

ОБЗОРЫ

УДК 616.98:576.858-06

3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.20 EDN: PGNOHM

НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ

© Кузьмин Е.В., Козырев О.А.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. Изучение патогенетических механизмов поражения сердца SARS-CoV-2, патогенеза аритмических осложнений при постковидном синдроме (long COVID), статистических данных о формах нарушений сердечного ритма при ПКС и их клинических проявлениях.

Методика. Литературный обзор отечественных и зарубежных научных источников по данной проблеме.

Результаты. В результате анализа литературных источников были выяснены патогенетические механизмы аритмий при постковидном синдроме (прямое повреждение миокарда, острый системный воспалительный ответ и цитокиновый шторм, несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его потреблением, ишемия вследствие атеросклеротических изменений коронарных артерий, электролитный дисбаланс). Наиболее часто встречаются такие аритмии при long COVID как синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий. Реже возникают злокачественные нарушения сердечного ритма (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков).

Заключение. Сделан вывод, что существует непосредственная связь между COVID-19 и аритмическими осложнениями, являющимися довольно грозным проявлением long COVID.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, постковидный синдром, аритмии, POTS синдром

CARDIAC ARRHYTHMIAS IN POSTCOVID SYNDROME

Kuzmin E.V., Kozyrev O.A.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To study the pathogenetic mechanisms of SARS-CoV-2 heart disease, the pathogenesis of arrhythmic complications in postcovid syndrome (long COVID), statistical data on the forms of cardiac arrhythmias in long COVID and their clinical manifestations.

Methods. A literary review of domestic and foreign scientific sources on this problem.

Results. As a result of the analysis of literature sources, the pathogenetic mechanisms of arrhythmias in long COVID were clarified (direct myocardial damage, acute systemic inflammatory response and cytokine storm, mismatch between myocardial oxygen demand and its consumption, ischemia due to atherosclerotic changes in coronary arteries, electrolyte imbalance). The most common arrhythmias in long COVID are sinus tachycardia, atrial fibrillation. Less often, malignant cardiac arrhythmias occur (ventricular tachycardia, ventricular fibrillation).

Conclusions. It is concluded that there is a direct connection between COVID-19 and arrhythmic complications, which are a rather formidable manifestation of long COVID.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, long COVID, arrhythmias, POTS syndrome

Введение

Пандемия коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) оказалась довольно тяжёлым испытанием для мирового сообщества, которое потребовало огромных ресурсов здравоохранения

всего мира и общественного внимания. Возбудитель новой коронавирусной инфекции, SARS-CoV-2, представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к семейству Coronaviridae, роду Betacoronavirus [1].

Помимо COVID-19, новый коронавирус способен вызывать постковидный синдром (ПКС), также известный как «long COVID», который можно определить как последствия коронавирусной инфекции COVID-19. ПКС – это мультисистемный симптомокомплекс, который сохраняется более 12 недель после заражения [8] может развиться после тяжелой, легкой или даже бессимптомной инфекции SARS-CoV-2, как у взрослых, так и у детей. Установлено, что на фоне COVID-19 увеличивается смертность от сердечно-сосудистых осложнений. Одна из важных подгрупп сердечно-сосудистых осложнений – аритмические осложнения.

Цель исследования – изучить патогенетические механизмы поражения сердца SARS-CoV-2, патогенез аритмических осложнений при постковидном синдроме (long COVID), статистические данные о формах нарушений сердечного ритма при ПКС и их клинических проявлениях.

Методика

Выполнен обзор литературы с целью предоставления актуальной информации о частоте встречаемости отдельных форм нарушений сердечного ритма, механизмах влияния SARS-CoV-2 на сердце и развития аритмических осложнений при ПКС и POTS синдроме.

С помощью электронных ресурсов и баз PubMed, e-library и ключевых слов «SARS-CoV-2», «COVID-19», «постковидный синдром», «аритмии», «POTS синдром» найдено 125 систематических обзоров. Рассматривались только полнотекстовые версии. В литературном обзоре были представлены исследования, изучающие влияние новой коронавирусной инфекции на сердечно-сосудистую систему, степень тяжести поражения данной системы, течение аритмических последствий. Помимо этого в процессе обзора выявлена взаимосвязь ПКС с POTS синдромом. Список рассматриваемых источников сузился до 23.

Результаты исследования и их обсуждение

Обзор российских и зарубежных научных источников показал пять патогенетических механизмов разнообразных повреждений сердца при COVID-19.

Во-первых, происходит прямое повреждение миокарда, связанное с воздействием вируса на ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2), поскольку последний является рецептором и точкой входа в кардиомиоцит [1]. АПФ2 экспрессируется в большинстве тканей и находится на мембранах пневмоцитов II типа, энтероцитов тонкого кишечника, эндотелиальных клеток артерий и вен, гладкомышечных клеток в большинстве органов. Кроме того, АПФ2 обнаружен в клетках коры головного мозга, полосатого тела, гипоталамуса и ствола головного мозга [11]. Секвенирование одноядерной РНК продемонстрировало экспрессию АПФ2 в перикардах, кардиомиоцитах и фибробластах [15, 22]. Наличие острых микрососудистых повреждений подтверждает роль перикардов, показывающие высокую активность АПФ2. Для этого несколько групп исследователей использовали человеческие индуцируемые плюрипотентные стволовые клетки, срезы живой ткани и воссозданную сердечную ткань для моделирования инфекции SARS-CoV-2 [13, 19, 23], демонстрирующие экспрессию АПФ2 и прямую восприимчивость кардиомиоцитов к инфекции SARS-CoV-2 [17]. Во-вторых, наблюдается развитие острого системного воспалительного ответа и цитокинового шторма с высоким уровнем провоспалительных цитокинов в крови (IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ , ФНО- α) [1]. В-третьих, повышается потребление кислорода миокардом из-за системной инфекции в сочетании с нарастающей гипоксией в крови из-за острого респираторного дистресс-синдрома [1]. В-четвертых, ишемическое повреждение на фоне атеросклеротических изменений коронарных артерий (либо коронарита) и коагулопатии, ассоциированной с COVID-19 [1]. В-пятых, электролитный дисбаланс (в частности, гипокалиемия), который развивается в результате воздействия вируса на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и способствует развитию тахикардий [1].

При постковидном синдроме, как предсердные, так и желудочковые аритмии могут быть вызваны прямой инвазией SARS-CoV-2 кардиомиоцитов [14], последующим снижением экспрессии и активности ACE2, приводящее к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышению в результате этого уровня ангиотензина II. Нарушения ритма также могут вызываться

активацией клеточных иммунных ответов, приводящей к гипертрофическому состоянию и увеличению продукции провоспалительных цитокинов. У тяжело больных пациентов с COVID-19 может развиваться состояние, называемое синдромом высвобождения цитокинов (СВЦ), клинически характеризующееся быстрым ухудшением респираторного статуса и ОРДС, сопровождающееся признаками полиорганной дисфункции или недостаточности, артериальными и венозными тромбозами и нарушениями гемодинамики, которые могут прогрессировать до шока. СВЦ у пациентов с COVID-19 биохимически характеризуется повышенным уровнем интерлейкина 6 (IL-6), интерлейкина 8 (IL-8), интерлейкина 12 (IL-12), моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) [5], что делает их уязвимыми как для предсердных, так и для желудочковых аритмий.

Кроме того, активация иммунной системы приводит к снижению количества и активности Тreg-лимфоцитов, усилению набора и активации CD4 + CD28-нулевых Т-клеток и их дифференцировке в Th1-подтип хелперных Т-клеток, а также усилению симпатической активации (как в центральном, так и в периферическом уровне), что приводит к повышению уровня катехоламинов, что еще больше увеличивает вероятность развития предсердных и желудочковых тахикардий. Мерцательная аритмия (фибриляция предсердий, ФП) также может возникать в результате гипоксемии, острых изменений легочной артерии и гемодинамики правого желудочка вследствие острой тромбоэмболии легочной артерии или легочного сердца, изменения податливости и жесткости стенки предсердий из-за дисфункции микроциркуляторного русла и изменения перфузии и сократимости предсердий, а на более поздних стадиях - развитие фиброза предсердий. Гипоксемия может изменять функцию кальциевых каналов L-типа, влияя на фазу плато потенциала действия. Кроме того, гипоксемия, в конечном итоге, приводит к анаэробному метаболизму, который снижает внутриклеточный pH и влияет на продолжительность потенциала действия. Это вызывает ремоделирование проводящей ткани сердца и анизотропию из-за воздействия на белки соединения сердечных щелей коннексин 40 и коннексин 43, что приводит к предсердной и желудочковой аритмии. [21]. Мерцательная аритмия (de novo или рецидив ранее существовавшей PAF) из-за влияния кардиореспираторного нарушения на внутрисердечную гемодинамику и/или электрофизиологические свойства предсердных кардиомиоцитов, а также из-за развития вирусоопосредованной воспалительной предсердной кардиомиопатии. Эта воспалительная кардиомиопатия характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией в предсердных кардиомиоцитах, некрозом миокарда и микроангиопатическими изменениями в предсердной сосудистой сети. Кроме того, сообщалось о прямой вирусной инвазии и лимфоцитарной инфильтрации ганглиозных сплетений правого предсердия, что может предрасполагать к развитию ФП, а также к дисфункции синусового узла. Наконец, эндотелиальная активация клеток, а также активация различных элементов свертывания каскадом, может привести к распространенным тромбозам в легочных сосудах (как артериальным, так и венозным), а также в нетипичных местах, таких как правое ушко предсердия [6].

Патофизиологические механизмы, способствующие развитию ЖА у пациентов с COVID-19: ишемия из-за тромбоза мелких сосудов в миокарде и последующие изменения функции ионных каналов и метаболические изменения в ишемизированных миоцитах, а также удлинение интервала QT как из-за повышения уровня ИЛ-6, так и из-за применения препаратов, удлиняющих интервал QT. По результатам когортного исследования, проведенного Ахмедовым и соавторами с участием 9564 пациентов, было показано, что фибрилляция предсердий (ФП) наблюдалась у 17,6% пациентов с COVID-19, при этом у 12,5% пациентов выявлена впервые возникшая ФП. Внутриведомственная смертность пациентов с ФП, по данным этого исследования, была выше (54,3% в сравнении с 37,2%). Кроме того, впервые возникшая ФП была ассоциирована с госпитальной смертностью [2].

Однако калифорнийские исследователи (Cho et al.) приводят несколько другую статистику, касательно частоты ФП. Согласно этим данным, ФП встречается только в 11, 9%. При этом чаще всего при постковидном синдроме встречается синусовая тахикардия – в 39, 9% случаев [7]. У больных редко удаётся обнаружить злокачественные формы аритмий (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков) – от 0,7% до 1,4% случаев. Единственным существенным различием, которое они обнаружили между выжившими и не выжившими, была более высокая частота (58,3%) синусовой тахикардии у не выживших. Rakesh Gopinathannair и др. называют наиболее частым нарушением ритма ФП, поскольку их собственное исследование показали частоту данных аритмий – 21% (142 пациента из 683) [10].

Синусовая тахикардия является наиболее распространенным нарушением ритма у пациентов с инфекцией COVID-19 по нескольким причинам, таким как лихорадка, дыхательная

недостаточность / гипоксемия, нарушение гемодинамики, страх / беспокойство, боль и ряд других физических и эмоциональных симптомов [16]. Интересно то, что при тяжёлом течении коронавирусной инфекции учащение сердечного ритма не соответствует температуре тела и насыщению крови кислородом [9].

Существует большое число пациентов, сообщающих о сохраняющихся симптомах после заражения, называемых длительным COVID-12. Существует мнение, что длительные симптомы COVID-12 могут быть связаны с дисавтономией, определяемой как нарушение работы вегетативной нервной системы (ВНС) [4]. Наиболее распространенной сердечно-сосудистой дисавтономией среди молодых людей является синдром постуральной ортостатической тахикардии (POTS).

С точки зрения сердечно-сосудистой системы, существует связь между ортостатической непереносимостью, включая ортостатическую гипотензию и синдромом постуральной ортостатической тахикардии, с длительным COVID-19 [3]. Синдром постуральной ортостатической тахикардии характеризуется вегетативной дисфункцией, вызывающей различные симптомы, включая тахикардию после изменения позы. Патологический механизм синдрома постуральной ортостатической тахикардии остается неясным, но есть свидетельства аутоиммунитета, то есть аутоантител, активирующих адренергические и мускариновые рецепторы; гиперадренергическое состояние; периферическая денервация, подобная потере вкуса и обоняния, вызывающая скопление крови в нижних конечностях; и рефлекторная тахикардия [12, 20]. Исследования с помощью магнитно-резонансной томографии выявили поражения в среднем мозге, что позволяет предположить о важной роли центральной симпатической активации в возникновении ПОТС [18].

Выводы

1. Существует непосредственная связь между COVID-19 и аритмическими осложнениями, являющимися довольно грозным проявлением long COVID.
2. Патогенетические механизмы аритмий при постковидном синдроме (прямое повреждение миокарда, острый системный воспалительный ответ и цитокиновый шторм, несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его потреблением, ишемия вследствие атеросклеротических изменений коронарных артерий, электролитный дисбаланс) обуславливают возникновение доброкачественных аритмий при постковидном синдроме (синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий). Вышеназванные нарушения сердечного ритма появляются значительно чаще, чем злокачественные (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков).
3. Аритмические осложнения COVID-19 помимо вышеописанных причин могут быть связаны с таким видом дисавтономии ВНС как POTS синдром.

Литература (references)

1. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Судебная медицина. – 2020. – Т.6, №2 – С. 8-30. [Kogan E.A., Berezovskij Ju.S., Procenko D.D. i dr. *Patologicheskaja anatomija infekcii, vyzvannoj SARS-CoV-2 // Sudebnaja medicina.* – 2020. – V.6, N2 – P. 8-30. (in Russian)]
2. Ахмедов В.А., Ливзан М.А., Гаус О.В. COVID-19 и нарушения сердечного ритма – есть ли связь // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2022. – Т.3, №3 – С. 17-24. [Ahmedov V.A., Livzan M.A., Gaus O.V. *COVID-19 i narushenija serdechnogo ritma – est' li svjaz' // Juzhno-Rossijskij zhurnal terapevticheskoj praktiki.* – 2022. – V.3, N3 – P. 17-24. (in Russian)]
3. Buoite Stella A., Furlanis G., Frezza N.A. et al. Autonomic dysfunction in post-COVID patients with and without neurological symptoms: a prospective multidomain observational study // *Journal of Neurology.* – 2022. – V.269, N2 – P. 587-96.
4. Chadda K.R., Blakey E.E., Huang C.L., Jeevaratnam K. Long COVID-19 and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome – Is Dysautonomia to Be Blamed // *Frontiers Cardiovascular Medicine.* – 2022. – V.9.

5. Chen T., Dai Zh., Mo P. et al. Clinical characteristics and outcomes of older patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a single-centered, retrospective study // The Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical-Sciences. – 2020. – V.75, N9 – P. 1788-1795.
6. Chen Q., Xu L., Dai Y. et al. Cardiovascular manifestations in severe and critical patients with COVID-19 // Clinical Cardiology. – 2020. – V.43, N7 – P. 796-802.
7. Cho J.H., Namazi A., Shelton R. et al. Cardiac arrhythmias in hospitalized patients with COVID-19: A prospective observational study in the western United States // PLoS One. – 2020. – V.15, N12. – P. 285-286.
8. Fernández-de-las-Peñas C. Long COVID: current definition // Infection. – 2022. – V.50 – P. 285-286.
9. Goette A., Patscheke M., Henschke Fr., Hammwöhner M. COVID-19-induced cytokine release syndrome associated with pulmonary vein thromboses, atrial cardiomyopathy, and arterial intima inflammation // TH Open. – 2020. – V.4, N3 – P. 271-279.
10. Gopinathannair R., Merchant F.M., Lakkireddy D.R. et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies // Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. – 2020. – V.59, N2 – P. 1-8..
11. Kabbani N., Olds J.L. Does COVID19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk // Molecular Pharmacology journal. – 2020. – V.97, №5 – P. 351-353.
12. Kharraziha I., Axelsson J., Ricci F. et al. Serum activity against G protein-coupled receptors and severity of orthostatic symptoms in postural orthostatic tachycardia syndrome // Journal of the American Heart Association. – 2020. – V.9, N15. – P. 1281-1285
13. Kwon Y., Nukala S.B., Srivastava S. et al/.Detection of viral RNA fragments in human iPSC cardiomyocytes following treatment with extracellular vesicles from SARS-CoV-2 coding sequence overexpressing lung epithelial cells // Stem Cell Res Ther. 2020. – V.11, N1. – P. 1281-1285
14. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H. et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases // JAMA Cardiol. – 2020. V.5, №11 – P. 1281-1285.
15. Ma S., Sun S., Li J. et al. Single-cell transcriptomic atlas of primate cardiopulmonary aging // Cell Res. – 2021. – V.31, N4 – P. 415-432.
16. Manolis A.S., Manolis A.A., Manolis T.A. et al. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias // Trends in Cardiovascular Medicine. – 2020. – V.30, №8 – P. 451–460. DOI:.org/10.1016/j.tcm.2020.08.002.
17. Mina K., Chung M.D., COVID-19 and Cardiovascular Disease // Circulation Research. – 2021. – N128 – P. 1214-1236.
18. Raman B., Cassar M.P., Tunnicliffe E.M. et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge // EclinicalMedicine. – 2021. – №31. – P. 73-82.
19. Sharma A., Garcia G.Jr., Wang Y. Human iPSC-derived cardiomyocytes are susceptible to SARS-CoV-2 infection // Cell Rep Med. – 2020. – N1 – P. 1-8.
20. Stahlberg M., Reistam U., Fedorowski A. et al. Post-COVID-19 tachycardia syndrome: a distinct phenotype of post-acute COVID-19 syndrome // Am J Med. – 2021. – N134 – P. 1451-1456.
21. Pandat S., Zhu Zh., Fuentes-Rojas S., Schurmann P. Arrhythmias in COVID-19 // Methodist Debakey Cardiovasc J. – 2021. – V.17, N5 – P. 73-82.
22. Tucker N.R., Chaffin M., Bedi K.C.Jr. et al. Human Cell Atlas Lung Biological Network; Human Cell Atlas Lung Biological Network Consortium Members. Myocyte-specific upregulation of ACE2 in cardiovascular disease: implications for SARS-CoV-2-mediated myocarditis // Circulation. – 2020. – V.142, N7 – P. 708-710.
23. Yiangou L., Davis R.P., Mummery C..L. Using cardiovascular cells from human pluripotent stem cells for COVID-19 research: why the heart fails // Stem Cell Reports. – 2021. – V.16, N3 – P.385-397.

Информация об авторах

Кузьмин Евгений Викторович – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: evg.vikt.kuzmin@gmail.com

Козырев Олег Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: oak02@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.