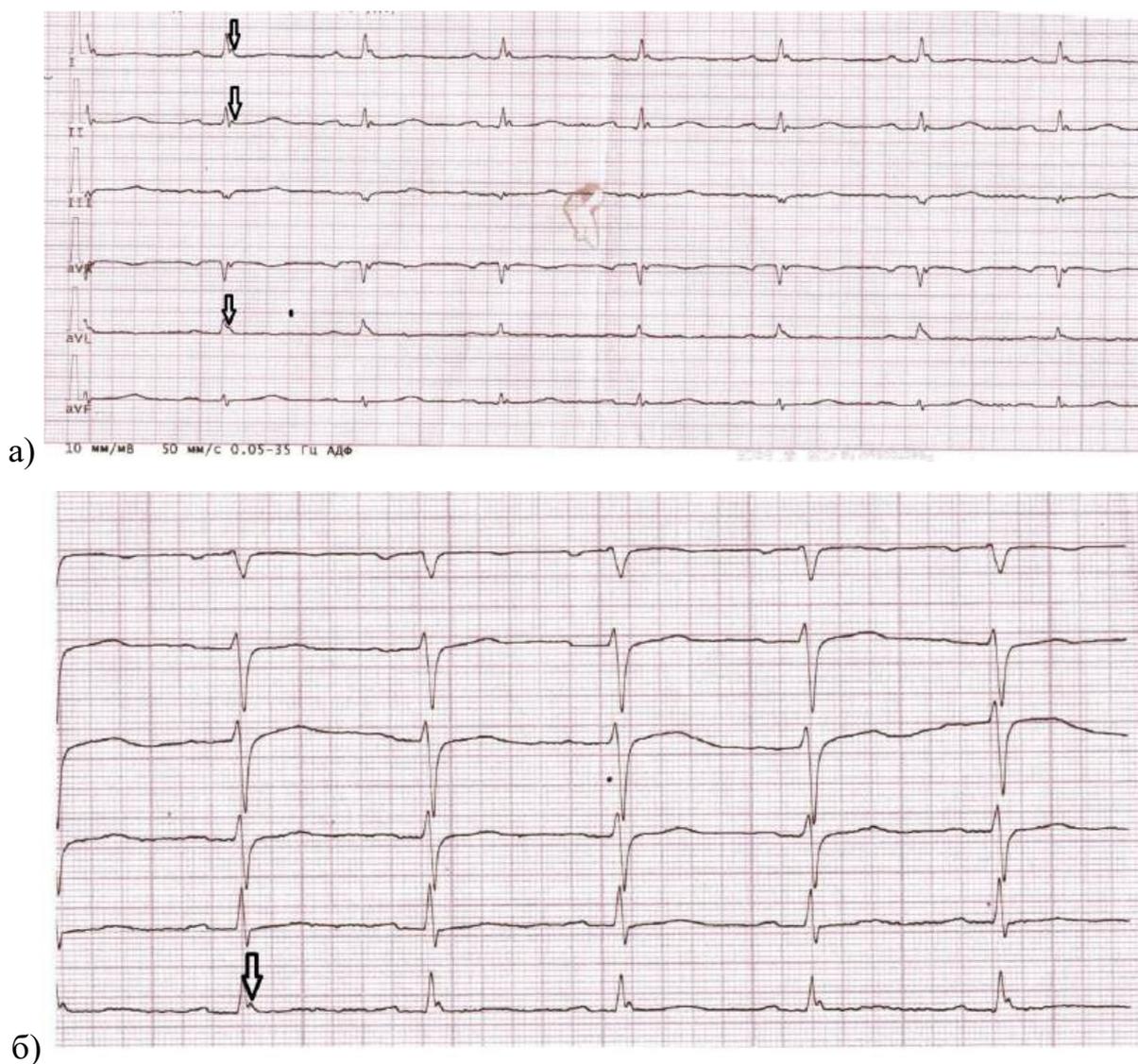


Рисунок 15 - Исходная ЭКГ больной К., жен., 72 года: а) стандартные отведения; б) грудные отведения. Регистрируется J-волна «notch типа» в отведениях I, II, V6; в отведении aVL отмечается J-волна «slur тип»; переходящая J-волна в aVF «notch типа» (с 3-го желудочкового комплекса)

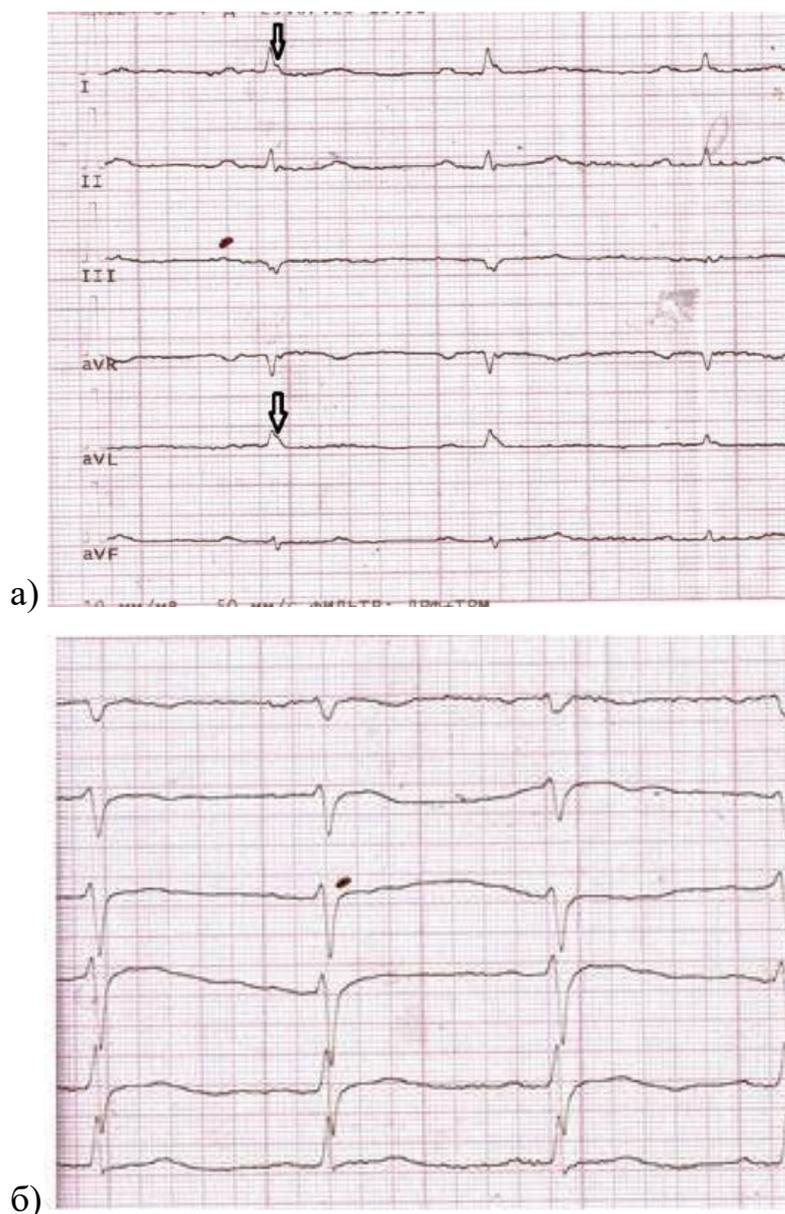


Рисунок 16 - ЭКГ больной К., жен., 72 года в динамике через 6 дней: а) стандартные отведения; б) грудные отведения. Отмечается уменьшение амплитуды J-волны в отведениях I, II, aVL. Морфология J-волны в I, aVL поменялась на «slur тип», во II отведении сохраняется по-прежнему «notch тип».

В отведении V_6 исходная J-волна нивелировалась

На серии КТ-томограмм органов грудной клетки при поступлении пневматизация легочных полей прослеживается неравномерно, с чередующимися участками умеренно пониженной и повышенной воздушности (Рисунок 17). В обоих легких мультилобарно, полисегментарно определялись очаги пониженной пневматизации по типу «матового стекла». Объем поражения верхней доли правого

легкого до 5%, средней доли правого легкого — до 50%, нижней доли правого легкого — до 50%. Объем поражения верхней доли левого легкого до 25%, нижней доли левого легкого — до 50% (рис. 3). Заключение: по КТ — двусторонняя полисегментарная пневмония (интерстициальный тип инфильтрации). Шкала вовлечения паренхимы легких в патологический процесс: 12 баллов (до 48%). В динамике через 5 дней по КТ отмечалось уменьшение в размерах очагов пониженной пневматизации по типу “матового стекла” в обоих легких мультилобарно, полисегментарно (прослеживались менее интенсивно). Заключение: двусторонняя полисегментарная пневмония (интерстициальный тип инфильтрации) — положительная динамика в сравнении с результатами предыдущего КТ-исследования. Шкала вовлечения паренхимы легких в патологический процесс: 12 баллов (до 48%).



а)

б)

Рисунок 17 - КТ грудной клетки больной К., 72 года, COVID-19-АП. 48% поражения лёгочной ткани: а) коронарные срезы; б) аксиальные срезы

Пациентка получала противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию в соответствии с рекомендациями Минздрава РФ на тот момент времени:

гидроксихлорохин 200 мг по схеме (400 мг 2 раза/сут. 2 дня, затем по 200 мг 2 раза/сут., метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг внутривенное капельное введение каждые 12 ч в течение 4 дней, с переходом на поддерживающую дозу метилпреднизолона 8 мг/сут. в течение 3 дней, затем 6 мг/сут. в течение 3 дней, антикоагулянтная терапия — эноксипарин натрия 0,4 мл 1 раз/сут. в течение 10 дней, парацетамол 500 мг (при повышении температуры $>38^{\circ}\text{C}$); амброксол 30 мг 3 раза/сут. По поводу АГ больная продолжала приём антагонистов кальция и сартанов в ранее подобранных индивидуальных дозах. Также сохранялась поддерживающая терапия статинами в дозах, обеспечивающих целевой уровень липопротеинов низкой плотности. Пациентка была выписана с улучшением состояния через 10 дней после поступления с положительной динамикой: отсутствовали одышка, кашель и лихорадка. SpO₂ поднялась до уровня 98-99% за 3 дня до выписки из ковид-госпиталя.

Клинический пример 2

Пациент И., 72 г. Поступил на 4-й день болезни в COVID-госпиталь Клиники БГМУ (13.05.2020г.) с одышкой в покое, сухим кашлем, температурой 39С°, SpO₂ 93%.

Анамнез: гипертоническая болезнь с 2014г, ИМТ – 28 кг/м². D-димер – 555 нг/мл, МНО – 0,95. Лейкопения – 1,48*10⁹/л, лимфоциты – 0,334*10⁹/л, гипергликемия – 7,3 ммоль/л, СОЭ – 58 мм/ч, креатинин – 161 мкмоль/л (СКФ34 мл/мин/1,73м², ХБПЗБ), АСТ – 58 Ед/л, ЛДГ – 988 Еед/л, СРБ – 62 мг/л.

Таблица 14 - Показатели общего анализа крови пациента И., 72 г. в динамике

Параметры	Значения при поступлении	На 4й день	На 19 й день
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,82	3,53	3,55
Гемоглобин, г/л	121	104	101

Лейкоциты, 10 ⁹ /л	1,48	1,3	13,6
Сегментоядерные н/ф, %	70	70	63
Моноциты, %	6,13	7,7	13,5
Эозинофилы, %	0,116	-	-
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	142	135	164
СОЭ, мм/ч	58	50	58

Таблица 15 - Показатели биохимического анализа пациента И., 72 г. в динамике

Параметры	Значения при поступлении	На 4-й день	На 19-й день
СРБ, мг/л	62	отр	82
КФК, Ед/л	607	364	3553
ЛДГ, Ед/л	988	-	2365
АСТ, Ед/л	58,6	-	105,8
АЛТ, Ед/л	17,3	-	71,2
Креатинин, мкмоль/л	161,6	194,1	292,3
Мочевина, ммоль/л	14,34	17,3	40,12
Альбумин, г/л	-	-	31,7
К ⁺ , ммоль/л	4,2	-	-
Na ⁺ , ммоль/л	143	-	-
Глюкоза, ммоль/л	6,8	4,5	17,6
Прокальцитонин, нг/мл	4	>12,8	>12,8
Д-димер, нг/мл	555	292	3213

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 75 уд/мин. Одиночная предсердная экстрасистолия. QT – 360 мс, QT cor. – 400 мс.

14.05.2020 резкое ухудшение состояния с нарастанием дыхательной недостаточности (ДН). SpO₂ 87%, ЧД 30/мин, переведен на ИВЛ. 15.05.2020. цитокиновый шторм ИЛ-6 136 пг/мл, затем до 300 пг/мл. SOFA/APACHE=6/18. D-димер 3873 нг/мл, прокальцитонин 37 нг/мл. СОЭ 58–60мм/ч.

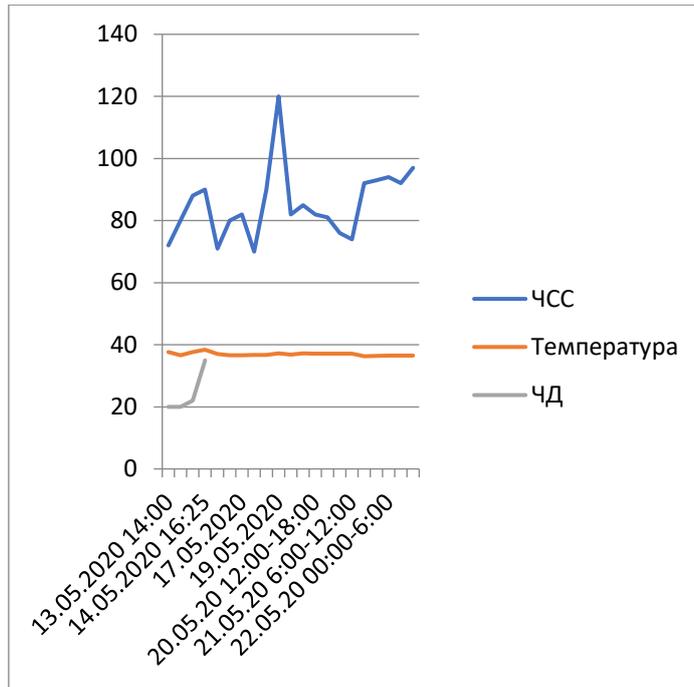


Рисунок 18 - Графики параметров ЧСС, температуры и ЧД пациента И.,
72 г. в динамике

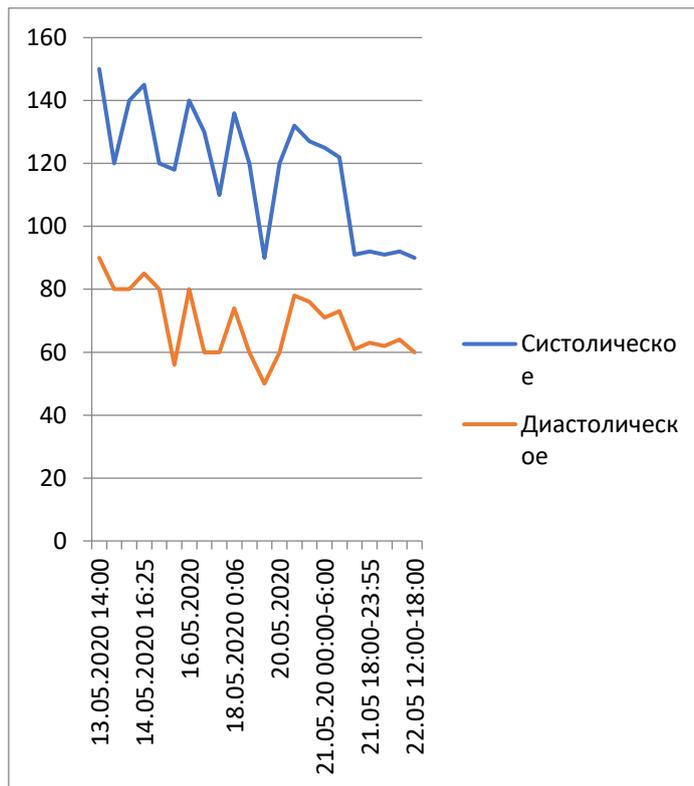


Рисунок 19 - Графики параметров артериального давления пациента И.,
72 г. в динамике

ЭКГ 20.05.2020г. (7-й день госпитализации): фибрилляция предсердий, ЧСЖ 104-120 уд/мин, тахисистолическая форма. Одиночная желудочковая экстрасистола. Регистрируется J-волна «slur типа» в II, III, aVF отведениях. Нарушение реполяризации нижней стенки ЛЖ (отрицательный зубец Т в II, III, aVF отведениях). QT-440 мс, расчет скорректированного QT на фоне ФП недостоверен (Рисунок 20).

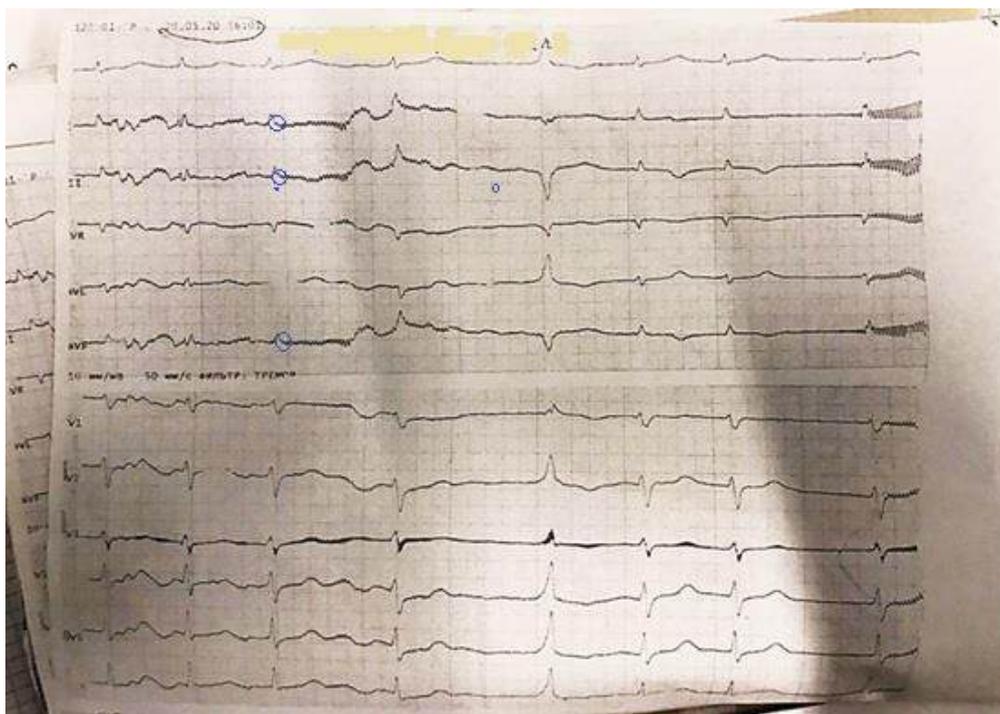


Рисунок 20 - Электрокардиограмма пациента И., 72 г. Фибрилляция предсердий, ЧСЖ 104-120 уд/мин, тахисистолическая форма. Одиночная желудочковая экстрасистола. Регистрируется J-волна «slur типа» в II, III, aVF отведениях (выделена маркером в форме синего овала)

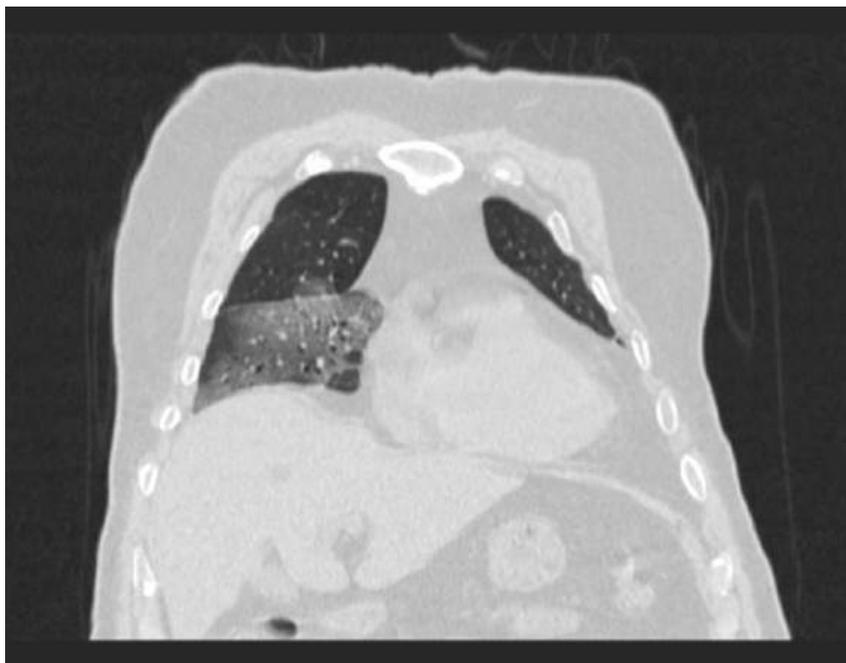
ЭхоКГ: Увеличены левое предсердие (ЛП) и правые камеры: правый желудочек 3,0 см, ЛП 4,0 см, индекс объёма ЛП 37 мл/м², правое предсердие 22 см², МЖП 1,2 см. Сократимость миокарда ЛЖ снижена – диффузный гипокинез (фракция выброса ЛЖ – 40%). Митральная регургитация 1+, трикуспидальная регургитация 2-3+. СДПЖ 60 мм рт.ст., гидроперикард (100мл). Заключение;

снижение общей сократимости миокарда ЛЖ. Гипертрофия миокарда МЖП. Увеличение правых камер и левого предсердия. Лёгочная гипертензия.

КТ ОГК: на серии КТ-томограмм органов грудной клетки – грудная клетка асимметричная на фоне выраженной сколиотической деформации позвоночника. Обширные зоны инфильтрации (по типу «матового стекла») по ходу бронхососудистых структур и в субплевральных областях легких. Объем поражения верхней доли правого легкого до 75%, средней доли правого легкого-до 75%, нижней доли правого легкого-до 50%, верхней доли левого легкого-до 50%, нижней доли левого легкого-до 75% (Рисунок 21). Корни легких полнокровны. Внутригрудные лимфатические узлы размерами до 12*14 мм. Свободного содержимого в плевральных полостях не визуализируется. Синусы легких обзримы. Определяется кардиомегалия. Кардио-торакальный индекс (КТИ) 58%. (Рисунок 21). В полости перикарда содержимого нет. Явления липоматоза в переднем средостении. Заключение: по КТ – двусторонняя полисегментарная пневмония (вирусной этиологии). Шкала вовлечения паренхимы легких в патологический процесс: 18 баллов (более 75%).

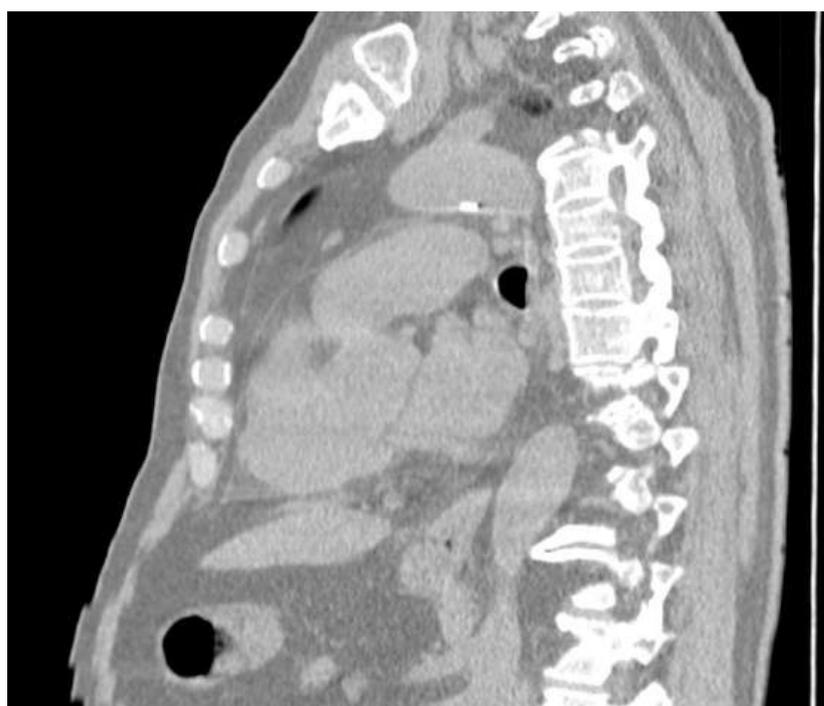


а)

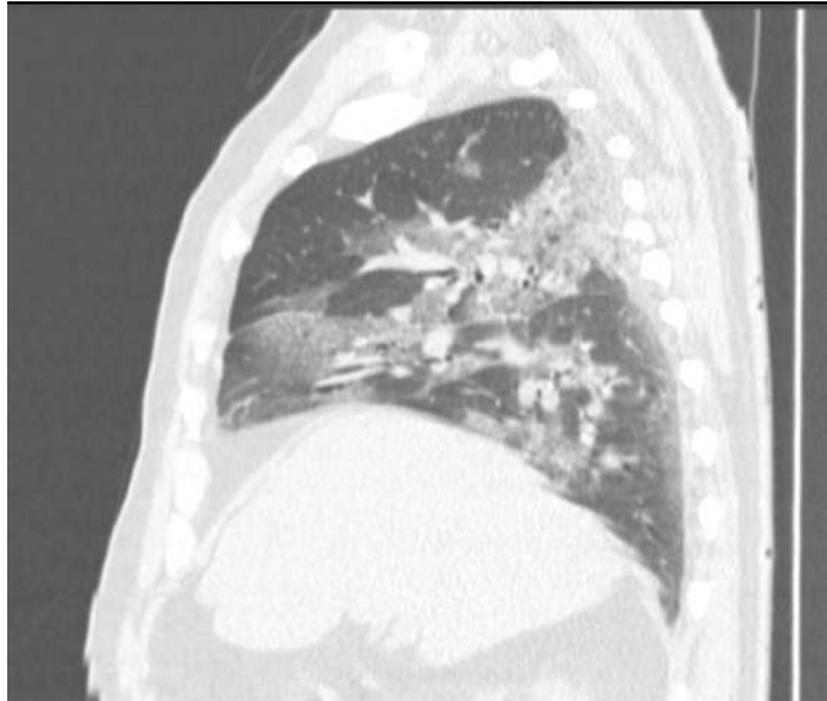


б)

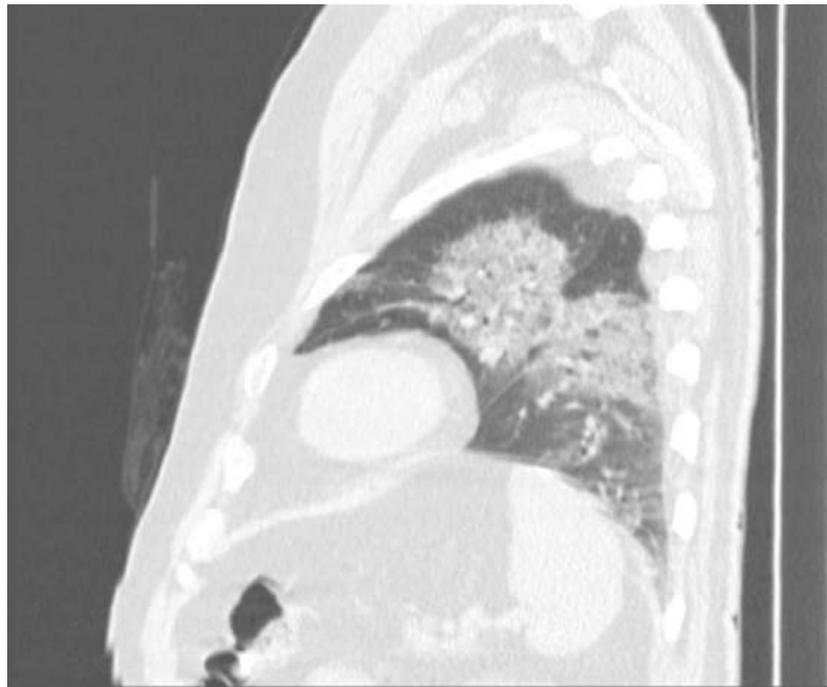
Рисунок 21 - а), б) КТ органов грудной клетки пациента И., 72 г., коронарные срезы. Обширные зоны инфильтрации (по типу «матового стекла») по ходу бронхосудуистых структур и в субплевральных областях легких. Определяется кардиомегалия. Кардио-торакальный индекс (КТИ) 58%. В течение 7 дней на фоне ДН - развилась СН, почечная недостаточность (ПН). На 8-й день констатирована биологическая смерть.



в)



г)



д)

Рисунок 22 - в), г), д) КТ органов грудной клетки пациента И., 72 г., сагиттальные срезы. Обширные зоны инфильтрации (по типу «матового стекла»)

Согласно «Временным рекомендациям по диагностике и лечению COVID-19», в. №6 (для лечения COVID-19-АП, т.к. первая эпидемиологическая волна была

представлена данной нозологической формой) использовали плаквенил 200 мг 2 раза/д 5 дней, азитромицин 500 мг 1 раз/д 5 дней, цефтриаксон 2 гр в/в 2 раза/д, левофлоксацин 500 мг/л в/в капельно с переходом на меропенем 1,0 гр. 3 раза/д, амикацин 750 мг 1 раз/д, флуконазол 200,0 в/в кап , эниксум 0,8 п/к, инсулин Р по схеме, пульс-терапия метипред 1000 мг в/в кап 3 дн., дексаметазон 12 мг/сутки 2 дн., кефзара 200 мг п/к, бисопролол 5 мг/д, верошпирон 100 мг/д, аторвастатин 80 мг/д, диакарб, фуросемид, трансфузия антиковидной плазмы однократно, нитроглицерин в/в капельно.

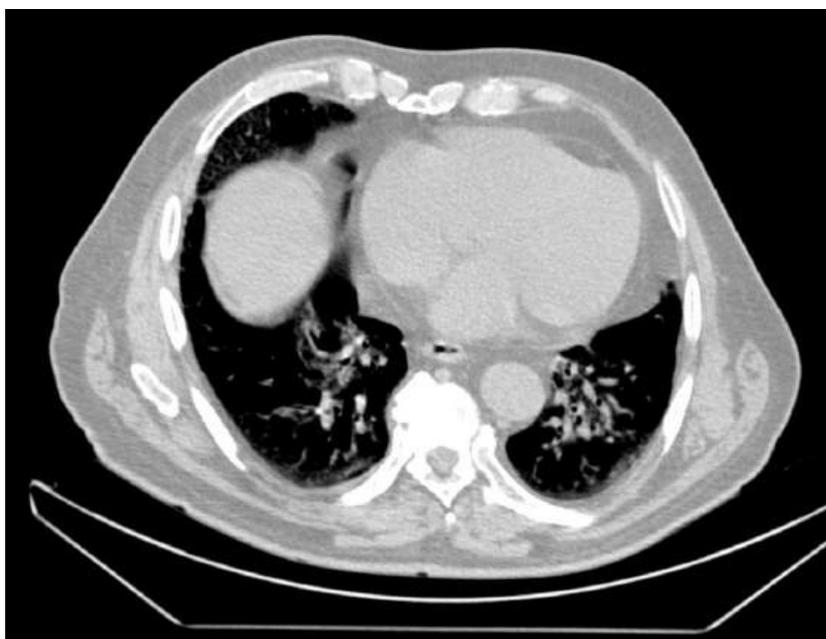


Рисунок 23 - КТ органов грудной клетки пациента И., 72 г., аксиальные срезы. Обширные зоны инфильтрации (по типу «матового стекла»).

Определяется кардиомегалия

Обсуждение: поражение сердца при COVID-19 с формированием на ЭКГ J-волны с развитием ОШН и ЛГ на фоне цитокинового шторма, септического состояния и тяжелой ПН. Для диагностики миокардита методом «золотого стандарта» является магнитно-резонансная томография с гадолинием. Однако независимо от объёма поражения миокарде в литературе описаны случаи увеличения госпитальной летальности при наличии тяжёлой дисфункции ЛЖ, что и было в собственном наблюдении.

Клинический пример 3

Пациентка И., 58 л. COVID-19-АП. Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь II стадии, степень I, риск 3. Койко-дней: 5. При поступлении: КТ - до 28-32%, 7-8 баллов. КТ-2. ПЦР - отрицательная.

Жалобы при поступлении на кашель, одышку, повышение температуры 38°C. Объективно: состояние средней тяжести, в сознании, температура тела 37,8°C, частота сердечных сокращений 90 уд. /мин, артериальное давление 140/90 мм рт.ст. Частота дыхания — 20 в мин. Сатурация кислорода (SpO₂) при дыхании атмосферным воздухом 95%.

Таблица 16 - Показатели общего анализа крови пациентки И., 58 л. в динамике

Показатели	Значения при поступлении
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,95
Гемоглобин, г/л	108
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,08
Моноциты, %	10,8
Базофилы, 10 ⁹ /л	0,1
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	173
СОЭ, мм/ч	33

Таблица 17 - Показатели биохимического анализа пациентки И., 58 л. в динамике

Показатели	Значения при поступлении	Значения на 5-й день
СРБ, мг/л	39,1	4,76
ЛДГ, Ед/л	202	-
АСТ, Ед/л	15,4	-
АЛТ, Ед/л	14,4	-
Креатинин, мкмоль/л	78,2	-
Мочевина, ммоль/л	3,62	-
Альбумин, г/л	37	-
К ⁺ , ммоль/л	3,51	-

Na ⁺ , ммоль/л	131	-
Глюкоза, ммоль/л	5,4	-
Прокальцитонин, нг/мл	0,3	-
Д-димер, нг/мл	Меньше 248	-
Тропонин в/ч, нг/л	-	0,15

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 63 уд./мин, ЭОС не отклонена. J-волна «slur типа» в II, III, aVF. PQ-0,18 с, QRS-0,10 с, QT-0,40 с, QT сог.-0,41 с. Одиночная желудочковая экстрасистола (рис.18).

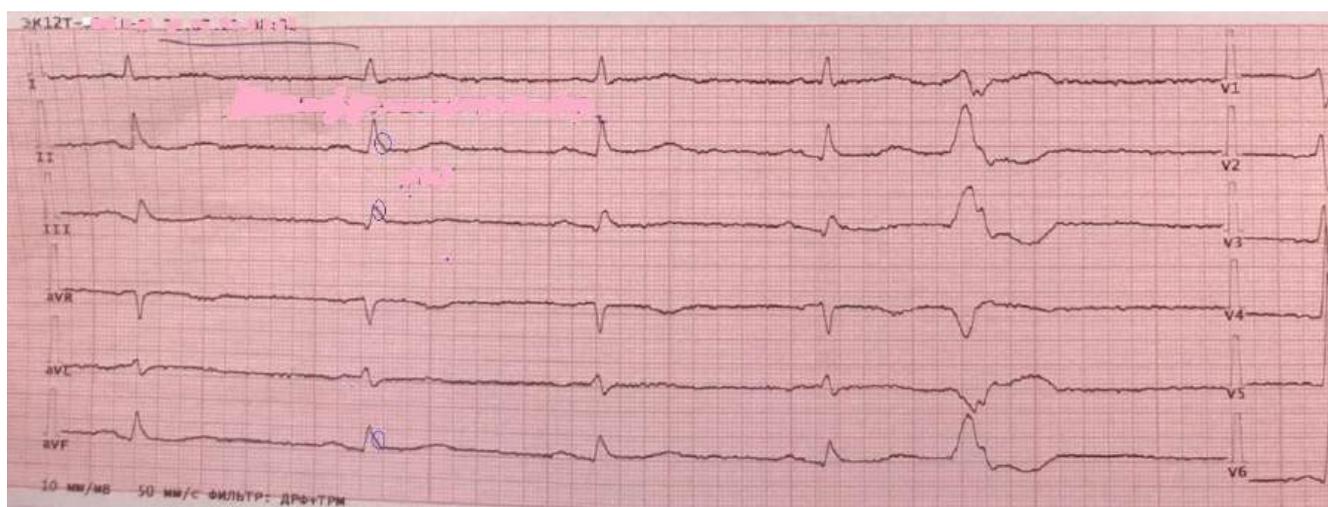


Рисунок 24 - ЭКГ больной И., 58 лет, стандартные отведения. J-волна «slur типа» в II, III, aVF (выделена маркером в форме синего овала)

КТ ОГК в динамике: по КТ- признаки двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии, вероятность COVID-19-АП высокая. Шкала вовлечения паренхимы легких в патологический процесс: 7-8 баллов (до 28-32%), КТ-2.

Пациентка получала противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию в соответствии с рекомендациями Минздрава РФ на тот момент времени: гидроксихлорохин 200 мг по схеме (400 мг 2 раза/сут. 2 дня, затем по 200 мг 2 раза/сут., метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг внутривенное капельное введение каждые 12 ч в течение 2 дней, с переходом на поддерживающую дозу метилпреднизолона 6 мг/сут в течение 3 дней, антикоагулянтная терапия — эноксипарин натрия 0,4 мл 1 раз/сут. в течение 5 дней. АГ корригировали бета-

блокатором метопрололом 25 мг х 2р/д под контролем АД, ЧСС (не ниже 55 уд/мин).

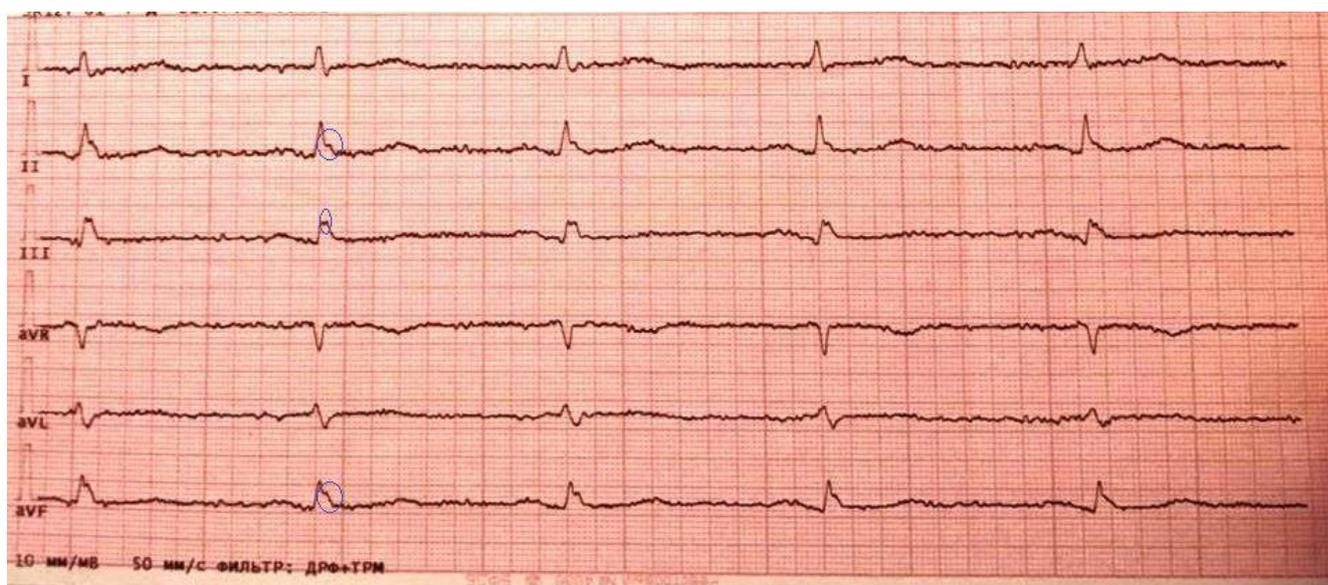
Пациентка была выписана с улучшением состояния через 5 дней после поступления с положительной динамикой: отсутствовали одышка, кашель и лихорадка. SpO₂ поднялась до уровня 99%. Через 1,5 месяца поступила в кардиологическое отделение Клиники БГМУ с жалобами на выраженную слабость, быструю утомляемость, перебои в работе сердца, скачки АД, головные боли, головокружения, эпизоды потери сознания, тревожность, страх остановки сердца. В анамнезе гипертоническая болезнь, атеросклероз сонных артерий - стеноз гемодинамически незначимый.

Наблюдалась у кардиолога, терапевта по месту жительства. Регулярно принимает лекарственные препараты: аторвастатин 20 мг/сут, апиксабан 5 мг/сут, метопролол 50 мг/сут, лизиноприл 10 мг/сут (нерегулярно). Ухудшение состояния отмечает после перенесенной коронавирусной инфекции в виде вышеперечисленных жалоб.

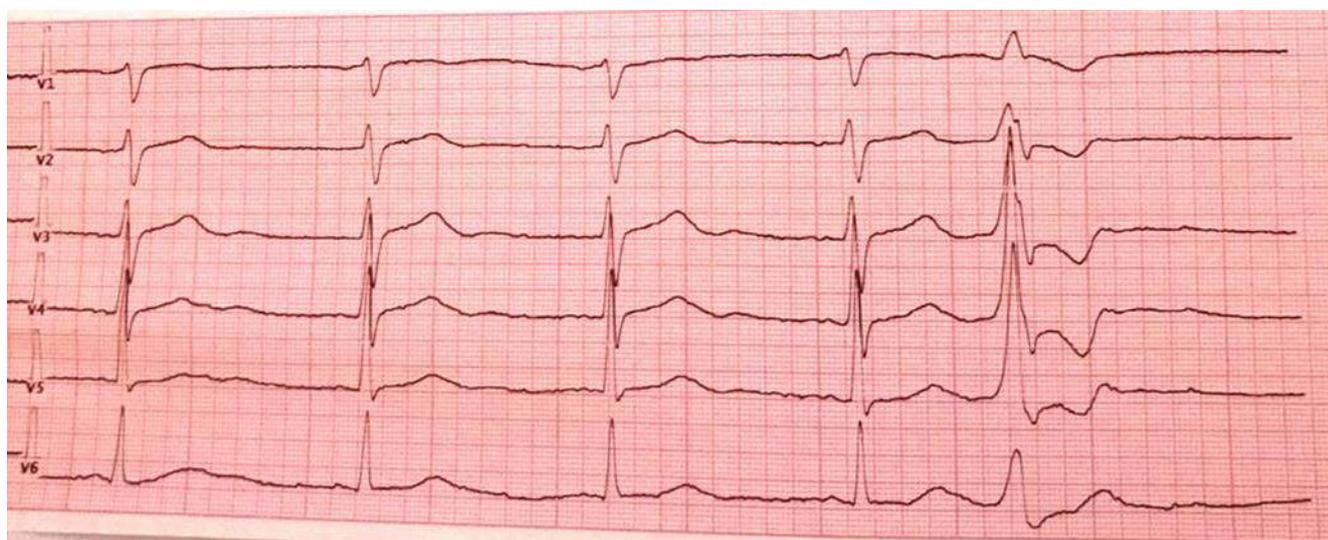
Объективно: состояние удовлетворительное, температура тела 36,8°C, частота сердечных сокращений 70 уд/мин, артериальное давление 130/80 мм рт.ст. Частота дыхания — 16 в мин. SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом 100%.

Общий анализ крови — лейкоцитоз до $10 \cdot 10^9$ /л и ускорение скорости оседания эритроцитов с максимальным показателем 36 мм/ч. В биохимическом анализе крови АСТ — 16,54 Ед/л, АЛТ — 16,7 Ед/л, холестерин 5.47 ммоль/л, СКФ расчетный Кокрофта-Гоулта 106 мл/мин.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 67 уд/мин, ЭОС не отклонена. J-волна «slur типа» в II, III, aVF. PQ-0,18 с, QRS-0,10 с, QT-0,40 с, QT сог.-0,42 с. Одиночная желудочковая экстрасистола.



а)



б)

Рисунок 25 - ЭКГ в динамике больной И., 58 лет, стандартные отведения. J-волна «slur типа» в II, III, aVF (выделена маркером в форме синего овала).

Одиночная желудочковая экстрасистола

Суточное мониторирование ЭКГ: за время наблюдения регистрировался синусовый ритм с ЧСС 51-120 уд/мин. Циркадный индекс 122%. Циркадный индекс ЧСС в пределах нормы. В течение мониторирования субмаксимальная ЧСС не достигнута (64% от максимально возможной для данного возраста). Эктопическая активность представлена единичными одинокими (11) наджелудочковыми, редкими одинокими полиморфными (48) желудочковыми

экстрасистолами. В 19:04 выявлен пароксизм неустойчивой мономорфной желудочковой тахикардии длительностью 5,2 секунды. Желудочковая экстрасистолия 5 градации по Ryan. В дневное и ночное время зарегистрирована транзиторная АВ блокада 1 степени. Ишемические изменения ЭКГ не обнаружены. Значимых изменений QT-интервала в течение мониторирования не выявлено. Вариабельность ритма сердца сохранена (Рисунок 26).

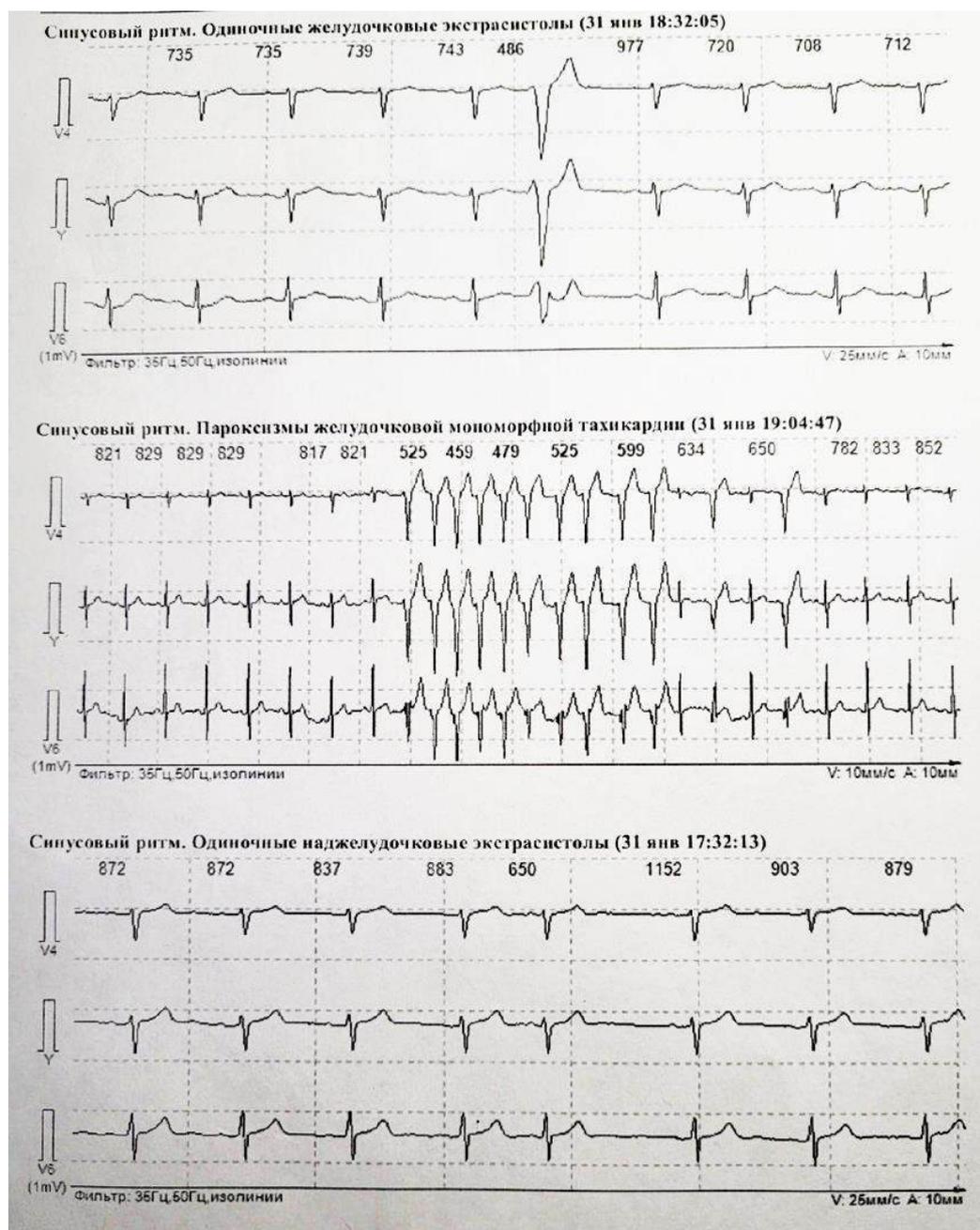


Рисунок 26 - ХМ ЭКГ больной И., 58 лет. Пароксизм неустойчивой мономорфной желудочковой тахикардии, одиночная желудочковая экстрасистолия, одиночная предсердная экстрасистолия

Эхокардиография: камеры сердца не увеличены: КДР ЛЖ 4,8 см, ПЖ 2,5 см, ЛП 3,6 см, V ЛП - 36 мл, ИОЛП - 21,2 мл/м², S ПП - 11 см². Незначительная гипертрофия миокарда МЖП - 1,15 см. ИММ ЛЖ - 102 г/м². Сократимость миокарда левого желудочка удовлетворительная: ФВ 62%, ФУ 33%. Сегментарная сократимость миокарда не нарушена. Аорта уплотнена, не расширена: Ao - 3,1 см,

Ав - 3,0 см. Аортальный клапан створки уплотнены, подвижность не ограничена. ГД 8,0 мм рт. ст. Митральный клапан створки уплотнены, подвижность не ограничена. ГД 3,0 мм рт. ст. Трикуспидальный клапан створки интактны, подвижны. Клапан лёгочной артерии створки интактны, подвижны. ГД 3,0 мм рт. ст. Перикард незначительная сепарация листков за ЗСЛЖ на 0,15 см. Допплерография: Митральная регургитация (+) Аортальная регургитация (+) - (0). Трикуспидальная регургитация (+). Расчетное давление в правом желудочке 23 мм рт. ст. Диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ по типу нарушения расслабления. НПВ - 1,8 см коллабирует адекватно. Заключение: Уплотнение аорты. Незначительная гипертрофия миокарда МЖП.

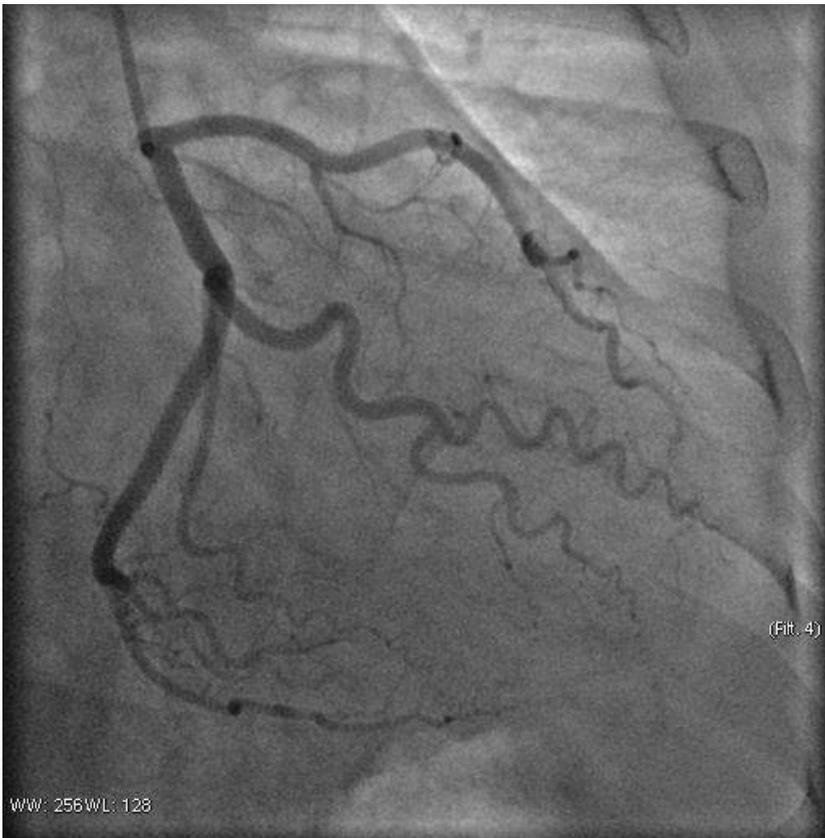
Коронарная ангиография: Тип кровотока: левый. Ствол левой коронарной артерии, передняя межжелудочковая артерия и ее ветви, огибающая артерия и ее ветви, правая коронарная артерия и ее ветви контрастируются на всем протяжении, без признаков атеросклеротического поражения (Рисунок 27).



a)



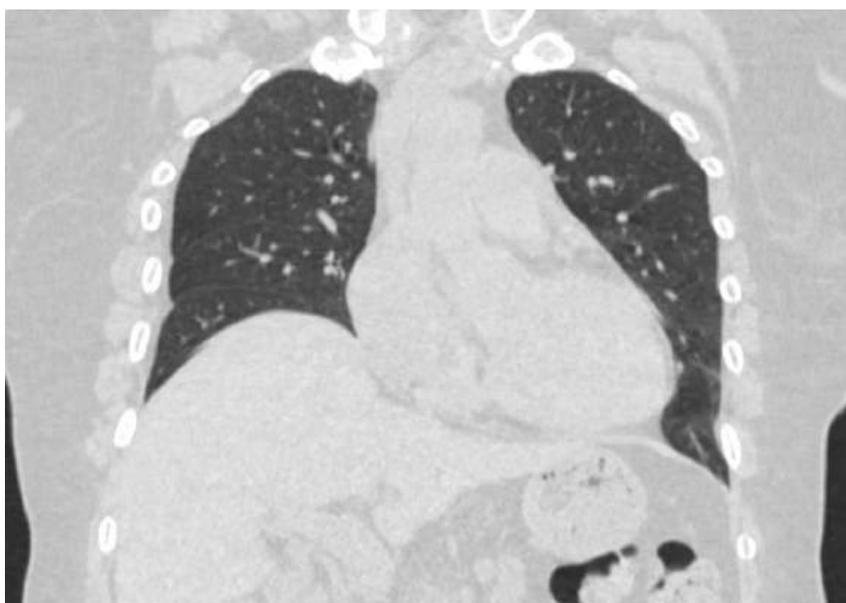
б)



В)

Рисунок 27 - а) -в) Коронарная ангиография больной И., 58 лет. Тип кровотока: левый. Ствол левой коронарной артерии, передняя межжелудочковая артерия и ее ветви, огибающая артерия и ее ветви, правая коронарная артерия и ее ветви контрастируются на всем протяжении, без признаков атеросклеротического поражения

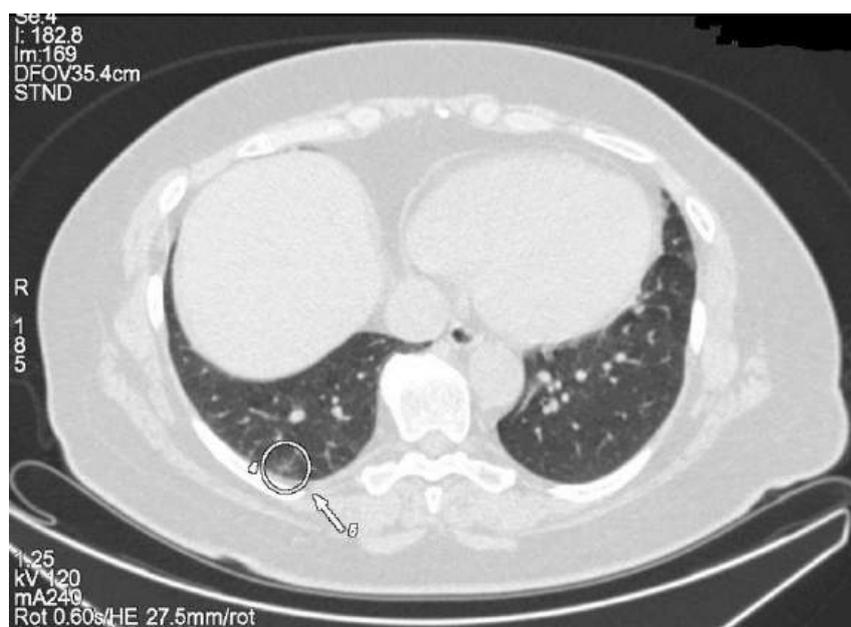
Компьютерная томография органов грудной клетки: пневматизация легочных полей представлена неравномерно, с явлениями гипостатического полнокровия в задних гравитационно-зависимых отделах. Определяются участки локального сгущения субплеврально в S 10 нижней доле правого лёгкого (Рисунок 28). Плевральные листки на этом уровне локально утолщены (Рисунок 28). КТИ 54%. В полости перикарда свободного содержимого не визуализируется. Свежих инфильтративных изменений в легких на момент исследования не выявлено. Средостение расположено обычно, не смещено. Корни легких структурны. Внутригрудные лимфатические узлы размерами до 22x10 мм. Свободного содержимого в плевральных полостях нет. Заключение: По КТ – постпневмонические изменения в нижней доле правого лёгкого.



а)



б)



в)

Рисунок 28 - КТ органов грудной клетки больной И., 58 лет, коронарные срезы (а), сагиттальные срезы (б), аксиальные срезы (в). Определяются участки локального сгущения субплеврально в S 10 нижней доле правого лёгкого (указаны стрелкой). Плевральные листки на этом уровне локально утолщены

Окончательный диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии, степень I, риск 3. Сопутствующий: Коронавирусная инфекция, реконвалесцент. Синдром ранней

реполяризации желудочков с J-волной в нижних отведениях. Пароксизмальная неустойчивая желудочковая тахикардия. Синкопальные состояния. Атеросклероз ветвей дуги аорты (гемодинамически незначимый стеноз сонных артерий).

В динамике на фоне удовлетворительного самочувствия больной планово проведено суточное мониторирование ЭКГ на фоне подобранной антиаритмической терапии β -блокаторами с периодичностью 1 раз в месяц. На предоставленных заключениях за период мониторирования (24 часа) определялся синусовый ритм с ЧСС 48 - 102 в мин, регистрировались единичные желудочковые экстрасистолы и одиночная наджелудочковая экстрасистола. В другом ХМ ЭКГ обследовании также на фоне синусового ритма с ЧСС 45 - 101 в мин желудочковой эктопической активности не выявлено.

Обсуждение: у реконвалесцента COVID-19 (без атеросклеротического стеноза коронарных артерий по данным коронарной ангиографии) наблюдается поражение сердца, характеризующееся изменением ЭКГ - появлением J-волны, провокацией пароксизма желудочковой тахикардии. По результатам эхокардиографии дисфункции миокарда не выявлено. Отмечаются незначительное увеличение ИММ ЛЖ (на фоне артериальной гипертензии в анамнезе).

Рекомендовано: повторять ХМ ЭКГ и суточное мониторирование АД 1 месяц в первые полгода после острой фазы COVID-19, МРТ сердца с гадолинием, консультация аритмолога. Продолжить постоянную терапию β -блокаторами под контролем АД (не менее 90/60 мм рт. ст.) и ЧСС (не менее 55 в мин), статинами (целевой уровень ЛПНП 2,5 ммоль/л).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным литературы, J-волна на ЭКГ регистрируется в 5-6% случаев у людей без органической патологии сердечно-сосудистой системы и может встречаться при рутинном скрининге в общей популяции [66, 149]. Однако наличие J-волны у ряда больных, как «небольшая характерная особенность» на ЭКГ может быть связана с риском развития жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма и внезапной сердечной смерти [61, 137]. Высокая частота встречаемости J-волны у пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19-АП в период пандемии позволила предположить взаимосвязь патофизиологических процессов, специфичных для заболевания, с электрофизиологическими проявлениями в виде позднего положительного зубца, следующего за комплексом QRS в виде подъема точки J на 0,1 мВ, которая считается началом сегмента ST. Данный подъем формирует характерный зубец J на нисходящем колене зубца R зазубренного «notch-типа» или сглаженного «slur-типа» на ЭКГ. Действительно, в собственном исследовании у 12,2% COVID-19-АП выявлялась J-волна на ЭКГ при поступлении, проявляющаяся типичной морфологической характеристикой и локализацией [61, 137].

В собственном исследовании у больных COVID-19-АП выявлена J-волна на ЭКГ среди 47 из 386 (12,2%) больных. В половине случаев J-волна наблюдалась в нижних отведениях II, III, aVF (51%) и у другой половины больных J-волна регистрировалась в боковых отведениях I, V5, V6 (48,9%).

Однако при топографическом анализе J-волны в подгруппе больных COVID-19-АП с J-волной с летальным исходом (7/47 больных; 14,9%) такие изменения ЭКГ отслеживались в нижних отведениях II, III, aVF в большинстве случаев (86%). Только у 1/7 больной (14%) J-волна определялась в боковых отведениях I, aVL [15].

В собственном исследовании длительность интервала QRS у больных COVID-19-АП с J-волной была больше длительности интервала QRS больных

COVID-19-АП без J-волны ($p=0,005$), что, по-видимому, было связано с наличием J-волны, как конечной части комплекса QRS.

При анализе длительности скорректированного интервала QT больных COVID-19-АП с J-волной отмечалось значимое его удлинение по сравнению с группой COVID-19-АП без J-волны в среднем 426 мс и 385 мс, соответственно ($p<0,001$). Можно было бы предположить влияние применяемых лекарственных препаратов на длительность интервала QT. У больных COVID-19-АП с J-волной с летальным исходом длительность интервала QRS больше 100 мс отмечалась у 3/7 больных (43%). При анализе длительности скорректированного интервала QT отмечалось удлинение до 470 мс у 1/7 больной (14%). Благодаря одинаково проводимой этиотропной терапии (перечень согласно «Временным рекомендациям диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции», 2020г.) между больными COVID-19-АП с J-волной и без J-волны, также сходную активность ферментов крови (АСТ, АЛТ, КФК) и СКФ, исключается такой побочный электрофизиологический эффект у больных COVID-19-АП с J-волной.

Так как исходно в исследование не включали больных с ОКС и с острым ИМ (согласно критериям исключения), неспецифические нарушения реполяризации в виде смещения ST относительно изолинии встречались у четверти больных COVID-19-АП с J-волной (25,5%), чаще по передним отведениям ЭКГ, чем по нижним отведениям. По сравнению с больными COVID-19-АП без J-волны у больных COVID-19-АП с J волной небольшой подъём сегмента ST регистрировался у 7/47 больных (14,9%) ($p<0,001$) и смещение сегмента ST вниз у 5/47 больных (10,6%) ($p<0,001$). Итак, в группе COVID-19-АП без J –волны изменения реполяризации отмечались в единичных случаях.

Подъём сегмента ST только в передних отведениях (12,8%), если сама J-волна фиксируется в нижних отведениях ЭКГ, может быть связан с вторичным ассоциированным миоперикардитом, так согласно данным литературы, непосредственное влияние вируса SARS-CoV-2 выражается в отёке миокарда [174]. Также можно учитывать смещение сегмента ST в верхушечных отведениях ЭКГ (4,2%), свободных от J-волны в группе COVID-19-АП с J волной, что вероятно,

связано с похожим патогенетическим механизмом неишемического поражения миокарда.

По данным Haïssaguerre M., [65] предполагается, что подъем точки J в нижних отведениях представляет собой умеренно выраженный аритмогенный субстрат, который способствует развитию полиморфной желудочковой аритмии, но только в ответ на ранние экстрасистолы.

В исследовании R. Rosso и соавт. [128] сравнивали ЭКГ 45 пациентов с идиопатической ФЖ (средний возраст 38–15) с ЭКГ 124 здоровых людей того же возраста и возраста, и ЭКГ 121 молодого спортсмена (17 до 19 лет, 50% из них были мужчины) [128]. J-волна чаще встречалась среди пациентов с идиопатической ФЖ, чем среди обследуемых контрольной группы (42% против 13%, $p < 0,001$). Распределение J-волны по отведениям ЭКГ было таким образом: в нижних отведениях II, III, aVF (27% против 8%, $p = 0,006$), в высоко-боковых I, aVL (13% против 1%, $p = 0,009$), в боковых отведениях V4–V6 происходило с одинаковой частотой среди пациентов и здоровых контрольной группы (6,7% против 7,3%, $p = 0,86$).

C. Antzelevitch и др. [66, 81] указали, что тип 2 СРР демонстрирует паттерн РР преимущественно в нижних или нижне-боковых отведениях и связан с более высоким уровнем риска ВСС – многочисленные случаи идиопатической ФЖ имеют эту электрокардиографическую картину [9, 66, 81].

Согласно исследованию [8] распространенности и прогностической значимости J-волны в общей популяции из 10 864 человек в возрасте 44 ± 8 лет, была выявлена взаимосвязь J-волны с провокацией фатальных нарушений ритма сердца у лиц среднего возраста. Повышение точки J $> 0,1$ мВ над изолинией в нижних отведениях было связано с повышенным риском смерти от сердечных причин. Повышение точки J $> 0,2$ мВ над изолинией в нижних отведениях наблюдалось в 0,3% и повышало относительный риск смерти от сердечных причин в 2,98 раза ($P < 0,001$) [149].

В собственном исследовании наличие J-волны было независимым предиктором 28-дневной смертности, повышающим смертность в 2,76 ($p = 0,023$)

среди таких 12 факторов риска, как мужской пол, возраст, гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек, ХОБЛ, фибрилляция предсердий в анамнезе, величина скорости клубочковой фильтрации, показатель гемоглобина, альбумина сыворотки крови, элевация сегмента ST. Фатальная желудочковая тахикардия зафиксирована у 1/7 больного COVID-19-АП с J волной. Пароксизмальная фибрилляция предсердий тахисистолической формы с одиночными желудочковыми экстрасистолами зарегистрирована у 1/7 больного в этой подгруппе больных.

I. Gussak и др. в ходе экспериментальных исследований показали, что исходная трансмуральная электрическая неоднородность может значительно усугубляться в определенных условиях (использование лекарственных препаратов и электролитов, дисбаланс симпатической и парасимпатической нервной системы), что при наличии J-волны может привести к фатальным аритмиям [63]. В клинической практике нарушениям сердечного ритма придаётся большое прогностическое значение, влияющее на выживаемость больных COVID-19. Впервые выявленная эктопическая активность, также, как и учащение ранее существовавших пароксизмов тахикардии, может отражать поражение миокарда при вирусной инфекции. Например, у 7,3% пациентов с COVID-19 одним из первых симптомов заболевания было учащенное сердцебиение [96]. В целом частота выявляемых нарушений ритма сердца у пациентов с COVID-19 составила 15,7%. В отделении интенсивной терапии аритмии выявлялись практически у каждого второго больного с COVID-19 [34]. При повышении уровня тропонина, как маркера повреждения миокарда, жизнеугрожающие аритмии (желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков) были зарегистрированы в 11,5% случаев, что также не исключало развитие вирусного миокардита на фоне COVID-19 [88].

В собственном исследовании среди больных COVID-19-АП наиболее частыми жалобами были кашель, одышка и миалгия. Чувство жара достоверно чаще беспокоило больных без J-волны, чем у больных без J-волны. У больных с J-волной в основном была нормотермия, доказанных зафиксированных случаев гипотермии не отмечалось. Реже встречались боль за грудиной, головокружение,

чем у больных без J-волны. Тошнота и/или рвота встречалась только в группе больных без J-волны.

В группе больных COVID-19-АП с J-волной преобладали женщины (75,5%), чем при COVID-19-АП без J-волны. Средний возраст больных с J-волной оказался старше - 62 года. Случаев с повышенной массой тела и ожирением I степени в группе с J-волной зарегистрировано больше, что увеличило средний ИМТ в группе (29,6 кг/м²).

В регистре АКТИВ среди 5808 пациентов с COVID-19 - 4751 (81,8%) госпитализированных [2]. Средний возраст госпитализированных пациентов был 59 лет, то есть сопоставим с собственной группой больных COVID-19-АП без J-волны. По данным Арутюнова Г. П. среди них тоже преобладали женщины (53,6%), хотя несколько в меньшем объеме случаев, чем в собственном исследовании. В их группе по индексу массы тела (более 38,1 кг/м²) видно, что среди госпитализированных было много пациентов с ожирением.

В собственном исследовании у больных COVID-19-АП с J-волной степень поражения легких по данным компьютерной томографии соответствовала: средней и легкой степени у 2/3 больных и тяжелой степени у 1/3 больных (т.е. более 50% поражения легочной ткани). В регистре АКТИВ распределение пациентов по степени поражения легких по данным КТ было сходным: с поражением менее 50% - 69,6% больных и с поражением более 50% - 30,4% [2].

По данным Арутюнова Г. П. и др. госпитальная летальность была несколько выше - 7,6%, чем в собственном исследовании больных COVID-19-АП без J-волны - 3,8% [2]. Однако среди больных COVID-19-АП с J-волной у каждого седьмого больного с J-волной наблюдался смертельный исход - смертность 14,9% согласно собственного исследования.

В собственном исследовании в целом 41 из 386 пациентов COVID-19-АП (10,6%) получали искусственную вентиляцию лёгких. При переводе на респираторную поддержку (НИВЛ/ИВЛ) факторами риска стали J-волна на ЭКГ, возраст старше 65 лет снижение альбумина в период до 28 дней согласно уни- и

мультивариантного анализа. Среднее количество дней, проведенных с НИВЛ/ИВЛ, было несколько выше у пациентов COVID-19-АП с J-волной.

В регистре АКТИВ проводилась неинвазивная и инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в несколько большем количестве случаев (14,3%). В группе пациентов, получавших ИВЛ, летальность составила 36,7% [2].

В собственном исследовании анализ структуры сопутствующих заболеваний при COVID-19-АП с J-волной показал, что артериальная гипертензия встречалась примерно в половине всех случаев (55,3%), сахарный диабет отмечался у каждого 7-го больного (14,9%), выявлены единичные случаи хроническая болезнь почек, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда в анамнезе, хронической обструктивной болезни лёгких. У каждого 15-го больного COVID-19-АП с J-волной в анамнезе зарегистрирована фибрилляция предсердий (6,4%). Несмотря на то, что между группами COVID-19-АП с J-волной и без J-волны не выявлено статистически достоверной разницы по вышеуказанным нозологиям, фибрилляция предсердий в группе COVID-19-АП с J-волной встречалась в 2 раза чаще, чем у больных COVID-19-АП без J-волны.

Сравнительный анализ структуры сопутствующих заболеваний больных COVID-19-АП с J-волной показал, что в их группе чаще встречаются больные с ХСН I-II класса (14,9%), чем у больных без J-волны (3,5%).

Хроническая сердечная недостаточность I-II класса отмечалась у каждого 7-го (14,9%) больного COVID-19-АП с J-волной, и при сравнении с группой COVID-19-АП без J-волны (3,5%) встречалась в 5 раз чаще ($p < 0,001$).

Несмотря на то, что инсульт в анамнезе у больных COVID-19-АП с J-волной отмечался в единичных случаях (2/47), также, как и у больных COVID-19-АП без J-волны (2/339), статистическая разница по группам оказалась значимой (0,034).

В регистре АКТИВ большинство пациентов имело несколько сопутствующих заболеваний, чаще всего среди коморбидной патологии встречались АГ (55,4%), ожирение (35,5%), ИБС (20,6%), сахарный диабет 2 типа (17,5%), ХСН (16,3%), в т.ч. ХСН I-II ФК - 10,6%, ХСН III-IV ФК - 5,7%, ХБП (7,5%), фибрилляция предсердий (6,7%), инфаркт миокарда в анамнезе (5,7%),

инсульт в анамнезе (4,2%), ХОБЛ (4,6%), бронхиальная астма (3,2%), активное онкологическое заболевание (2,1%) [2].

В острый период заболевания выраженность воспалительной реакции по гематологическим показателям оказалась в собственном исследовании больных COVID-19-АП более значимой в группе больных с J-волной по сравнению с группой без J-волны: среднее количество лейкоцитов было больше – $6,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ($4,51 \cdot 10^9$; $8,17 \cdot 10^9$), $p=0,005$; наблюдалась тенденция к увеличению среднего показателя СОЭ у больных с J-волной до 31 мм/ч (22 мм/ч; 46 мм/ч), чем у больных COVID-19-АП без J-волны до 28 мм/ч (18 мм/ч; 42 мм/ч). Шестикратное увеличение показателя С-реактивного белка (СРБ) до 30,6 мг/л в группе COVID-19-АП с J-волной и четырёхкратное увеличение показателя СРБ у больных без J-волны – 22,5 мг/л ($p=0,112$).

Однако при исследовании электролитных нарушений в сыворотке крови, не выявлено различий в содержании калия в обеих группах больных: COVID-19-АП с J-волной – 4,3 ммоль/л (3,95 ммоль/л; 4,6 ммоль/л) и COVID-19-АП без J-волны – 4,2 ммоль/л (3,9 ммоль/л; 4,5 ммоль/л) ($p=0,229$). Анализ содержания натрия сыворотки крови также не выявил патологических изменений ни в одной группе больных.

Собственный сравнительный анализ 28-дневной смертности среди больных с J-волной и без J-волны на ЭКГ показал, что у каждого седьмого больного с J-волной наблюдался смертельный исход, тогда как в группе без J-волны смертность не превышала 4 % (3,83%).

В группе умерших пациентов с J-волной на ЭКГ среди семи больных было трое женщин и четверо мужчин в возрасте от 57 до 88 лет, поражение легких по КТ у половины больных средней степени, у трети больных тяжелой степени и у одного больного легкой степени. Кислородная поддержка требовалась: большинству больных НИВЛ с переходом на ИВЛ у более чем половины больных. Среди сопутствующих заболеваний наблюдались: у менее половины больных АГ (3 из 7), в том числе в сочетании с ФП (персистирующей формы), кроме того, мозговой инсульт в анамнезе у одной больной. Двое больных исходно страдали ХОБЛ.

По данным мультивариантного анализа наличие J-волны на ЭКГ повышало риск смерти в 2,8 раза (ДИ 1,15 – 6,63).

Среди других факторов риска о мультивариантного анализа - артериальной гипертензии, ИБС, мужской пол, возраст, ХПН, СКФ, перенесенный инсульт, уровень гемоглобина и альбумина, ФП в анамнезе, подъем сегмента ST на ЭКГ и ХОБЛ не вносили достоверного отрицательного вклада в 28-дневную смертность.

При сравнении кривых Каплана-Мейера, показывающих вероятность выживаемости больных COVID-19-АП в зависимости от наличия J-волны на ЭКГ, определяется достоверное снижения количества выживших больных с J-волной к 28 дню госпитализации (площадь (S) под кривой для группы с J-волной 0,885, ДИ 0,802 – 0,976; $p=0,005$).

В собственном исследовании у большинства (86%) больных COVID-19-АП с J-волной на ЭКГ и летальным исходом в стационаре проводилась прижизненная фокусная эхокардиография. Дилатация правых камер сердца определялась у 1/3 пациентов. Не было выявлено случаев ремоделирования левого желудочка. Снижение глобальной сократимости отмечалось у 16,6% случаев больных COVID-19-АП с J-волной на ЭКГ и летальным исходом в стационаре. Высокая лёгочная гипертензия определялась у 16,6% случаев больных. Небольшое количество выпота в полости перикарда было выявлено у 1/3 больных COVID-19-АП с J-волной.

Несмотря на то, что Голухова Е.З. и др. [7] ретроспективно изучали острую фазу COVID-19 и анализировали ROC-кривые для стратификации летального исхода, в собственных данных ЭхоКГ у выживших больных имелась сходная тенденция функционального ремоделирования сердца. В их мультифакторной модели наибольшую прогностическую ценность играли такие ЭхоКГ-параметры, как размер ПЖ, ФАС ПЖ, продольный систолический стрейн/деформация ПЖ, особенно в комбинации с расчётным систолическим давлением в лёгочной артерии.

При динамическом наблюдении в собственном наблюдении через 6 месяцев после выписки из стационара у выживших больных COVID-19-АП с сохраняющейся J-волной обнаружено изменение анатомии выносящего тракта ПЖ

в виде его дилатации. Фракция изменения площади ПЖ (FAC) в систолу была ниже у больных COVID-19-АП с J-волной при сравнении с контрольной группой, не болевших COVID-19-АП, в пределах пограничных значений ($36,0 \pm 0,09\%$), также, как и показатели систолической продольной скорости миокарда ПЖ ($9,75 \pm 1,46$ см/с) и ЛЖ ($5,77 \pm 1,72$ см/с). Ни у одного из обследуемых выживших больных COVID-19-АП с J-волной не выявлено повышения расчётного систолического давления выше 30 мм рт.ст.

По данным Ярославской и др. [17], обследовавших 106 пациентов, перенесших доказанную пневмонию COVID-19, в возрасте 47 ± 16 лет, 49% женщин, через 3 месяца после выписки из стационара, отмечались более высокие, чем в собственном исследовании, показатели продольной скорости трикуспидального кольца ($13,00 \pm 2,00$ см/с), FAC ПЖ ($52,09 \pm 8,4\%$), меньшим размером дистального отдела выходного тракта ПЖ, по-видимому, связано с особенностями их группы – более молодым возрастом больных и, возможно, меньшим исходным объёмом поражения лёгких (по КТ) в острый период коронавирусной инфекции. Они предложили в качестве наиболее надёжного предиктора неблагоприятного исхода такой эхокардиографический параметр, как продольная деформация ПЖ с сильной корреляцией величин скоростных потоков в выводном отделе ПЖ и ЛЖ.

C. Diaz-Arocutira с соав. [47] указывали о крайне тяжелых больных с COVID-19 и острым респираторным дистресс-синдромом, когда показатель фракции изменения площади ПЖ (FAC) был более чувствительным в выявлении дисфункции ПЖ, чем показатель деформации свободной стенки ПЖ. Эта группа ученых [47] подготовила модель предикторов смертности на основе мета-анализов 19-ти когортных исследований с участием 2307 пациентов. Средний возраст варьировал от 59 до 72 лет (65% пациентов - мужчины). Учитывали показатель TAPSE (средняя величина у невыживших больных была 15,3 - 20,0 мм), пиковую систолическую скорость s' ФК ТК (средняя величина у не выживших, 12,1 - 13,7 см/с), FAC ПЖ (средняя у не выживших, 38,4 - 43,3 %), деформацию ПЖ (средняя

величина у не выживших, 14,0 - 18,6%). Данные показатели были значительно ниже у погибших пациентов, чем у выживших пациентов.

Уменьшение величины TAPSE на 1 мм увеличивало риск смертности в 1,22 раза; снижение показателя FАС ПЖ на 1% увеличивало риск смертности в 1,09 раз; снижение пиковой систолической скорости s' ФК ТК на 1 см/с - увеличение смертности в 1,17 раз; снижение деформации ПЖ на 1% увеличение смертности в 1,33 раза [47].

В собственном исследовании COVID-19-АП с J-волной через 6 месяцев после выписки из стационара действительно показатели сократимости ПЖ по FАС были на нижней границе рекомендуемых современных критериев [3–6]. Ввиду отсутствия программного обеспечения для определения деформации миокарда, с целью выявления скрытой дисфункции сердца анализировали систолическую продольную скорость ПЖ и ЛЖ. И у больных, перенесших тяжёлую коронавирусную инфекцию с увеличенной постнагрузкой на правые отделы сердца, прямым вирусным поражением и другими, ранее описанными нейрогуморальными влияниями на сердце, было выявлена сегментарная дилатация ПЖ и функциональное ремоделирование через полгода от начала заболевания [14].

У реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции предлагаются различные маркеры повышения смертности не только в острой стадии COVID-19-АП, но и через 2-12 месяцев после выписки из стационара.

Согласно многоцентровому исследованию 1216 больных COVID-19-АП из 69 стран патология сердца на ЭхоКГ выявлена более чем у трети больных: нарушение ПЖ (39%) и ЛЖ (33%) [172]. В целом у каждого 7-го пациента выявлено изменение на ЭхоКГ, а у каждого 8-го без предшествующего кардиологического анамнеза. Как известно, золотым стандартом диагностики миокардита является магнитно-резонансная томография (МРТ) с гадолинием. Описаны переболевшие COVID-19-АП больные с жалобами на аритмию и одышку, у которых через 1-2 месяца были выявлены дисфункция правых и/или левых отделов сердца с повышением интенсивности сигналов в миокарде на МРТ при подозрении на миокардит, что в дальнейшем было подтверждено с помощью.

эндомиокардиальной биопсии. Независимо от зоны поражения в миокарде имеются сведения об увеличении внегоспитальной летальности в отсроченном периоде при наличии тяжёлой дисфункции левого желудочка [17].

Следует отметить, что патогенез повреждения сердца, вызванного COVID-19-АП, все еще до конца не ясен. COVID-19-ассоциированный миокардит рассматривался в качестве вероятной гипотезы в предыдущих исследованиях [28, 29]. P. Jirak и др., T.S. Metkus и др. в недавних исследованиях показывают, что повреждение сердца при COVID-19-АП в первую очередь вызвано высокой воспалительной и тромбогенной активностью коронавирусной инфекции [79, 108].

Возникновение J-волны может быть связано с фатальными аритмическими событиями [33, 66]. Этот факт согласуется с данными С. Antzelevitch и М. Naïssaguerre. Пароксизм желудочковой тахикардии зарегистрирован у одного пациента из семи с неэффективной сердечно-легочной реанимацией. Другие шесть смертей случились без задокументированных нарушений ритма сердца.

Важно отметить, что J-волна на ЭКГ при поступлении была независимо связана со смертностью от COVID-19 и оказалась наиболее достоверным предиктором летальности. В целом регистрация ЭКГ представляет собой быстровыполнимый и недорогой инструментальный метод, позволяющий идентифицировать паттерн J-волны. Выявление J-волны на ЭКГ помогает идентификации пациентов высокого риска и, таким образом, качественно улучшать медицинскую помощь пациентам с COVID-19.

Таким образом, COVID-19-АП, заболевание, изначально воспринимаемое исключительно в качестве инфекции дыхательных путей, приводящее к вирусной пневмонии, в том числе обладает и системной ролью, влияющей на состояние сердечно-сосудистой системы, приводя к таким последствиям, как фатальные аритмии, миокардиту, перикардит. В нашем исследовании высказано предположение, что такая патология, как наличие J-волны у пациентов с новой коронавирусной инфекцией прогностически оказывает неблагоприятное влияние на прогноз. Данное суждение также коррелирует с множеством исследований об этиологии и патогенезе зубца J, свидетельствующих о том, что риск

жизнеугрожающих аритмий (ФЖ, пароксизмальная тахикардия) у пациентов COVID-19-АП с данной ЭКГ-находкой намного выше.

ВЫВОДЫ

1. Наличие J-волны было независимым предиктором 28-дневной смертности, повышающим в 2,76 раз уровень летальности среди таких 12 факторов риска, как мужской пол, возраст, гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, фибрилляция предсердий в анамнезе, величина скорости клубочковой фильтрации, показатель гемоглобина, альбумина сыворотки крови, элевация сегмента ST.
2. Смертность к 28 дню госпитализации была значительно выше в группе больных COVID-19-ассоциированной пневмонией с J-волной по сравнению с больными COVID-19-ассоциированной пневмонией без J-волны на ЭКГ, с достоверным снижением количества выживших больных с J-волной.
3. Значимыми клиническими предпосылками для формирования J-волны больных COVID-19-ассоциированной пневмонией стали женский пол, пожилой возраст, повышение индекса массы тела, указание на наличие в анамнезе ХСН ФК II и мозгового инсульта; большая активность воспалительной реакции по гематологическим показателям.
4. Среди 47 из 386 больных COVID-19-ассоциированной пневмонией в половине случаев J-волна наблюдалась в нижних отведениях, у другой половины больных в боковых отведениях ЭКГ. У больных COVID-19-ассоциированной пневмонией с J-волной и летальным исходом в стационаре паттерн ранней реполяризации характеризуется изменениями преимущественно в нижних II, III, aVF отведениях. Ширина комплекса QRS и длительность скорректированного интервала QT среди больных COVID-19-АП были достоверно больше в группе пациентов с J-волной по сравнению с больными без J-волны.
5. Клиническое течение COVID-19-ассоциированной пневмонии при наличии J-волны чаще осложнялось тяжелой дыхательной недостаточностью, для коррекции

которой требовался перевод больных на неинвазивную и инвазивную вентиляцию легких в период до 28 дней согласно уни- и мультивариантного анализу.

6. У выживших больных, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию с сохраняющейся J-волной через 6 месяцев после выписки из стационара, выявляются признаки субклинического ремоделирования сердца по функциональному и анатомическому признакам – уменьшению систолической продольной скорости миокарда правого желудочка/левого желудочка и сегментарному увеличению правого желудочка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая риск развития фатальных желудочковых аритмий, пациентам COVID-19-ассоциированной пневмонией с J-волной на ЭКГ после выписки из стационара требуется регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях и проведение суточного мониторирования ЭКГ для выявления скрытых нарушений ритма сердца.

2. При наличии жалоб больных на учащенное сердцебиение, перебои, головокружение и синкопальные состояния при сохраняющихся изменениях ЭКГ в виде J-волны после выписки из стационара у больных, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, рекомендуется обследование с помощью эхокардиографии, в том числе с опцией тканевой доплерографии, для выявления субклинической систолической дисфункции правого и левого желудочка и сегментарной дилатации выходного тракта правого желудочка.

3. Для лечения желудочковых нарушений ритма сердца с синкопальными состояниями и пароксизмальной желудочковой тахикардией, выявляемой при суточном мониторировании, прежде всего необходимо использовать пульс-урежающие лекарственные препараты.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

2019-nCoV - новый коронавирус 2019 года

AT1 - ангиотензин II типа 1

COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019 года

COVID-19-АП - COVID-19-ассоциированная пневмония

ФАС - фракция изменения площади правого желудочка

ITo - калиевый ток

MER - мера объясненной случайности

MERS-CoV - коронавирус ближневосточного респираторного синдрома

NT-proBNP - N-концевой промозговой натрийуретический пептид

QTc – скорректированный QT

s'ЛЖ - продольная скорость фиброзного кольца митрального клапана в систолу

s'ПЖ - продольная скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана в систолу

SARS-CoV - коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома

SARS-CoV – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома

SARS-CoV-2 - коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2

SpO₂ - Сатурация кислорода

TAPSE - систолическая экскурсия движения фиброзного кольца трикуспидального клапана

VЛП - объем левого предсердия

АД - артериальное давление

Ао – аорта в основании

Ао восх - аорта в восходящем отделе

АПФ-2 - ангиотензин-превращающий фермент-2

АСТ - аспартатаминотрансфераза

БРА блокатор рецепторов ангиотензина

ВСС - внезапная сердечная смерть
ГХХ - гидроксихлорохин
ДАД - диастолическое артериальное давление
ДИ - доверительный интервал
ДН - дыхательная недостаточность
Е - скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка
е МК - продольная скорость фиброзного кольца митрального кольца
ЖА желудочковая аритмия
ЖТ - желудочковая тахикардия
ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка
ИВЛП – индекс объема левого предсердия
иАПФ - ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВЛ - инвазивная вентиляция легких
ИМ - инфаркт миокарда
ИФА - иммуноферментный анализ
ИФЖ - идиопатическая фибрилляция желудочков
КДО - конечный диастолический объем
КДР - конечный диастолический размер
КСО - конечный систолический объем
КСР - конечный систолический размер
КТ - компьютерная томограмма
КТИ - кардио-торакальный индекс
КФК - креатинфосфокиназа
ЛДГ - лактатдегидрогеназа
ЛЖ – левый желудочек
ЛП - левое предсердие
МЖП – межжелудочковая перегородка
МР - межквартильный размах
МРТ - магнитно-резонансная томография

НИВЛ - неинвазивная вентиляция легких

ОГК - органы грудной клетки

ОИТ - отделение интенсивной терапии

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ОРДС - острый респираторный дистресс-синдром

ОФЭКТ/КТ – система комбинированной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией

ОШ - отношение шансов

ПЖ - правый желудочек

ПЖ1 – проксимальный диаметр выносящего тракта правого желудочка

ПЖ2 – дистальный диаметр выносящего тракта правого желудочка

ПЖ3 - диаметр приносящего тракта правого желудочка

ПН - почечная недостаточность

ПЦР – полимеразная цепная реакция

САД - систолическое артериальное давление

СДПЖ - систолическое давление в правом желудочке

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

СН - сердечная недостаточность

СРБ - С-реактивный белок

СРР - синдром ранней реполяризации

ССЗ - сердечно-сосудистое заболевание

ТИВД - тканевая импульсно-волновая доплерография

ТК – трикуспидальный клапан

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

УО - ударный объём

ФВ - фракция выброса

ФК – фиброзное кольцо

ФП - фибрилляция предсердий

ХМ - холтеровское мониторирование ЭКГ

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧДД - частота дыхательных движений

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиограмме

ЭхоКГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адашева Т.В., Саморукова Е.И., Губернаторова Е.Е., [и др.] Синдром длительного COVID-19 и эндотелиопатия: патофизиологические механизмы и терапевтические стратегии // *Терапия*. 2022. № 3. С. 101–108.
2. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Шапошник И.И., [и др.] Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26, № 10. С. 4708.
3. Берестень Н.Ф., Сандриков В.А., Федорова С.И. *Функциональная диагностика. Национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 608 с.
4. Бобров А.Л., Бобров Л.Л. Количественные методы анализа в стресс-эхокардиографии // *Российский кардиологический журнал*. 2014. № 2. С. 96–103.
5. Бобров А.Л., Черномордова А.В. *Справочник по эхокардиографии: учебное пособие / под ред. Куликов А.Н.* Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 352 с.
6. Бобров А.Л., Черномордова А.В., Куликов А.Н. *Справочник по эхокардиографии*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 400 с.
7. Голухова Е.З., Сливнева И.В., Мамалыга М.Л., [и др.] Особенности эхокардиографического исследования у больных с COVID-19 // *Кардиология*. 2023. Т. 63, № 5. С. 3–11. DOI: 10.18087/cardio.2023.5.1234
8. Енисеева Е.С., Гуртовая Г.П. Ранняя реполяризация желудочков: критерии диагноза, стратификация риска // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2019. № 4 (159). С. 26–30.
9. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминущий Н.М., [и др.] Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26, № 7. С. 4600.

10. Майрина С.В., Макаров И.А., Моисеева О.М., [и др.] Клинические и морфологические изменения в миокарде у пациентов с постковидным синдромом // Российский кардиологический журнал. 2023. Т. 28, № 11. С. 5582.
11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации по миокардитам 2020. М., 2020. 113 с.
12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8. М., 2020. 227 с.
13. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7. М., 2020. 166 с.
14. Мусин Т.И., Багманова З.А., Валиева Л.А., [и др.] Динамика параметров трансторакальной эхокардиографии у выживших пациентов с новой коронавирусной инфекцией в зависимости от наличия J-волны в отдалённом периоде // Медицинский вестник Башкортостана. 2024. Т. 19, № 6. С. 66–70.
15. Мусин Т.И., Багманова З.А., Загидуллин Н.Ш. J-волна на ЭКГ у больных COVID-19-ассоциированной пневмонией: качественный и количественный анализ, топографическая характеристика // Медицинский вестник Башкортостана. 2024. Т. 19, № 5. С. 25–28.
16. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Георгадзе З.О. Современные принципы лечения неконтролируемой артериальной гипертензии // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019. Т. 15, № 5. С. 736–741.
17. Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Широков Н.Е., [и др.] Эхокардиографические показатели перенесших COVID-19 пневмонию через три месяца после выписки из стационара // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 8. С. 4620.
18. Abate S. M., Mantefardo B., Nega S., [и др.] Global burden of acute myocardial injury associated with COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *Annals of Medicine & Surgery*. 2021. Vol. 68. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102595

19. Abbott J. A., Cheitlin M. D. The nonspecific camel-hump sign // *JAMA*. 1976. Vol. 235, № 4. P. 413–414.
20. Agarwal S., June C. H. Harnessing CAR T-cell Insights to Develop Treatments for Hyperinflammatory Responses in Patients with COVID-19 // *Cancer Discovery*. 2020. Vol. 10, № 6. P. 775–778. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0473
21. Рыбакова М.К., Митков В.В., Балдин Д.Г. Эхокардиография: руководство с DVD-ROM. 2-е изд. Москва: Видар-М, 2018....
22. Zhou R. Does SARS-CoV-2 cause viral myocarditis in COVID-19 patients? // *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, № 22. P. 2123. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa392
23. Al-Abdallat M. M., Payne D. C., Alqasrawi S., [и др.] Hospital-Associated Outbreak of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: A Serologic, Epidemiologic, and Clinical Description // *Clinical Infectious Diseases*. 2014. Vol. 59, № 9. P. 1225–1233. DOI: 10.1093/cid/ciu349
24. Alexander L. K., Small J. D., Edwards S., [и др.] An experimental model for dilated cardiomyopathy after rabbit coronavirus infection // *Journal of Infectious Diseases*. 1992. Vol. 166, № 5. P. 978–985.
25. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus // *Annals of Saudi Medicine*. 2016. Vol. 36, № 1. P. 78–80. DOI: 10.5144/0256-4947.2016.78
26. Andreou A. Y. Acute coronary syndrome featuring dynamic J waves // *Cardiology Journal*. 2021. Vol. 28, № 4. P. 638–639. DOI: 10.5603/CJ.a2021.0067
27. Andreou A. Y. Ischaemia-induced J waves // *European Heart Journal - Case Reports*. 2022. Vol. 6, № 7. P. ytac287. DOI: 10.1093/ehjcr/ytac287
28. Ang L. W., Yap J., Lee V., [и др.] Influenza-Associated Hospitalizations for Cardiovascular Diseases in the Tropics // *American Journal of Epidemiology*. 2017. Vol. 186, № 2. P. 202–209. DOI: 10.1093/aje/kwx033
29. Ansari E., Cook J. R. Profound hypothermia mimicking a Brugada type ECG // *Journal of Electrocardiology*. 2003. Vol. 36, № 3. P. 257–260.

30. Antzelevitch C., Sicouri S., Litovsky S. H., [и др.] Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells // *Circulation Research*. 1991. Vol. 69, № 6. P. 1427–1449.
31. Antzelevitch C., Yan G. X. Cellular and ionic mechanisms responsible for the Brugada syndrome // *Journal of Electrocardiology*. 2000. Vol. 33 (Suppl). P. 33–39.
32. Antzelevitch C., Yan G.-X. J wave syndromes // *Heart Rhythm*. 2010. Vol. 7, № 4. P. 549–558. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.12.006
33. Antzelevitch C., Yan G.-X., Ackerman M. J., [и др.] J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge // *Europace*. 2017. Vol. 19, № 4. P. 665–694. DOI: 10.1093/europace/euw235
34. Arentz M., Yim E., Klaff L., [и др.] Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State // *JAMA*. 2020. Vol. 323, № 16. P. 1612–1614. DOI: 10.1001/jama.2020.4326
35. Badawi A., Ryoo S. G. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis // *International Journal of Infectious Diseases*. 2016. Vol. 49. P. 129–133. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.06.015
36. Bayes de Luna A., Fort de Ribot R., Trilla E., [и др.] Electrocardiographic and vectorcardiographic study of interatrial conduction disturbances with left atrial retrograde activation // *Journal of Electrocardiology*. 1985. Vol. 18, № 1. P. 1–13.
37. Bhatia S., Anstine C., Jaffe A. S., [и др.] Cardiac magnetic resonance in patients with elevated troponin and normal coronary angiography // *Heart*. 2019. Vol. 105, № 16. P. 1231–1236. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314431
38. Bhatraju P. K., Ghassemieh B. J., Nichols M., [и др.] Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series // *New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 382, № 21. P. 2012–2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2004500
39. Cameron M. J., Bermejo-Martin J. F., Danesh A., [и др.] Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS) // *Virus Research*. 2008. Vol. 133, № 1. P. 13–19. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.07.018

40. Capel R. A., Herring N., Kalla M., [и др.] Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization-activated current I_f : Novel electrophysiological insights and therapeutic potential // *Heart Rhythm*. 2015. Vol. 12, № 10. P. 2186–2194. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.06.027
- ...
41. Zhou R. Does SARS-CoV-2 cause viral myocarditis in COVID-19 patients? // *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, № 22. P. 2123. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa392
42. Centers for Disease Control (CDC). Sudden, unexpected, nocturnal deaths among Southeast Asian refugees // *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1981. Vol. 30, № 47. P. 581–584, 589.
43. Cha K.-C., Ahn S. G., Hwang S. O. Ischaemia-induced Osborn waves // *European Heart Journal - Case Reports*. 2022. Vol. 6, № 4. P. ytac042. DOI: 10.1093/ehjcr/ytac042
44. Chen T., Wu D., Chen H., [и др.] Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study // *BMJ*. 2020. Vol. 368. P. m1091. DOI: 10.1136/bmj.m1091
45. Clerkin K. J., Fried J. A., Raikhelkar J., [и др.] COVID-19 and Cardiovascular Disease // *Circulation*. 2020. Vol. 141, № 20. P. 1648–1655. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
46. Corrales-Medina V. F., Alvarez K. N., Weissfeld L. A., [и др.] Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease // *JAMA*. 2015. Vol. 313, № 3. P. 264–274. DOI: 10.1001/jama.2014.18229
47. Crackower M. A., Sarao R., Oudit G. Y., [и др.] Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function // *Nature*. 2002. Vol. 417, № 6891. P. 822–828. DOI: 10.1038/nature00786
48. Derumeaux G., Loufoua J., Pontier G., [и др.] Tissue Doppler imaging differentiates transmural from nontransmural acute myocardial infarction after reperfusion therapy // *Circulation*. 2001. Vol. 103, № 4. P. 589–596. DOI: 10.1161/01.CIR.103.4.589

49. Diego J. M. Di, Antzelevitch C. Cellular basis for ST-segment changes observed during ischemia // *Journal of Electrocardiology*. 2003. Vol. 36 (Suppl). P. 1–5.
50. Diego J. M. Di, Sun Z. Q., Antzelevitch C. I(to) and action potential notch are smaller in left vs. right canine ventricular epicardium // *American Journal of Physiology*. 1996. Vol. 271, № 2 Pt 2. P. H548–H561.
51. Dong N., Cai J., Zhou Y., [и др.] End-Stage Heart Failure With COVID-19: Strong Evidence of Myocardial Injury by 2019-nCoV // *JACC: Heart Failure*. 2020. Vol. 8, № 6. P. 515–517. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.04.001
52. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., [и др.] A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9 // *Circulation Research*. 2000. Vol. 87, № 5. P. E1–E9.
53. Driggin E., Madhavan M. V., Bikdeli B., [и др.] Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic // *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 75, № 18. P. 2352–2371. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031
54. Dweck M. R., Bularga A., Hahn R. T., [и др.] Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19 // *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2020. Vol. 21, № 9. P. 949–958. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa178
55. Epelman S., Tang W. H. W., Chen S. Y., [и др.] Detection of soluble angiotensin-converting enzyme 2 in heart failure: insights into the endogenous counter-regulatory pathway of the renin-angiotensin-aldosterone system // *Journal of the American College of Cardiology*. 2008. Vol. 52, № 9. P. 750–754. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.051
56. Fauchier J. P., Fauchier L., Babuty D., [и др.] Drug-induced ventricular tachycardia // *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux*. 1993. Vol. 86, № 5 Suppl. P. 757–767.
57. Feldmann M., Maini R. N., Woody J. N., [и др.] Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed // *Lancet*. 2020. Vol. 395, № 10234. P. 1407–1409. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8

58. Ferrario C. M., Jessup J., Chappell M. C., [и др.] 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
59. Geller J. C., Reek S., Goette A., [и др.] Spontaneous episode of polymorphic ventricular tachycardia in a patient with intermittent Brugada syndrome // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2001. Vol. 12, № 9. P. 1094.
60. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., [и др.] Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 382, № 18. P. 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
61. Zhou R. Does SARS-CoV-2 cause viral myocarditis in COVID-19 patients? // *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, № 22. P. 2123. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa392
62. Guo J., Huang Z., Lin L., [и др.] Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection // *Journal of the American Heart Association*. 2020. Vol. 9, № 7. P. e016219. DOI: 10.1161/JAHA.120.016219
63. Gussak I., Antzelevitch C. Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms // *Journal of Electrocardiology*. 2000. Vol. 33, № 4. P. 299–309.
64. Guzik T. J., Mohiddin S. A., Dimarco A., [и др.] COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options // *Cardiovascular Research*. 2020. Vol. 116, № 10. P. 1666–1687. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106
65. Haga S., Yamamoto N., Nakai-Murakami C., [и др.] Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry // *Proceedings of the National Academy of*

- Sciences of the United States of America. 2008. Vol. 105, № 22. P. 7809–7814. DOI: 10.1073/pnas.0711241105
66. Haïssaguerre M., Derval N., Sacher F., [и др.] Sudden cardiac arrest associated with early repolarization // *New England Journal of Medicine*. 2008. Vol. 358, № 19. P. 2016–2023. DOI: 10.1056/NEJMoa071968
67. Hamming I., Timens W., Bulthuis M. L. C., [и др.] Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // *Journal of Pathology*. 2004. Vol. 203, № 2. P. 631–637. DOI: 10.1002/path.1570
68. Harris L., Downar E., Shaikh N. A., [и др.] Antiarrhythmic potential of chloroquine: new use for an old drug // *Canadian Journal of Cardiology*. 1988. Vol. 4, № 6. P. 295–300.
69. Hendren N. S., Drazner M. H., Bozkurt B., [и др.] Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome // *Circulation*. 2020. Vol. 141, № 23. P. 1903–1914. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349
70. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., [и др.] SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor // *Cell*. 2020. Vol. 181, № 2. P. 271–280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
71. Hu H., Ma F., Wei X., [и др.] Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin // *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42, № 2. P. 206. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa190
72. Huang C., Wang Y., Li X., [и др.] Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol. 395, № 10223. P. 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
73. Huentelman M. J., Grobe J. L., Vazquez J., [и др.] Protection from angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and fibrosis by systemic lentiviral delivery of ACE2 in rats // *Experimental Physiology*. 2005. Vol. 90, № 5. P. 783–790. DOI: 10.1113/expphysiol.2005.031096
74. Ibanez B., James S., Agewall S., [и др.] 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The

- Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39, № 2. P. 119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
- 75.Imai Y., Kuba K., Rao S., [и др.] Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure // *Nature*. 2005. Vol. 436, № 7047. P. 112–116. DOI: 10.1038/nature03712
- 76.Inciardi R. M., Adamo M., Lupi L., [и др.] Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy // *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, № 19. P. 1821–1829. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa388
- 77.Inciardi R. M., Lupi L., Zacccone G., [и др.] Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiology*. 2020. Vol. 5, № 7. P. 819–824. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096
- 78.Ishiyama Y., Gallagher P. E., Averill D. B., [и др.] Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors // *Hypertension*. 2004. Vol. 43, № 5. P. 970–976. DOI: 10.1161/01.HYP.0000124667.34652.1a
- 79.Jirak P., Larbig R., Shomanova Z., [и др.] Myocardial injury in severe COVID-19 is similar to pneumonias of other origin: results from a multicentre study // *ESC Heart Failure*. 2021. Vol. 8, № 1. P. 37–46. DOI: 10.1002/ehf2.13136
- 80.Johnson P., Lesage A., Floyd W. L., [и др.] Prevention of ventricular fibrillation during profound hypothermia by quinidine // *Annals of Surgery*. 1960. Vol. 151, № 4. P. 490–495.
- 81.Kalla H., Yan G. X., Marinchak R. Ventricular fibrillation in a patient with prominent J (Osborn) waves and ST segment elevation in the inferior electrocardiographic leads: a Brugada syndrome variant? // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2000. Vol. 11, № 1. P. 95–98.
- 82.Kambara H., Phillips J. Long-term evaluation of early repolarization syndrome (normal variant RS-T segment elevation) // *American Journal of Cardiology*. 1976. Vol. 38, № 2. P. 157–161.

83. Kannel W. B., Wilson P. W., D'Agostino R. B., [и др.] Sudden coronary death in women // *American Heart Journal*. 1998. Vol. 136, № 2. P. 205–212.
84. Karadeniz H., Yamak B. A., Özger H. S., [и др.] Anakinra for the Treatment of COVID-19-Associated Pericarditis: A Case Report // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2020. Vol. 34, № 6. P. 883–885. DOI: 10.1007/s10557-020-07055-2
85. Kim I.-C., Kim J. Y., Kim H. A., [и др.] COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient // *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, № 19. P. 1859. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa288
86. Klok F. A., Kruip M. J. H. A., van der Meer N. J. M., [и др.] Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thrombosis Research*. 2020. Vol. 191. P. 145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
87. Komiya N., Imanishi R., Kawano H., [и др.] Ventricular fibrillation in a patient with prominent j wave in the inferior and lateral electrocardiographic leads after gastrostomy // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2006. Vol. 29, № 9. P. 1022–1024. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2006.00482.x
88. Kuck K.-H. Arrhythmias and sudden cardiac death in the COVID-19 pandemic // *Herz*. 2020. Vol. 45, № 4. P. 325–326. DOI: 10.1007/s00059-020-04924-0
89. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., [и др.] Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015. Vol. 28, № 1. P. 1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
90. Lau S.-T., Yu W.-C., Mok N.-S., [и др.] Tachycardia amongst subjects recovering from severe acute respiratory syndrome (SARS) // *International Journal of Cardiology*. 2005. Vol. 100, № 1. P. 167–169. DOI: 10.1016/j.ijcard.2004.06.019
91. Li J., Wang X., Chen J., [и др.] Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China // *JAMA Cardiology*. 2020. Vol. 5, № 7. P. 825–830. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1624

- 92.Li S. S., Cheng C., Fu C., [и др.] Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study // *Circulation*. 2003. Vol. 108, № 15. P. 1798–1803. DOI: 10.1161/01.CIR.0000094736.13695.3F
- 93.Lin C.-Y., Chung F.-P., Lin Y.-J., [и др.] Clinical significance of J waves with respect to substrate characteristics and ablation outcomes in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *EP Europace*. 2021. Vol. 23, № 9. P. 1418–1427. DOI: 10.1093/europace/euab043
- 94.Lippi G., Lavie C. J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis // *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2020. Vol. 63, № 3. P. 390–391. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.03.001
- 95.Litovsky S. H., Antzelevitch C. Transient outward current prominent in canine ventricular epicardium but not endocardium // *Circulation Research*. 1988. Vol. 62, № 1. P. 116–126.
- 96.Liu K., Fang Y.-Y., Deng Y., [и др.] Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province // *Chinese Medical Journal*. 2020. Vol. 133, № 9. P. 1025–1031. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744
- 97.Liu P. P., Blet A., Smyth D., [и др.] The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System // *Circulation*. 2020. Vol. 142, № 1. P. 68–78. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
- 98.Lu R., Zhao X., Li J., [и др.] Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // *Lancet*. 2020. Vol. 395, № 10224. P. 565–574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- 99.Madjid M., Connolly A. T., Nabutovsky Y., [и др.] Effect of High Influenza Activity on Risk of Ventricular Arrhythmias Requiring Therapy in Patients With Implantable Cardiac Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillators // *American Journal of Cardiology*. 2019. Vol. 124, № 1. P. 44–50. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.04.006

100. Madjid M., Miller C. C., Zarubaev V. V., [и др.] Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects // *European Heart Journal*. 2007. Vol. 28, № 10. P. 1205–1210. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm035
101. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S. D., [и др.] Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review // *JAMA Cardiology*. 2020. Vol. 5, № 7. P. 831–840. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286
102. Markousis-Mavrogenis G., Tromp J., Ouwerkerk W., [и др.] The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study // *European Journal of Heart Failure*. 2019. Vol. 21, № 8. P. 965–973. DOI: 10.1002/ejhf.1485
103. Maslow J. N. Vaccines for emerging infectious diseases: Lessons from MERS coronavirus and Zika virus // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2017. Vol. 13, № 12. P. 2918–2930. DOI: 10.1080/21645515.2017.1355455
104. Matetzky S., Freimark D., Chouraqui P., [и др.] The distinction between coronary and myocardial reperfusion after thrombolytic therapy by clinical markers of reperfusion // *Journal of the American College of Cardiology*. 1998. Vol. 32, № 5. P. 1326–1330.
105. Mehta M. C., Jain A. C. Early repolarization on scalar electrocardiogram // *American Journal of the Medical Sciences*. 1995. Vol. 309, № 6. P. 305–311.
106. Mehta P., McAuley D. F., Brown M., [и др.] COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet*. 2020. Vol. 395, № 10229. P. 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
107. Mehta S. R., Eikelboom J. W., Natarajan M. K., [и др.] Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction // *Journal of the American College of Cardiology*. 2001. Vol. 37, № 1. P. 37–43.
108. Metkus T. S., Sokoll L. J., Barth A. S., [и др.] Myocardial Injury in Severe COVID-19 Compared With Non-COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome // *Circulation*. 2021. Vol. 143, № 6. P. 553–565. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050543

109. Milbrandt E. B., Reade M. C., Lee M., [и др.] Prevalence and significance of coagulation abnormalities in community-acquired pneumonia // *Molecular Medicine*. 2009. Vol. 15, № 11–12. P. 438–445. DOI: 10.2119/molmed.2009.00091
110. Mo P., Xing Y., Xiao Y., [и др.] Clinical Characteristics of Refractory Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China // *Clinical Infectious Diseases*. 2021. Vol. 73, № 11. P. e4208–e4213. DOI: 10.1093/cid/ciaa270
111. Munger R. G., Booton E. A. Bangungut in Manila: sudden and unexplained death in sleep of adult Filipinos // *International Journal of Epidemiology*. 1998. Vol. 27, № 4. P. 677–684. DOI: 10.1093/ije/27.4.677
112. Nam G.-B., Kim Y.-H., Antzelevitch C. Augmentation of J waves and electrical storms in patients with early repolarization // *New England Journal of Medicine*. 2008. Vol. 358, № 19. P. 2078–2079. DOI: 10.1056/NEJMc0706681
113. Ohtsuki M., Morimoto S.-I., Izawa H., [и др.] Angiotensin converting enzyme 2 gene expression increased compensatory for left ventricular remodeling in patients with end-stage heart failure // *International Journal of Cardiology*. 2010. Vol. 145, № 2. P. 333–334. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.11.057
114. O’Laughlin J. P., Mehta P. H., Wong B. C. Life Threatening Severe QTc Prolongation in Patient with Systemic Lupus Erythematosus due to Hydroxychloroquine // *Case Reports in Cardiology*. 2016. Vol. 2016. P. 4626279. DOI: 10.1155/2016/4626279
115. Osborn J. J. Experimental hypothermia; respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function // *American Journal of Physiology*. 1953. Vol. 175, № 3. P. 389–398.
116. Otto C. M., Tauxe R. V., Cobb L. A., [и др.] Ventricular fibrillation causes sudden death in Southeast Asian immigrants // *Annals of Internal Medicine*. 1984. Vol. 101, № 1. P. 45–47.
117. Oudit G. Y., Kassiri Z., Jiang C., [и др.] SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS // *European Journal of Clinical Investigation*. 2009. Vol. 39, № 7. P. 618–625. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x

118. Pan S., Zhang H., Li C., [и др.] Cardiac arrest in severe acute respiratory syndrome: analysis of 15 cases // Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases. 2003. Vol. 26, № 10. P. 602–605.
119. Patel V. B., Zhong J.-C., Grant M. B., [и др.] Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure // Circulation Research. 2016. Vol. 118, № 8. P. 1313–1326. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307708
120. Peschar M., de Swart H., Michels K. J., [и др.] Left ventricular septal and apex pacing for optimal pump function in canine hearts // Journal of the American College of Cardiology. 2003. Vol. 41, № 7. P. 1218–1226.
121. van der Pol A., van Gilst W. H., Voors A. A., [и др.] Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future // European Journal of Heart Failure. 2019. Vol. 21, № 4. P. 425–435. DOI: 10.1002/ejhf.1320
122. Puntmann V. O., Carerj M. L., Wieters I., [и др.] Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // JAMA Cardiology. 2020. Vol. 5, № 11. P. 1265–1273. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
123. Qi X. A case of Brugada syndrome with ST segment elevation through entire precordial leads // Chinese Journal of Cardiology. 2004. Vol. 32. P. 272–273.
124. Raiden S., Nahmod K., Nahmod V., [и др.] Nonpeptide antagonists of AT1 receptor for angiotensin II delay the onset of acute respiratory distress syndrome // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2002. Vol. 303, № 1. P. 45–51. DOI: 10.1124/jpet.102.037382
125. Ratliff N. B., Estes M. L., McMahon J. T., [и др.] Chloroquine-induced cardiomyopathy // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 1988. Vol. 112, № 6. P. 578.
126. Reynolds H. R., Adhikari S., Pulgarin C., [и др.] Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19 // New England Journal of Medicine. 2020. Vol. 382, № 25. P. 2441–2448. DOI: 10.1056/NEJMoa2008975

127. Riera A. R. P., Ferreira C., Scharachnik E., [и др.] Brugada syndrome with atypical ECG: downsloping ST-segment elevation in inferior leads // *Journal of Electrocardiology*. 2004. Vol. 37, № 2. P. 101–104.
128. Rosso R., Kogan E., Belhassen B., [и др.] J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance // *Journal of the American College of Cardiology*. 2008. Vol. 52, № 15. P. 1231–1238. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.010
129. Рыбакова М.К., Митков В.В., Балдин Д.Г. Эхокардиография: руководство с DVD-ROM. 2-е изд. Москва: Видар-М, 2018.
130. Sala S., Peretto G., Gramegna M., [и др.] Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection // *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, № 19. P. 1861–1862. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa286
131. Sama I. E., Ravera A., Santema B. T., [и др.] Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors // *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, № 19. P. 1810–1817. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa373
132. Sellers S. A., Hagan R. S., Hayden F. G., [и др.] The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection // *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2017. Vol. 11, № 5. P. 372–393. DOI: 10.1111/irv.12470
133. Seshadri M. S., John L., Varkey K., [и др.] Ventricular tachycardia in a patient on dehydroemetine and chloroquine for amoebic liver abscess // *Medical Journal of Australia*. 1979. Vol. 1, № 9. P. 406–407.
134. Shang J., Ye G., Shi K., [и др.] Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2 // *Nature*. 2020. Vol. 581, № 7807. P. 221–224. DOI: 10.1038/s41586-020-2179-y
135. Shi S., Qin M., Shen B., [и др.] Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Cardiology*. 2020. Vol. 5, № 7. P. 802–810. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950

136. Shipley R. A., Hallaran W. R. The four-lead electrocardiogram in two hundred normal men and women // *American Heart Journal*. 1936. Vol. 11, № 3. P. 325–345.
137. Shu J., Zhu T., Yang L., [и др.] ST-segment elevation in the early repolarization syndrome, idiopathic ventricular fibrillation, and the Brugada syndrome: cellular and clinical linkage // *Journal of Electrocardiology*. 2005. Vol. 38, № 4 Suppl. P. 26–32.
138. Simões E Silva A. C., Teixeira M. M. ACE inhibition, ACE2 and angiotensin-(1-7) axis in kidney and cardiac inflammation and fibrosis // *Pharmacological Research*. 2016. Vol. 107. P. 154–162. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.03.018
139. Siqueira-Batista R., Ramos Júnior A. N., Pessanha B. S., [и др.] Chloroquine and cardiac arrhythmia: case report // *East African Medical Journal*. 1998. Vol. 75, № 2. P. 117–119.
140. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., [и др.] Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management // *Heart Rhythm*. 2020. Vol. 17, № 9. P. 1463–1471. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001
141. South A. M., Diz D. I., Chappell M. C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2020. Vol. 318, № 5. P. H1084–H1090. DOI: 10.1152/ajpheart.00217.2020
142. Sukmar Z. Pericarditis in 100% of patients with COVID-19 as a manifestation of the multisystem inflammatory syndrome in adults // *Journal of the American College of Cardiology*. 2021.
143. Takagi M., Aihara N., Takaki H., [и др.] Clinical characteristics of patients with spontaneous or inducible ventricular fibrillation without apparent heart disease presenting with J wave and ST segment elevation in inferior leads // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2000. Vol. 11, № 8. P. 844–848.
144. Takasu O., Gaut J. P., Watanabe E., [и др.] Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013. Vol. 187, № 5. P. 509–517. DOI: 10.1164/rccm.201211-1983OC

145. Tang Z., Lei S., Zhang X., [и др.] Gsslasso Cox: a Bayesian hierarchical model for predicting survival and detecting associated genes by incorporating pathway information // BMC Bioinformatics. 2019. Vol. 20, № 1. P. 94. DOI: 10.1186/s12859-019-2674-z
146. Tavazzi G., Pellegrini C., Maurelli M., [и др.] Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock // European Journal of Heart Failure. 2020. Vol. 22, № 5. P. 911–915. DOI: 10.1002/ejhf.1828
147. Thomas M. C., Pickering R. J., Tsorotes D., [и др.] Genetic Ace2 deficiency accentuates vascular inflammation and atherosclerosis in the ApoE knockout mouse // Circulation Research. 2010. Vol. 107, № 7. P. 888–897. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.218255
148. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., [и др.] Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) // Circulation. 2018. Vol. 138, № 20. P. e618–e651. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000617
149. Tikkanen J. T., Anttonen O., Junttila M. J., [и др.] Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography // New England Journal of Medicine. 2009. Vol. 361, № 26. P. 2529–2537. DOI: 10.1056/NEJMoa0907589
150. Tomaszewski W. Changement electrocardiographiques observes chez un homme mort de froid // Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux. 1938. Vol. 31. P. 525–528.
151. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., [и др.] Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19 // New England Journal of Medicine. 2020. Vol. 382, № 17. P. 1653–1659. DOI: 10.1056/NEJMsr2005760
152. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P., [и др.] Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // Lancet. 2020. Vol. 395, № 10234. P. 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
153. Verny C., de Gennes C., Sébastien P., [и др.] Heart conduction disorders in long-term treatment with chloroquine. Two new cases // Presse Médicale. Vol. 21, № 17. P. 800–804.

154. Violi F., Cangemi R., Falcone M., [и др.] Cardiovascular Complications and Short-term Mortality Risk in Community-Acquired Pneumonia // *Clinical Infectious Diseases*. 2017. Vol. 64, № 11. P. 1486–1493. DOI: 10.1093/cid/cix164
155. Violi F., Carnevale R., Calvieri C., [и др.] Nox2 up-regulation is associated with an enhanced risk of atrial fibrillation in patients with pneumonia // *Thorax*. 2015. Vol. 70, № 10. P. 961–966. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207178
156. Wang D., Hu B., Hu C., [и др.] 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
157. Wang S., Guo F., Liu K., [и др.] Endocytosis of the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein together with virus receptor ACE2 // *Virus Research*. 2008. Vol. 136, № 1–2. P. 8–15. DOI: 10.1016/j.virusres.2008.03.004
158. Wasserburger R. H., Alt W. J. The normal RS-T segment elevation variant // *American Journal of Cardiology*. 1961. Vol. 8. P. 184–192.
159. Wei J.-F., Huang F.-Y., Xiong T.-Y., [и др.] Acute myocardial injury is common in patients with COVID-19 and impairs their prognosis // *Heart*. 2020. Vol. 106, № 15. P. 1154–1159. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317007
160. Weyman A. E. Harvey Feigenbaum: A Retrospective // *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008. Vol. 21, № 1. P. 3–6. DOI: 10.1016/j.echo.2007.11.003
161. Wong C. K., Lam C. W. K., Wu A. K. L., [и др.] Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome // *Clinical and Experimental Immunology*. 2004. Vol. 136, № 1. P. 95–103. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x
162. Wu C., Chen X., Cai Y., [и др.] Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Internal Medicine*. 2020. Vol. 180, № 7. P. 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
163. Wu Z., McGoogan J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of

- 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA*. 2020. Vol. 323, № 13. P. 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
164. Xiong T.-Y., Redwood S., Prendergast B., [и др.] Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications // *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, № 19. P. 1798–1800. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa231
165. Xu Z., Shi L., Wang Y., [и др.] Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 8, № 4. P. 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
166. Yan G. X., Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave // *Circulation*. 1996. Vol. 93, № 2. P. 372–379.
167. Yan G. X., Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation // *Circulation*. 1999. Vol. 100, № 15. P. 1660–1666.
168. Yan G.-X., Lankipalli R. S., Burke J. F., [и др.] Ventricular repolarization components on the electrocardiogram: cellular basis and clinical significance // *Journal of the American College of Cardiology*. 2003. Vol. 42, № 3. P. 401–409.
169. Yan R., Zhang Y., Li Y., [и др.] Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 // *Science*. 2020. Vol. 367, № 6485. P. 1444–1448. DOI: 10.1126/science.abb2762
170. Yang C., Jin Z. An Acute Respiratory Infection Runs Into the Most Common Noncommunicable Epidemic—COVID-19 and Cardiovascular Diseases // *JAMA Cardiology*. 2020. Vol. 5, № 7. P. 743–744. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0934
171. Yang J., Zheng Y., Gou X., [и др.] Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis // *International Journal of Infectious Diseases*. 2020. Vol. 94. P. 91–95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
172. Yang X., Yu Y., Xu J., [и др.] Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 8, № 5. P. 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5

173. Yu C.-M., Wong R. S.-M., Wu E. B., [и др.] Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome // *Postgraduate Medical Journal*. 2006. Vol. 82, № 964. P. 140–144. DOI: 10.1136/pgmj.2005.037515
174. Yugar-Toledo J. C., Yugar L. B. T., Sedenho-Prado L. G., [и др.] Pathophysiological effects of SARS-CoV-2 infection on the cardiovascular system and its clinical manifestations—a mini review // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023. Vol. 10. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1117003
175. Zeng J.-H., Liu Y.-X., Yuan J., [и др.] First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights // *Infection*. 2020. Vol. 48, № 5. P. 773–777. DOI: 10.1007/s15010-020-01424-5
176. Zhang J.-J., Dong X., Cao Y.-Y., [и др.] Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China // *Allergy*. 2020. Vol. 75, № 7. P. 1730–1741. DOI: 10.1111/all.14238
177. Zheng Y.-Y., Ma Y.-T., Zhang J.-Y., [и др.] COVID-19 and the cardiovascular system // *Nature Reviews Cardiology*. 2020. Vol. 17, № 5. P. 259–260. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5
178. Zhong J., Basu R., Guo D., [и др.] Angiotensin-converting enzyme 2 suppresses pathological hypertrophy, myocardial fibrosis, and cardiac dysfunction // *Circulation*. 2010. Vol. 122, № 7. P. 717–728. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.955369
179. Zhou F., Yu T., Du R., [и др.] 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
180. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., [и др.] A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature*. 2020. Vol. 579, № 7798. P. 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
181. Zhou R. Does SARS-CoV-2 cause viral myocarditis in COVID-19 patients? // *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, № 22. P. 2123. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa392
182. Zisman L. S., Keller R. S., Weaver B., [и др.] Increased angiotensin-(1-7)-forming activity in failing human heart ventricles: evidence for upregulation of the angiotensin-

converting enzyme Homologue ACE2 // *Circulation*. 2003. Vol. 108, № 14. P. 1707–1712. DOI: 10.1161/01.CIR.0000094734.67990.99