

Сукмарова З.Н., Зоткин Е.Г.

ТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ SARS-COV-2, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», 115522, Москва, Россия

Публикации, касающиеся нарушений ритма сердца, возникающих на фоне или вследствие новой коронавирусной инфекции (COVID-19), сосредоточены в основном на высокой распространенности и симптомах данного осложнения. Исследований, посвященных особенностям терапии аритмий, ассоциированных с SARS-CoV2, нами не найдено, так как, вероятно, подразумевается стандартный терапевтический подход. Данное наблюдение описывает серию случаев различных нарушений ритма сердца, возникших на фоне острой COVID-19 и купированных противовоспалительными, но не противоаритмическими препаратами. Случаи объединены возникновением на остро́те заражения SARS-CoV-2, связью рецидивов с симптомами воспаления, а также эффективностью терапии основными классами противовоспалительных средств. В повествовательном обзоре литературы приводится обоснование воспалительной теории аритмий и создается почва для дискуссии о том, чтобы дифференцированно интегрировать противовоспалительные препараты в схему лечения подобных пациентов.

Ключевые слова: COVID-19; нарушения ритма сердца; противовоспалительная терапия.

Для цитирования: Сукмарова З.Н., Зоткин Е.Г. Терапия нарушений ритма сердца, ассоциированных с инфекцией SARS-CoV-2, противовоспалительными средствами. *Клиническая медицина*. 2023;101(12):665–674.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-665-674>

Для корреспонденции: Сукмарова Зульфия Наилевна — e-mail: suzulfia@gmail.com

Zulfiya N. Sukmarova, Evgeny G. Zotkin

TREATMENT OF HEART RHYTHM DISTURBANCES ASSOCIATED WITH SARS-COV-2 INFECTION WITH ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115522, Moscow, Russia

Publications regarding cardiac arrhythmias associated with the new coronavirus infection (COVID-19) focus primarily on the high prevalence and symptoms of this complication. We have not found any studies on the specific treatment of arrhythmias associated with SARS-CoV2, since a standard therapeutic approach is probably implied. This observation describes a series of cases of various cardiac arrhythmias that occurred against the background of acute COVID-19 and were treated with anti-inflammatory, but not antiarrhythmic drugs. The cases are united by the occurrence of acute SARS-CoV-2 infection, the connection of relapses with inflammation symptoms, as well as the effectiveness of therapy with the main classes of anti-inflammatory drugs. A narrative review of the literature provides the rationale for the inflammatory theory of arrhythmias and sets the stage for discussion about how to integrate differentially anti-inflammatory drugs into the treatment regimen of such patients.

Key words: COVID-19; heart rhythm disturbances; anti-inflammatory therapy.

For citation: Sukmarova Z.N., Zotkin E.G. Treatment of heart rhythm disturbances associated with SARS-CoV-2 infection with anti-inflammatory drugs. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(12):665–674. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-665-674>

For correspondence: Zulfiya N. Sukmarova — e-mail: suzulfia@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 09.09.2023 / Accepted 26.09.2023

Одной из значимых кардиологических проблем постковидного синдрома являются нарушения ритма сердца (НРС). Проаритмический эффект оказывает целый ряд факторов острого периода системного воспаления, что в дальнейшем приводит к формированию стойких местных патофизиологических изменений проводящей системы сердца, которые могут сохраняться на более длительный период или пожизненно. В литературе обсуждаются следующие механизмы дерегуляции миокарда: симпатическая гиперстимуляция, электролитные нарушения, перегрузка давлением, дисбаланс жидкости, воспаление различных структур сердца, токсическое воздействие лекарственных средств [1], а также ремоделирование ткани миокарда [2]. Считается, что инфекция SARS-CoV-2 способна оказывать прямое повреждающее

действие на миокард, а также приводить к формированию иммунновоспалительного ответа [3]. Кроме того, известно, что некоторые препараты для этиотропной терапии COVID-19 и нестероидные противовоспалительные средства (НПВП), используемые в лечении заболевания, могут провоцировать НРС, однако вопрос об антиаритмическом эффекте применяемых противовоспалительных средств в изученных публикациях широко не обсуждался.

Представляем серию из 4 случаев манифестации предсердной и желудочковой экстрасистол, фибрилляции предсердий (ФП) на фоне заражения SARS-CoV-2 и вакцинации, а также их купирования с помощью терапии, направленной на снижение активности воспаления.

Случай 1

Пациент Б., 50 лет, без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, в феврале 2020 г. перенес коронавирусную инфекцию COVID-19 средней тяжести. Площадь поражения легких по результатам компьютерной томографии (КТ) составила 30%, лечился в домашних условиях под наблюдением врача поликлиники. Кроме общих конституциональных симптомов беспокоили сердцебиение и одышка на фоне обычной мышечной активности. К концу первой недели болезни манифестировали перебои в работе сердца около 10 раз в минуту. Был назначен анаприлин по 10 мг 4 раза в сутки без значимого эффекта. На 10-е сутки болезни впервые в жизни отметил появление жгучей боли в груди, не связанной с нагрузками, без облегчения после приема нитроглицерина, но уменьшающейся при изменении положения тела. Пациент обратился к кардиологу, на электрокардиограмме (ЭКГ) ишемические изменения не зарегистрированы, однако определялись типичная для перикардита депрессия PQ (рис. 1) и нижнепредсердная экстрасистолия (НЖЭС). По данным проведенного суточного мониторирования ЭКГ (ХМЭКГ) выявлено до 9000 монотопных наджелудочковых экстрасистол в сутки, среднесуточная частота сердечных сокращений (ЧСС) составила 72 удара в минуту (максимальная ЧСС — 163). При эхокардиографии (ЭхоКГ) установлена гиперэхогенность перикарда в базально-нижнебоковой области и по периметру предсердий, патологический экссудат не выявлен. В анализах крови регистрировались нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ до 31 мм/ч, СРБ до 40 мг/л, тропонин и натрийуретический пептид В-типа (NT-proBNP) были в пределах нормальных значений. По совокупности клинико-лабораторных изменений был назначен метилпреднизолон в суточной дозе 20 мг, что привело к некоторому облегчению общего самочувствия и урежению экстрасистолии. Боль в области сердца полностью купировалась на 3-и сутки от начала терапии глюкокортикоидами (ГК). В дальнейшем принято решение об эскалации терапии с помощью генно-инженерных биологических препаратов — назначен ингибитор рецептора ИЛ-6 то-

цилизумаб 400 мг однократно. На следующий день после введения тоцилизумаба пациент отметил исчезновение экстрасистолии. Прием ГК продолжался по убывающей схеме еще в течение 2 мес. С профилактической целью дополнительно был назначен метопролол в дозе 6,25 мг/сут. Через 6 мес. пациент повторно перенес заражение новым штаммом SARS-CoV-2. Общие проявления были умеренной тяжести, однако отмечались ощущения тесноты и жжения в области сердца, связанные с положением тела, возобновилась экстрасистолия. По согласованию с кардиологом пациент вновь начал принимать ГК (преднизолон 20 мг/сут в течение 3 нед.), на фоне которых развился быстрый антиаритмический эффект.

В дальнейшем при возникновении признаков ОРВИ больной отмечал рецидивы нарушений ритма сердца, в связи с чем самостоятельно принимал от 2 до 4 мг метипреда в сутки в течение 2–3 дней, чего бывало достаточно для купирования аритмии. Вне инфекции экстрасистолия не беспокоила. При проведении ХМЭКГ регистрировались до 6 экстрасистолических комплексов в сутки. В апреле 2023 г. после очередного эпизода ОРВИ отмечено утолщение листков перикарда до 4 мм по данным ЭхоКГ, также выявлено избыточное количество эпикардального жира (толщина до 17 мм), что является косвенными признаками неоднократных эпизодов воспаления (рис. 2, см. 3-ю стр. обложки).

Случай 2

Пациентка В., 39 лет, отметила манифестацию перебоев в работе сердца на фоне коронавирусной инфекции COVID-19 в марте 2020 г. Из-за недооценки состояния и ложноотрицательного анализа на SARS-CoV-2 женщина продолжала работать, однако через 3 нед. появились групповые желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) и выросла одышка. По данным ЭКГ локализация экстрасистол исходила, вероятно, из парагиссальной области (рис. 3). При ХМЭКГ зарегистрировано два очага парасистолии с общим количеством экстрасистол 24 200 в сутки с эпизодами би- и тригеминии. Признаков нарушения сократимости не выявлено, отмечалась гиперэхогенность

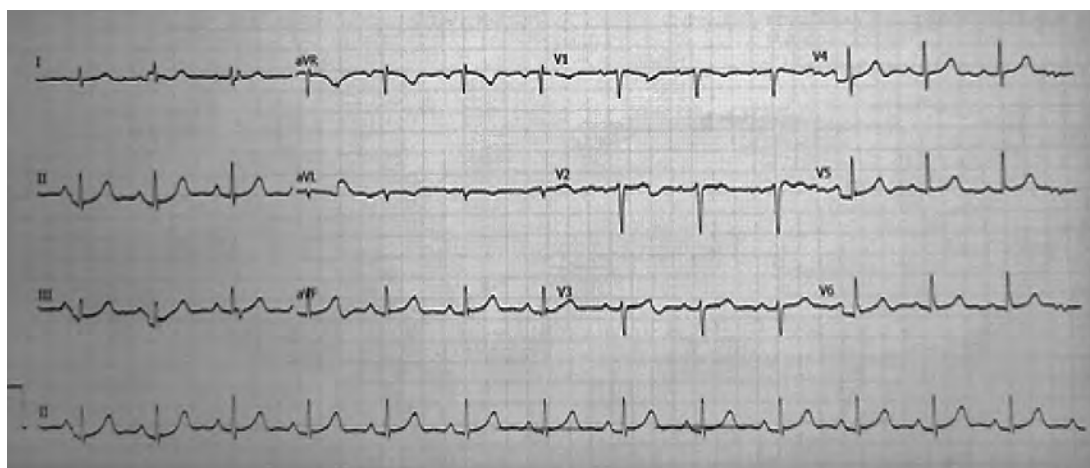


Рис. 1. ЭКГ пациента 1. Депрессия сегмента PQ

Fig. 1. ECG of Patient 1. PQ segment depression

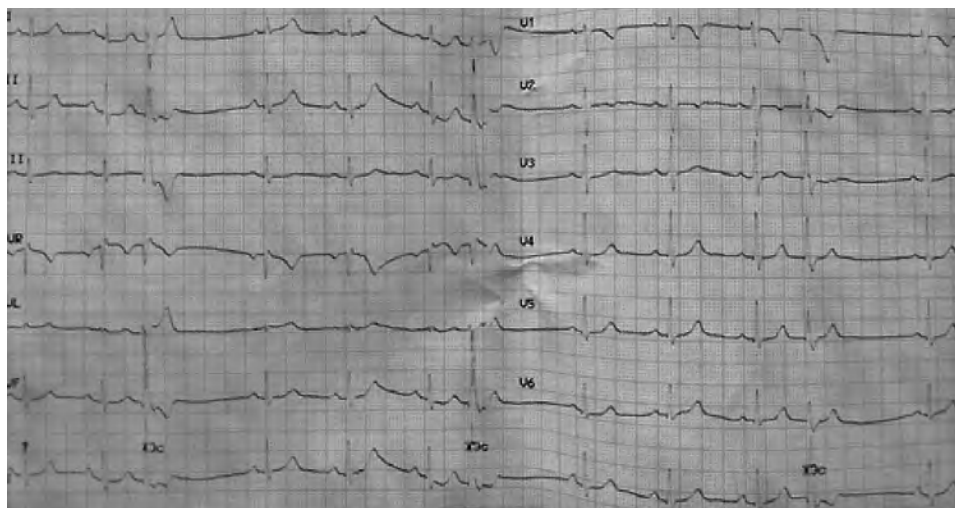


Рис. 3. ЭКГ пациентки 2. Проксимальная желудочковая экстрасистолия
Fig. 3. ECG of patient 2. Proximal ventricular arrhythmia

субэндокардиального участка миокарда проксимальной части переднего отдела межжелудочковой перегородки (рис. 4, см. 3-ю стр. обложки) и в области прикрепления медиальной папиллярной мышцы, а также митральная недостаточность 1–2-й степени. С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) обнаружен диффузный отек миокарда без признаков очагового скопления контрастного препарата. В анализах крови обращали на себя внимание повышение СОЭ до 30 мм/ч, СРБ до 7 мг/л, NT-proBNP до 310 нг/дл при нормальных показателях тропонина, КФК-МВ, прокальцитонина, АЛТ и АСТ. Старт противоритмической терапии с приема аллапинина в дозе 75 мг/сут, что сопровождалось урежением ЖЭС до 6200 в сутки. Спустя 3 нед. последовало ухудшение общего состояния и учащение экстрасистолии. На КТ-рентгенограммах легких выявлены очаги матового стекла площадью около 5% с каждой стороны. Была начата терапия дексаметазоном 30 мг в сутки с постепенным уменьшением дозы. Самочувствие значительно улучшилось в течение недели, нарушения ритма купировались через 10 дней. Продолжено лечение аллапинином (25 мг/сут). Через 3 мес. вновь появились признаки ОРВИ с умеренными клиническими симптомами, при этом рецидивировала частая экстрасистолия, несмотря на увеличение дозы аллапинина до 75 мг. Последовательные попытки добавить конкор 2,5 и 5 мг, ибупрофен 800 мг/сут, тромбо-асс 200 мг/сут, заменить аллапинин на соталол 80 мг приводили к развитию нежелательных лекарственных реакций в виде брадикардии, диспепсических явлений, при этом сердечный ритм не стабилизировался. В течение месяца подбора терапии появились признаки сердечной недостаточности: одышка при минимальном ускорении шага, пульсация шейных вен, пастозность кожи, постоянный шум в ушах, «туман в голове», а также страх смерти. Отмечено повышение NT-proBNP до 220 нг/дл. При ЭхоКГ по-прежнему не выявлялись нарушение систолической функции и расширение левого предсердия, при этом впервые были зарегистрированы начальное нарушение расслабления миокарда левого же-

лудочка, признаки неравномерного фиброзного уплотнения эндокарда и митральная недостаточность 2-й степени. В связи с подозрением на острый отек слухового нерва по рекомендации врача была назначена терапия метипредом в дозе 30 мг/сут. На 2-е сутки было отмечено купирование экстрасистолии. На фоне снижения дозы ГК при следующем эпизоде нарушения ритма применен колхицин 500 мг/сут. На 3–4-й день приема нарушения ритма исчезли. Контрольные анализы показали нормализацию NT-proBNP, СОЭ и СРБ, а также нормальные значения ферритина, D-димера, гормонов щитовидной железы, антител к миокарду, антинуклеарных антител, ревматоидного фактора. Повторная МРТ сердца видимого очага фиброза не выявила, ЭхоКГ демонстрирует сохранение диастолической дисфункции 1-го типа при сохранной фракции выброса, но снижение параметров глобальной деформации левого желудочка до –17%.

Случай 3

Пациентка С., 73 лет, страдала пароксизмальной ФП около 10 лет. Применение этацизина, соталола сопровождалось потерей профилактической эффективности. В течение последних 2 лет принимала амиодарон, на фоне чего беспокоили кратковременные приступы 1 раз в 2 мес. В 2022 г. переболела новой коронавирусной инфекцией COVID-19 средней тяжести. Со 2-й недели болезни возник пароксизм ФП, а в последующем рецидивы стали беспокоить 1 раз в неделю и часто требовали кардиоверсии. Очередное заражение произошло около 5 мес. назад, когда развился эпизод нарушения ритма, персистирующий на момент обращения, несмотря на две предшествующие попытки электроимпульсной терапии. Учитывая плохую переносимость приступов (гипотония, слабость, головокружение, страх), планировалось провести радиочастотную абляцию (РЧА). При обследовании выявлена патологическая экссудация в полость перикарда (около 400 мл), максимальная сепарация листков перикарда по данным ЭхоКГ составила 19 мм, обнаружены множественные фибриновые наложения без признаков

тампонады или констрикции (рис. 5, см. 3-ю стр. обложки). При этом расширение объема левого предсердия достигало 62 мл (поперечный размер 42 мм), остальные камеры сердца не расширены, установлена недостаточность митрального, трикуспидального клапанов 2-й степени, аортального клапана 1-й степени, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) составила 50%. По данным МРТ сердца признаков воспаления или очагового повреждения миокарда не выявлено, регистрировался циркулярный выпот. В анализах крови наблюдался умеренный нейтрофилез. СОЭ, СРБ, Т4, ТТГ, креатинин, АЛТ, мочевая кислота были в норме, калий — 3,5 ммоль/л, NT-proBNP — 130 нг/дл. Клинически отеков нет, одышка умеренная. Начата терапия ибупрофеном 600 мг 3 раза в сутки 2 нед., колхицином 500 мг/сут, верошпиромом 50 мг/сут в дополнение к подобранным ранее препаратам (аторвастатин 20 мг/сут, лозартан 25 мг/сут, амиодарон 200 мг/сут, конкор 2,5 мг/сут). Через 3 нед. консервативной терапии пациентка отметила восстановление синусового ритма, что подтвердилось данными ХМЭКГ (сохранились 3 пароксизма ФП от 4 до 60 комплексов и 1980 одиночных НЖЭС). Через 2 мес. при контрольной ЭхоКГ определялись уменьшение сепарации листков перикарда до 4 мм, нормализация фракции выброса левого желудочка до 58%, сокращение размеров левого предсердия до 37 мм. Отмечено снижение NT-proBNP до 80 нг/дл. Через 6 мес. приема колхицина синусовый ритм контролировался на фоне прежней терапии, ощущаемых пароксизмов пациентка не отмечала, что подтверждено результатами ХМЭКГ. По данным ЭхоКГ выпота в полость перикарда не зарегистрировано, отмечалось утолщение листков до 4 мм и гиперэхогенность перикарда по периметру, особенно в области крыши предсердий (рис. 6, см. 3-ю стр. обложки), в связи с чем рекомендовано продолжить прием препарата. Пациентка отмечает удовлетворительное качество жизни и переносимость физических нагрузок, поэтому решила отложить вопрос об РЧА.

Случай 4

Пациентка Д., 58 лет, в марте 2020 г. была иммунизирована векторной вакциной от SARS-CoV-2. На 1-е сутки после введения первой дозы отметила выраженную тахикардию до 100 ударов в минуту, на 2-е сутки впервые в жизни возник пароксизм фибрилляции предсердий, купировавшийся самопроизвольно через 8 ч (по данным ЭКГ). Из других симптомов коронавирусной инфекции отмечались лихорадка до 38 °С, озноб, общее недомогание, слабость, гипотония (90/55 мм рт. ст.) и дискомфорт в области сердца. В период общевоспалительных симптомов врачом назначался ибупрофен до 1200 мг в сутки в течение 3 нед. ЭхоКГ демонстрировала утолщение перикарда, повышение его эхогенности вокруг предсердий, особенно в области предсердно-желудочковой борозды, что является косвенными признаками отека перикарда и следовой экссудации. При проведении контрольного исследования через 2 мес. появилось снижение продольной деформации базальных отделов левого желудочка

(рис. 7, см. 3-ю стр. обложки) при отсутствии признаков перикардита. В течение последующих 3 лет наблюдения аритмия не рецидивировала, в том числе и на фоне повторных ОРВИ.

Обсуждение

Описанные случаи продемонстрировали, что патогенетической терапией нарушений ритма сердца, ассоциированных с инфекцией SARS-CoV-2, может быть применение противовоспалительных препаратов. Актуальность изучения новых методов борьбы с последствиями COVID-19 обусловлена тем, что при использовании традиционных современных средств распространенность стойких осложнений остается высокой. В начале 2020 г. нами было отмечено повышение встречаемости патологических комплексов и ритмов в раннем постинфекционном периоде, при этом наблюдалась связь находок с наличием ЭхоКГ-признаков воспаления сердца [4].

К настоящему моменту в связи с инфекцией SARS-CoV-2 описан весь возможный спектр приобретенных нарушений ритма и проводимости. Накопилось большое количество публикаций, опирающихся как на случайные находки при рутинной ЭКГ, так и на спланированные исследования, анализирующие опросники амбулаторных пациентов в острой фазе или стадии постковида, и данные мониторингирования в специальных группах (спортсмены, пациенты ОПИТ или наблюдавшиеся с НРС до пандемии), которые продемонстрировали различные показатели встречаемости НРС. Принято считать, что в среднем 10–20% пациентов, перенесших COVID-19, страдают от аритмии [5]. В одной из наиболее крупных работ с участием 4526 пациентов из 12 стран, госпитализированных с COVID-19, сердечные аритмии в острой стадии были зафиксированы (по данным ЭКГ) в 18,27% случаев [6]. При этом в 81,8% случаев регистрировались наджелудочковые, в 20,7% желудочковые НРС, которые в 79% сопровождались ускоренным ритмом. Значительно более высокие показатели были обнаружены по данным углубленного обследования в раннем реабилитационном периоде [7]. Хотя исследуемая группа состояла из спортсменов ($n = 90$, средний возраст 24 года), перенесших COVID-19 в легкой форме, во время ХМЭКГ и кардио-пульмонального теста изолированная желудочковая экстрасистолия была зарегистрирована у 53,3% людей, наджелудочковая — у 52,5%. Данные ЭКГ покоя и спирометрия были без патологии, а при ЭхоКГ выявился только небольшой выпот в перикард у 3 пациентов, у которых в дальнейшем подтвердился миокардит.

Ретроспективный анализ электронных медицинских карт Управления здравоохранения ветеранов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, показал, что в ФП в отдаленном периоде (через 6 мес.) после инфекции была чаще в 1,7 раза по сравнению с теми, кто не переболел [8]. Что касается поствакцинальных аритмий, то в британском исследовании с участием более 38 млн иммунизированных от SARS-CoV-2 обращаемость с НРС составляла около 0,2–1,0% [9]. При активном наблюдении пациентов с имплантируемыми внутрисердечными

устройствами частота возникновения суправентрикулярных тахикардий и желудочковых аритмий в поствакцинальном периоде увеличивалась на 73% [10].

Патогенез развития НРС, ассоциированных с COVID-19, является многофакторным, и в клинической практике дифференцировать преобладающие механизмы практически невозможно из-за их сочетания. Принципиальным, вероятно, является выделение факторов первого повреждения, связанного с кардиотропностью вируса, особенностями врожденного иммунного ответа, а также событиями повторных заражений, где инфекционный агент скорее является триггером для запуска аутоиммунной реакции. Также условно подразделяются механизмы острой фазы и поствоспалительной кардиопатии. Мы предполагаем, что прямое вирусное повреждение сердца, описанное для SARS-CoV-2 [3–6], играет важную роль только при первом контакте, когда при повреждении клеток той или иной структуры сердца формируется очаг-мишень для «ошибочного» иммунного ответа, что определяет сценарий дальнейшего клинического течения: миокардит, перикардит, эндокардит или субклиническое течение. В последующем достаточно появления любого фактора инфекционной и неинфекционной природы, чтобы запустить патологический паттерн, несмотря на отсутствие системных признаков воспаления. В этом, вероятно, заключено основное коварство коронавируса, когда пациенты, чувствуя себя практически здоровыми, не имея респираторных проявлений, а только редкие перебои в работе сердца или дискомфорт в груди, продолжают выполнять физические нагрузки, заниматься спортом и долгое время не принимают терапевтических мер. Пациенты с COVID-19 демонстрируют заметное увеличение количества и реактивности аутоантител (в том числе к миокарду) по сравнению с неинфицированными людьми [11, 12]. В основе повреждения структур сердца лежат такие механизмы, как окислительный стресс, вызванный гипоксемией, микрососудистая дисфункция, а также высокая плотность рецепторов АПФ 2 в миокарде, через связывание с которыми коронавирус проникает внутрь клеток.

Остальные повреждающие механизмы, приводящие к аритмии, являются не столь специфичными для COVID-19 и описаны при различных других ОРВИ: тромбоз микрососудов, перегрузка давлением или жидкостью (рис. 8). Воздействие цитокинов и активных форм кислорода провоцирует дисфункцию кальциевых каналов, что может вызывать повышенный или патологический автоматизм [13]. Известно, что некоторые цитокины могут оказывать прямое аритмогенное действие, например фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и ИЛ-6 [14]. Электрофизиологические изменения (в основном, каналопатии) могут возникать уже в течение нескольких часов после воздействия цитокинов [14]. В более поздние сроки (через недели или месяцы) данные цитокины, а также трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), факторы роста тромбоцитов (ФРТ), ИЛ-10, ИЛ-4 вызывают структурное ремоделирование путем активации миобластами синтеза белков внеклеточного матрикса, запуская развитие фиброза [15]. С перегрузкой кальцием связаны также бета-адренергическая стимуляция, тахикардия, ишемия [1]. Исследования с провокацией стерильного перикардита показали, что медиаторы воспаления изменяют целостность коннексона, а через это — щелевой переход и электропроводность [16]. Под воздействием цитокинов, АФК, матриксных металлопротеиназ и факторов роста происходит изменение внеклеточной гомогенности, соответственно, возникает неоднородность скорости проведения и рефрактерных периодов в ткани сердца и формирование предпосылок для повторного входа [1, 17]. Поддержание «повреждающего» уровня описанных факторов происходит как через аутовоспаление, так и через повторные перенесенные ОРВИ.

В качестве модели острых и хронических процессов, обусловленных аутовоспалительными и аутоиммунными механизмами, можно привести ревматоидный артрит (РА). Публикации о нарушениях ритма сердца при РА демонстрируют четкую закономерность нарастания числа желудочковых аритмий высоких градаций при увеличении активности заболевания [18]. Среди факторов, ассоциирующихся с желудочковой экстрасистолей, кроме высокой активности и серопозитивности перечислены серозит, поражение эндокарда, клапанов сердца и перегрузка объемом левого желудочка [19], а снижение эктопической активности отмечается при терапии системного заболевания противовоспалительными препаратами. В подтверждение большей роли не прямого вирусного повреждения, а опосредованного воздействия через активацию иммунитета можно привести одну из работ, где по данным эндомиокардиальной биопсии пациентов с поствоспалительной желудочковой эктопией присутствие вирусных геномов не коррелировало с возникновением злокачественных аритмий [20].

В качестве модели острых и хронических процессов, обусловленных аутовоспалительными и аутоиммунными механизмами, можно привести ревматоидный артрит (РА). Публикации о нарушениях ритма сердца при РА демонстрируют четкую закономерность нарастания числа желудочковых аритмий высоких градаций при увеличении активности заболевания [18]. Среди факторов, ассоциирующихся с желудочковой экстрасистолей, кроме высокой активности и серопозитивности перечислены серозит, поражение эндокарда, клапанов сердца и перегрузка объемом левого желудочка [19], а снижение эктопической активности отмечается при терапии системного заболевания противовоспалительными препаратами. В подтверждение большей роли не прямого вирусного повреждения, а опосредованного воздействия через активацию иммунитета можно привести одну из работ, где по данным эндомиокардиальной биопсии пациентов с поствоспалительной желудочковой эктопией присутствие вирусных геномов не коррелировало с возникновением злокачественных аритмий [20].

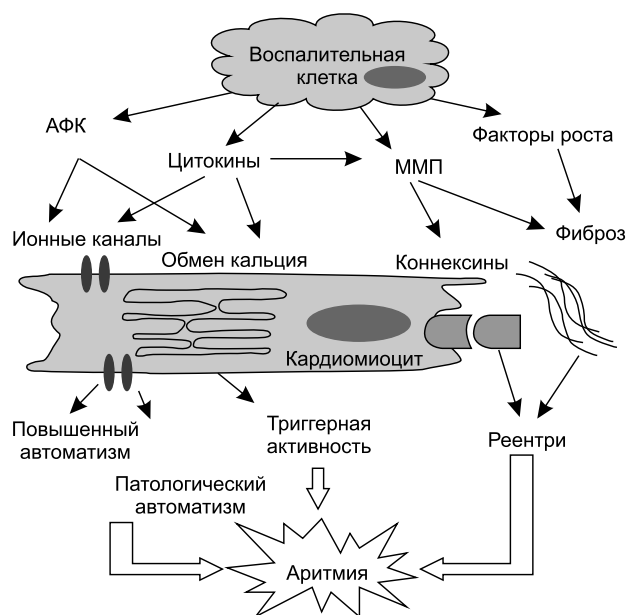


Рис. 8. Схематическая иллюстрация путей, по которым воспаление может способствовать развитию аритмии

Fig. 8. Schematic illustration of the pathways by which inflammation may contribute to the development of arrhythmia

В совокупности структурные и функциональные изменения сердца, вызванные вирусным и асептическим воспалением, затрагивают все механизмы инициации и поддержания аритмии. В работах с аутопсией миокарда в случаях COVID-19 часто описываются изменение формы клеток, гипертрофия, воспалительная инфильтрация и умеренный фиброз [21]. Сегодня связь между фиброзом и повышенным риском аритмий не вызывает сомнений [22]. К сожалению, возможности ультразвука и даже МРТ не позволяют достоверно выявлять воспаление структур сердца, если оно имеет небольшой объем поражения, протекает без нарушения функции или купируется без формирования фиброза.

Анализируя механизмы развития аритмии у пациентки с желудочковой экстрасистолой, где МРТ не подтвердило организованного очага фиброза, достаточного, чтобы соответствовать чувствительности метода, однако при ЭхоКГ были отмечены гиперэхогенность субэндокардиального участка и некоторое снижение деформации в соответствующем сегменте, можно предположить следующий сценарий. Произошло воспаление/субэндокардиальное повреждение миокарда преимущественно в проксимальном сегменте передней части межжелудочковой перегородки, возможно, с вовлечением медиальной папиллярной мышцы, о чем свидетельствовало регистрируемое в острый период повышение митральной недостаточности до 2-й степени с нормализацией до 1-й степени в поствоспалительный период, но с сохранением очаговой гиперэхогенности миокарда и хорд. Возможность вирусного эндокардита при COVID-19 мы описывали на примере 6 случаев начала пандемии [23, 24]. Создавшиеся условия (гибель кардиомиоцитов и миокардиальный стресс) спровоцировали 2 очага патологического автоматизма, которые в первый раз купировались вместе с выздоровлением от вируса. Последующие эпизоды заражений являлись триггером для системной цитокиновой и аутоиммунной реакции, которая, в свою очередь, воздействовала на этот очаг, как на мишень, подобно широко описанному в ревматологии преимущественному поражению одного и того же сустава или органа при обострении системного воспалительного заболевания. Доминирующим местным механизмом, вероятно, являлся отек, провоцируемый провоспалительными факторами (системными или макрофагальными), так как уже на 2-е сутки применения стероидов или колхицина нарушения ритма купировались.

В случаях с предсердной экстрасистолой и фибрилляцией предсердий кроме гуморальной цитокиновой агрессии перикардит, вероятно, явился основным источником воспалительной реакции. В первом случае типичная клиника и ультразвуковые находки, соответствующие перенесенному воспалению оболочки сердца, купирование после введения ингибитора ИЛ-6 и стероидов, отсутствие эффекта от приема бета-блокаторов подтверждают воспалительный механизм аритмии.

Развитие резкого прогрессирования нарушений ритма сердца у третьей пациентки, по-видимому, также было связано с преимущественным поражением перикарда.

Индукция перикардита, в частности, является способом изучения послеоперационной ФП/ТП в экспериментах на животных [25]. При этом в ответ на стерильный перикардит регистрируются пролиферация и активация эпикардиальных фибробластов в предсердиях с потерей эпикардиальных миоцитов и измененным распределением коннексинов.

Случай четвертой пациентки доказывает роль системного воспаления в развитии ФП. В исследованиях, изучающих причины послеоперационных НРС, ярко продемонстрировано, что чаще всего ФП возникает на пике повышения СРБ, что касается как операций на сердце, так и некардиохирургических операций с пиком на 2-е сутки [9]. Это соответствует периодике воспаления по «классическому пути» с активацией системы комплемента и высвобождением провоспалительных цитокинов [26, 27].

Данный случай вошел в число многих эпизодов «легких» побочных эффектов от прививок, которые не отмечались в больших исследованиях. В многомиллионных выборках начала пандемии постулировалась ничтожно малая распространенность миокардита и перикардита, что современные авторы связывают с тем, что учитывались только тяжелые случаи, требовавшие обращения в клинику. Однако работы, где влияние иммунизации на миокард не только пассивно наблюдалось, а активно искалось, и фиксировались в том числе субклинические изменения, выявляли в тысячи раз большую встречаемость признаков повреждения клеток сердца. Ученые из университетской клиники Базеля измеряли сердечный тропонин в крови сотрудников через 3 дня после ревакцинации и обнаружили признаки легкого преходящего повреждения клеток миокарда у 22 из 777 участников, что составляет 2,8% вместо 0,0035%, показанных в отчетах фармкомпаний о распространенности миокардита в таких случаях [28]. Пациенты с повышением тропонина имели мягкие и неспецифические симптомы, такие как усталость, одышка, давящая загрудинная боль. Авторы отметили, что при МРТ очага поражения миокарда обнаружить не удалось, так как он становится визуализируемым только при в 3–5 раз большем объеме повреждения. Собственное исследование 2021 г. позволило предположить воспаление перикарда на 4-е сутки после введения 1-го или 2-го бустера отечественных вакцин у сотрудников, в 8% из которых при активном расспросе и ЭхоКГ выявлялись критерии перикардита [29].

Несмотря на то что среди множества публикаций последних лет о поражении сердца при вакцинации в большинстве активных наблюдений описывались небольшие и преходящие изменения, данные события не следует игнорировать. С одной стороны, даже небольшого повреждения может быть достаточно для развития клинически значимого события, как в описанном случае №4. С другой стороны, согласно современным знаниям, сердечные структуры не могут регенерировать или регенерируют в минимальной степени. Поэтому ревакцинации у лиц, соматически тяжело перенесших первую дозу, что часто встречалось в начале пандемии, а также малосимптом-

ные на сегодня заражения COVID-19 или недифференцированные ОРВИ, приводя сами по себе к легким повреждениям, могут иметь накопительный эффект. С течением времени это приведет к более разрушительным последствиям для сердца, что с большой вероятностью будет проявляться именно нарушениями ритма. И если причины повреждения сердца находятся в плоскости иммунной реактивности, то неважно, насколько агрессивны будут новые штаммы коронавируса, так как для сенсибилизации достаточно небольшого количества частиц.

Врачи, работавшие с пациентами с острой и подострой стадиями инфекции SARS-CoV-2, часто регистрировали нарушения ритма сердца, которые купировались к моменту выписки без применения антиаритмических средств, но только при терапии системного воспаления, основу которого составляли ГК и генно-инженерные препараты. Однако основные механизмы сердечных аритмий во время и после COVID-19 до сих пор не определены [16]. Терапия *ex juvantibus*, особенно присущая ревматологической и аритмологической практике, требует более подробного изучения не только воспалительных механизмов НРС, но и свойств противовоспалительных средств. Учитывая то, что наша работа является пионерской в области изучения противовоспалительных препаратов у пациентов с постковидными НРС, мы можем привести в пример исследования из смежных областей.

Роль глюкокортикоидов для профилактики или купирования желудочковых нарушений ритма сердца при миокардите в крупных проспективных рандомизированных исследованиях не изучалась [1]. Метаанализ показал, что профилактическое применение кортикостероидов перед операцией на сердце снижает риск послеоперационной ФП с 35,1 до 25,1% ($p < 0,01$) [30]. Но исследования, касающиеся других форм ФП, демонстрируют проаритмический эффект ГК [1, 31]. Также следует учитывать, что при миокардите использование ГКС не влияет на выживаемость позитивно, только если мы не имеем дело с гигантоклеточным или эозинофильным миокардитом [32]. В отношении послеоперационной ФП показано, что кортикостероиды снижают частоту ее возникновения за счет ингибирования высвобождения цитокинов (ФНО- α и ИЛ-6) [1, 17]. Однако известные побочные эффекты, а также способность увеличивать отток калия, удлинять интервал QT и иммуносупрессия при использовании их на фоне инфекционных процессов не позволяют применять препараты на регулярной основе.

Другую картину демонстрирует колхицин, который переживает сегодня второе рождение. Его длительное применение даже у пациентов высокого риска не только имеет высокий профиль безопасности, но и дает клиническое преимущество направленного подавления воспаления в плане ингибирования прогрессирования атеросклероза. В исследовании LoDoCo2 (исследование низкой дозы колхицина, 2020 г, $n = 5522$) прием колхицина в течение около 29 мес. снижал риск сердечно-сосудистых событий на 31% у пациентов со стабильной коронарной болезнью [33], вероятно, за счет профилактических свойств относительно хронического воспаления. В ис-

следовании COLCOT, где колхицин назначался пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, при медиане наблюдения 22,6 мес. наблюдалось более значительное снижение частоты первичной конечной точки в случае, если препарат был начат не позже 3-го дня после коронарного события, по сравнению с группами «4–7» и «> 8» дней, что характеризует его влияние на острый процесс [34]. Колхицин является хорошо изученным препаратом для лечения и профилактики перикардита в кардиологии, а в ревматологии — для терапии широкого спектра заболеваний с преобладанием в патогенезе аутовоспалительного механизма, таких как семейная средиземноморская лихорадка или обострение подагры, а также используется при целом ряде синдромов активации макрофагов, к которым относится и COVID-19 [35]. Несмотря на опасения, при последнем заболевании терапия колхицином показала достаточную степень безопасности, а также эффективность в отношении снижения госпитализации и смертности в группе амбулаторных пациентов, что многие авторы интерпретируют воздействием препарата не на вирус, а на профилактику аутоагрессии [35]. Его противовоспалительный эффект связан преимущественно с угнетением полимеризации инфламмасом NLRP3-мультимерных белковых комплексов, состоящих из микротрубочек, которые расщепляют каспазу-1, ИЛ-1 β и ИЛ-18 до их активных форм. Нарушение регуляции передачи сигналов воспаления NLRP3 играет основную роль при таких разнообразных хронических состояниях, характеризующихся нейтрофильной воспалительной реакцией, как кистозный фиброз, ревматоидный артрит, полисерозит, сепсис, «цитокиновый шторм». Нейтрофилы составляют основную часть циркулирующих иммунных клеток и быстро рекрутируются в очаги инфекции и воспаления. Инфламмазома нейтрофилов или самих тканей индуцируется широким спектром веществ, включая различные бактериальные, вирусные и грибковые патогены или их токсины, экзогенные и эндогенные соединения, такие как АТФ, диоксид кремния, кристаллы холестерина и квасцы [36]. Принято считать, что все эти лиганды не связывают NLRP3 напрямую, но запускают стереотипный клеточный путь, который впоследствии активирует NLRP3, в том числе через отток калия, продукцию активных форм кислорода и мобилизацию кальция. Колхицин же ослабляет активацию гранулоцитов, адгезию клеток эндотелия и их миграцию в поврежденные ткани. Кроме того, микротрубочки играют важную роль в цитоскелетных и транспортных процессах внутри клетки, регулируют локализацию и взаимодействие адrenoцепторов и аденилатциклазы, модуляции фосфорилирования кальциевых каналов и, как следствие, — ответ предсердий на вегетативную стимуляцию. Соответственно, колхицин уменьшает реакцию на симпатическую активность при воспалительных процессах, что может снизить риск эктопии, вызванной перегрузкой кальцием [37]. Данные о желудочковых аритмиях в изученных нами исследованиях колхицина не представлены. Но существует целый пласт работ по изучению эффективности последнего в профилактике ФП после операции на сердце [1]. На-

пример, при приеме препарата за 3 дня до и в течение месяца после кардиохирургии у пациентов с исходно синусовым ритмом частота развития фибрилляции предсердий составила 12%, а в группе приема плацебо — 22% [38]. В более позднем исследовании с двойным слепым плацебо-контролируемым дизайном ($n = 360$) послеоперационная ФП возникла в группе колхицина в 33,9% случаев, в группе плацебо — в 41,7% и было показано, что у пациентов, переносивших препарат, профилактическая эффективность достигла достоверности и сопровождалась сокращением койко-дня и реабилитационного периода [37]. Коллеги из Бакулевского центра рандомизировано назначали колхицин за сутки до операции на открытом сердце и в течение 5 сут после и даже при таком кратковременном приеме получили достоверное снижение частоты послеоперационной ФП в группе лечения (18,6% из 240 человек) против 30,7% в группе контроля (ОШ 0,515; 95% ДИ 0,281–0,943; $p = 0,029$). При этом в положительную сторону отличалась также частота перикардального выпота на 1-е сутки и плеврального выпота на 5-е сутки [39]. Поэтому колхицин является хорошим кандидатом для случаев воспаления, подобных нашим, вызванных внешними факторами и имеющих признаки преобладания аутовоспалительного компонента.

Терапевтические свойства НПВП основаны на ингибировании фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и превращения арахидоновой кислоты в простагландины, тромбоксан и простаглицлины. Также стоит прокомментировать неоднородный эффект НПВП в описанных случаях. Как известно, при миокардите они не рекомендованы к использованию [32], а при перикардите являются терапией первой линии [40]. Проспективные исследования, описанные в обзоре, не продемонстрировали преимуществ применения НПВП при нарушениях ритма сердца. Напротив, в целом ряде работ с применением ингибиторов ЦОГ2 было отмечено повышение риска предсердных и желудочковых аритмий [1, 41]. Прием НПВП был связан с увеличением абсолютного риска хронической ФП на 44% в одном исследовании [31] и относительного риска ФП на 40–70% в другом [37]. При этом не стоит забывать также о данных об увеличении сердечно-сосудистого риска, связанного с ишемическими событиями и тромбозом, а также риска почечной недостаточности при приеме НПВП [43].

Неравноценность противовоспалительных препаратов для работы с пациентами, подобными нашим, демонстрируют также данные по применению гидроксихлорохина, который кроме часто регистрируемого проаритмического эффекта [44] для достижения начальных результатов в плане снижения иммунного воспаления требует приема не менее месяца.

Заключение

В дополнение к тому, что сегодня число людей, заразившихся SARS-CoV-2, опять нарастает, увеличивается и число пациентов, страдающих от симптомов пост-COVID-19. Сердечные аритмии являются одними из наиболее значимых проявлений этого состояния

и приводят к драматическому снижению качества жизни не только пациентов с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и ранее здоровых людей. Спектр НРС у пациентов, перенесших COVID-19, широк и разнообразен, вероятно, из-за различных патологических механизмов, которые требуют дальнейшего междисциплинарного изучения. Воспаление следует принимать во внимание как фактор, участвующий в развитии нарушений ритма сердца, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией. Антиаритмический эффект противовоспалительных препаратов практически не был исследован и сегодня вызывает повышенный интерес. В зависимости от основного очага воспаления, лежащего в основе субстрата аритмии, будь то миокард, перикард или эндокард, а также стадии воспалительного процесса и фенотипа воспалительной реакции, вероятно, будет уместным пробовать различные схемы, что требует дополнительных исследований. Серия случаев из практики врачей, эмпирически пришедших к лечению нарушений ритма противовоспалительными препаратами, подкрепляется данными публикаций физиологов и клиницистов. Это демонстрирует патогенетически оправданные варианты для лечения подобных преходящих аритмий, особенно в случаях невозможности либо нежелания назначать амиодарон, или неэффективности традиционных антиаритмиков, или потери эффективности подобранной схемы при очередном заражении. Что касается хирургических методов терапии, то непостоянный характер аритмии, возникновение на фоне зафиксированного отека миокарда, а также второго очага эктопии у второй пациентки говорят в пользу того, что на сегодня целесообразнее воздержаться от интервенционного лечения. Манифестация нарушений ритма сердца при активном воспалительном синдроме, вероятный субэпикардальный очаг у первого пациента заставляют сомневаться в безопасности электрофизиологических методов. У третьей пациентки противовоспалительная терапия позволила оптимизировать гемодинамику и отсрочить проведение инвазивной процедуры. Возможно, у некоторых больных применение противовоспалительных препаратов «по требованию» на данном этапе нестойких изменений и сохраняющихся эпидемиологических рисков выглядит наиболее приемлемым.

Воспалительные клетки продуцируют медиаторы: матриксные металлопротеиназы (ММП), факторы роста, цитокины и активные формы кислорода (АФК), которые, в свою очередь, индуцируют изменения в ионных каналах, переносе кальция и коннектинах кардиомиоцитов, а также продукция фиброза миокардиальными фибробластами. Эти изменения могут увеличивать аномальный автоматизм, триггерную активность кардиомиоцитов, а также способствовать повторному входу, провоцируя аритмии (адаптировано из M. Granier и соавт. [1])

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Granier M., Massin F., Pasquié J.L. Pro- and anti-arrhythmic effects of anti-inflammatory drugs. Antinflamm Antiallergy Agents. *Med. Chem.* 2013;12(1):83–93. DOI: 10.2174/1871523011312010010
2. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol. Rev.* 2011;91(1):265–325. DOI: 10.1152/physrev.00031.2009
3. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y., Cooper L.T. Jr., Chahal C.A.A. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1463–1471. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001
4. Сукмарова З., Мартыненко Т., Брыкля Е., Федорова Е. Перикардит как новый высокоспецифичный симптом SARS-CoV-2: исследование случай-контроль. Материалы конгресса «Радиология 2021». [Sukmarova Z., Martynenko T., Bryklya E., Fedorova E. Pericarditis as a new highly specific symptom of SARS-CoV-2: a case-control study. Materials of the Congress “Radiology 2021” (In Russian)].
5. Zhan Y., Yue H., Liang W., Wu Z. Effects of COVID-19 on arrhythmia. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2022;9(9):292. DOI: 10.3390/jcdd9090292
6. Coromilas E.J., Kochav S., Goldenthal I., Biviano A., Garan H., Goldbarg S., Kim J.H., Yeo I., Tracy C., Ayanian S. et al. Worldwide survey of COVID-19 Associated Arrhythmias. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2021;14:e009458. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.009458
7. Cavigli L., Frascaro F., Turchini F., Mochi N., Sarto P., Bianchi S., Parri A., Carraro N., Valente S., Focardi M. et al. A prospective study on the consequences of SARS-CoV-2 infection on the heart of young adult competitive athletes: Implications for a safe return-to-play. *Int. J. Cardiol.* 2021;336:130–136. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.05.042
8. Muskantow D.R., Turagam M.K., Sartori S. et al. Atrial fibrillation in patients hospitalized with COVID-19: incidence, predictors, outcomes, and comparison to influenza. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2021;7(9):1120–1130. DOI: 10.1016/j.jacep.2021.02.009
9. Patone M., Mei X.W., Handunnetthi L., Dixon S., Zaccardi F., Shankar-Hari M., Watkinson P., Khunti K., Harnden A., Coupland C.A.C. et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.* 2022;28:410–422. DOI: 10.1038/s41591-021-01630-0
10. Sangpornasuk N., Rungpradubwong V., Tokavanich N., Srisomwong S., Ananwatanasakul T., Teerawongsakul P., Kerr S.J., Suwanwalaikorn M., Jongnarangsin K., Chokesuwattanaskul R. Arrhythmias after SARS-CoV-2 Vaccination in Patients with a Cardiac Implantable Electronic Device: A Multicenter Study. *Biomedicines.* 2022;10:2838. DOI: 10.3390/biomedicines10112838
11. Wang E.Y., Mao T., Klein J., Dai Y., Huck J.D., Jaycox J.R., Liu F., Zhou T., Israelow B., Wong P. et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature.* 2021;595:283–288. DOI: 10.1038/s41586-021-03631-y
12. Blagova O., Varionchik N., Zaidenov V., Savina P., Sarkisova N. Anti-heart antibodies levels and their correlation with clinical symptoms and outcomes in patients with confirmed or suspected diagnosis COVID-19. *Eur. J. Immunol.* 2021;51:893–902. DOI: 10.1002/eji.202048930
13. Friedrichs K., Klinker A., Baldus S. Inflammatory pathways underlying atrial fibrillation. *Trends Mol. Med.* 2011;17(10):556–63. DOI: 10.1016/j.molmed.2011.05.007
14. Lazzerini P.E., Capecchi P.L., Laghi-Pasini F. Systemic inflammation and arrhythmic risk: Lessons from rheumatoid arthritis. *Eur. Heart J.* 2017;38:1717–1727. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw208
15. Korompoki E., Gavriatopoulou M., Hicklen R.S., Ntanasis-Stathopoulos I., Kastritis E., Fotiou D., Stamatiopoulos K., Terpos E., Kotanidou A., Hagberg C.A. et al. Epidemiology and organ specific sequelae of post-acute COVID19: A narrative review. *J. Infect.* 2021;83:1–16. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.05.004
16. Ryu K., Li L., Khrestian C.M., Matsumoto N., Sahadevan J., Ruehr M.L., Van Wagoner D.R., Efimov I.R., Waldo A.L. Effects of sterile pericarditis on connexins 40 and 43 in the atria: correlation with abnormal conduction and atrial arrhythmias. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007;293(2):H1231–41. DOI: 10.1152/ajpheart.00607.2006
17. Maesen B., Nijs J., Maessen J., Allessie M., Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace.* 2012;14(2):159–74. DOI: 10.1093/europace/eur208
18. Махнырь Е.Ф., Голоухова Л.М., Головки Е.В. Нарушения ритма сердца у больных ревматоидным артритом как проявление ревматоидной болезни сердца. *Вестник РГМУ.* 2009;7:45–8. [Makhnir EF, Goloukhova LM, Golovko EV. Violations of a rhythm of heart at patients with rheumatoid arthritis as display of a rheumatoid heart trouble. *Bulletin of the Russian state medical university.* 2009;7:45–8. (In Russian)].
19. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Герасимов А.Н., Волков А.В., Насонов Е.Л. Безболевая ишемия миокарда и нарушения ритма сердца у женщин с ревматоидным артритом. *Клиницист.* 2013;7(3–4):31–39. [Novikova D.S., Popkova T.V., Gerasimov A.N., Volkov A.V., Nasonov E.I. Silent myocardial ischemia and cardiac rhythm disturbances in women with rheumatoid arthritis. *The Clinician.* 2013;7(3–4):31–39. (In Russian)]. DOI: 10.17650/1818-8338-2013-3-4-31-39
20. Peretto G., Sala S., Rizzo S., Palmisano A., Esposito A., De Cobelli F., Campochiaro C., De Luca G., Foppoli L., Dagna L., Thiene G., Basso C., Della Bella P. Ventricular Arrhythmias in Myocarditis: Characterization and Relationships With Myocardial Inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75(9):1046–1057. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.01.036
21. Tian S., Xiong Y., Liu H., Niu L., Guo J., Liao M., Xiao S.Y. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod. Pathol.* 2020;33(6):1007–14. DOI: 10.1038/s41379-020-0536-x
22. Disertori M., Rigoni M., Pace N., Casolo G., Mase M., Gonzini L., Lucci D., Nollo G., Ravelli F. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2016;9:1046–1055. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.01.033
23. Сукмарова З.Н., Саидова М.А., Овчинников Ю.В. Экссудативный перикардит в патогенезе нарушений ритма сердца при COVID-19: серия клинических случаев. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(2):3021. [Sukmarova Z.N., Saidova M.A., Ovchinnikov Yu.V. Exudative pericarditis in the pathogenesis of cardiac arrhythmias in COVID-19: a series of clinical cases. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2022;21(2):3021. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3021
24. Сукмарова З.Н., Овчинников Ю.В., Ларина О.М., Лепендин С.О., Афонина О.В., Громов А.И. Отрыв хорд митрального клапана у высокотренированных мужчин в ранние сроки после COVID-19. Серия клинических случаев. *Спортивная медицина: наука и практика.* 2022;12(1):77–85. [Sukmarova Z.N., Ovchinnikov Yu.V., Larina O.M., Lependin S.O., Afonina O.V., Gromov A.I. Mitral valve chordae avulsion in highly trained men early after COVID-19. A clinical cases series. *Sports medicine: science and practice.* 2022;12(1):77–85. (In Russian)]. DOI: 10.47529/2223-2524.2022.1.2
25. Pagé P.L., Plumb V.J., Okumura K., Waldo A.L. A new animal model of atrial flutter. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986;8(4):872–9. DOI: 10.1016/s0735-1097(86)80429-6.11.
26. Bruins P., te Velthuis H., Yazdanbakhsh A.P., Jansen P.G., van Hardevelt F.W., de Beaumont E.M., Wildevuur C.R., Eijssman L., Trouwborst A., Hack C.E. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation.* 1997;96(10):3542–8. DOI: 10.1161/01.cir.96.10.3542
27. Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C., Houghtaling P.L., Rautaharju P., Kronmal R.A., Tracy R.P., Van Wagoner D.R., Psaty B.M., Lauer M.S., Chung M.K. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;108(24):3006–10. DOI: 10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4F
28. Myocardial Inflammation/Myocarditis After COVID-19 mRNA Booster Vaccination. C. Mueller. Oral presentation. URL: <https://esc365.escardio.org/presentation/25541412>.
29. Сукмарова З.Н., Овчинников Ю.В., Гудима Г.О., Ибрагимова Ф.М., Афонина О.В., Мачкалян К.Э. Усиление эхо-сигнала от перикарда у реципиентов вакцин против SARS-CoV-2. *Инфекционные болезни.* 2021;19(4):43–50. [Sukmarova Z.N., Ovchinnikov Yu.V., Gudima G.O., Ibragimova F.M., Afonina O.V., Machkalyan K.E. Increased pericardial echogenicity in recipients of SARS-CoV-2 vaccines. *Infectious diseases.* 2021;19(4):43–50. (In Russian)]. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-4-43-50
30. Ho K.M., Tan J.A. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation.* 2009;119(14):1853–66. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.848218

31. De Caterina R., Ruigómez A., Rodríguez L.A. Long-term use of anti-inflammatory drugs and risk of atrial fibrillation. *Arch. Intern. Med.* 2010;170(16):1450–5. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.305
32. Ammirati E., Frigerio M., Adler E.D., Basso C., Birnie D.H., Brambatti M., Friedrich M.G., Klingel K., Lehtonen J., Moslehi J.J., Pedrotti P., Rimoldi O.E., Schultheiss H.P., Tschöpe C., Cooper L.T. Jr, Camici P.G. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document. *Circ. Heart Fail.* 2020;13(11):e007405. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405
33. Nidorf S.M., Fiolet A.T.L., Mosterd A., Eikelboom J.W., Schut A., Opstal T.S.J., The S.H.K., Xu X.F., Ireland M.A., Lenderink T., Latchem D., Hoogslag P., Jerzewski A., Nierop P., Whelan A., Hendriks R., Swart H., Schaap J., Kuijper A.F.M., van Hesse M.W.J., Saklani P., Tan I., Thompson A.G., Morton A., Judkins C., Bax W.A., Dirksen M., Alings M., Hankey G.J., Budgeon C.A., Tijssen J.G.P., Cornel J.H., Thompson P.L.; LoDoCo2 Trial investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(19):1838–1847. DOI: 10.1056/NEJMoa2021372
34. Bouabdallaoui N., Tardif J.C., Waters D.D., Pinto F.J., Maggioni A.P., Diaz R., Berry C., Koenig W., Lopez-Sendon J., Gamra H., Kiwan G.S., Blondeau L., Orfanos A., Ibrahim R., Grégoire J.C., Dubé M.P., Samuel M., Morel O., Lim P., Bertrand O.F., Kouz S., Guertin M.C., L'Allier P.L., Roubille F. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur. Heart J.* 2020;41(42):4092–4099. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa659
35. Сукмарова З.Н., Симоненко В.Б., Насонов Е.Л. Терапия перикардита колхицином, антагонистами интерлейкина-1, иммуносупрессантами. *Клиническая медицина.* 2023;101(1):6–17. [Sukmarova Z.N., Simonenko V.B., Nasonov E.L. Treatment of pericarditis with colchicine, interleukin-1 antagonists, immunosuppressants. *Clinical medicine.* 2023;101(1):6–17. (In Russian)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-1-6-17
36. Bakele M., Joos M., Burdi S., Allgaier N., Pöschel S., Fehrenbacher B., Schaller M., Marcos V., Kümmerle-Deschner J., Rieber N., Borregaard N., Yazdi A., Hector A., Hartl D. Localization and functionality of the inflammasome in neutrophils. *J. Biol. Chem.* 2014;289(8):5320–9. DOI: 10.1074/jbc.M113.505636
37. Imazio M., Brucato A., Ferrazzi P., Pullara A., Adler Y., Barosi A., Caforio A.L., Cemin R., Chirillo F., Comoglio C., Cugola D., Cumetti D., Dyrda O., Ferrua S., Finkelstein Y., Flocco R., Gandino A., Hoit B., Innocente F., Maestroni S., Musumeci F., Oh J., Pergolini A., Polizzi V., Ristic A., Simon C., Spodick D.H., Tarzia V., Trimboli S., Valenti A., Belli R., Gaita F.; COPPS-2 Investigators. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(10):1016–23. DOI: 10.1001/jama.2014.11026
38. Imazio M., Brucato A., Ferrazzi P., Rovere M.E., Gandino A., Cemin R., Ferrua S., Belli R., Maestroni S., Simon C., Zingarelli E., Barosi A., Sansone F., Patrini D., Vitali E., Trincherio R., Spodick D.H., Adler Y. Investigators, C. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy. *Circulation.* 2011;124(21):2290–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026153
39. Shvartz V., Le T., Enginiev S., Sokolskaya M., Ispiryan A., Shvartz E., Nudel D., Araslanova N., Petrosyan A., Donakanyan S., Chernov I., Bockeria L., Golukhova E. Colchicine in Cardiac Surgery: The COCS randomized clinical trial. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2022;9(10):363. DOI: 10.3390/jcdd9100363
40. Сукмарова З.Н., Симоненко В.Б., Насонов Е.Л. Лечение больных перикардитом противовоспалительными средствами. *Клиническая медицина.* 2022;100(11–12):509–519. [Sukmarova Z.N., Simonenko V.B., Nasonov E.L. Treatment of pericarditis with anti-inflammatory drugs. *Clinical medicine.* 2022;100(11–12):509–519. (In Russian)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2022-100-11-12-509-519
41. Zhang J., Ding E.L., Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2006;296(13):1619–32. DOI: 10.1001/jama.296.13.jrv60015
42. Schmidt M., Christiansen C.F., Mehnert F., Rothman K.J., Sørensen H.T. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. *BMJ.* 2011;343:d3450. DOI: 10.1136/bmj.d3450
43. Kearney P.M., Baigent C., Godwin J., Halls H., Emberson J.R., Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006;332(7553):1302–8. DOI: 10.1136/bmj.332.7553.1302
44. Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T., Wilberschied L.A., Kumar J., Tesoriero J., Weinberg P., Kirkwood J., Muse A., DeHovitz J., Blog D.S., Hutton B., Holtgrave D.R., Zucker H.A. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA.* 2020;323(24):2493–2502. DOI: 10.1001/jama.2020.8630

Поступила 09.09.2023 / Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Сукмарова Зульфия Наилевна — канд. мед. наук, научный сотрудник ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»
 Zulfiya N. Sukmarova — Candidate of Medical Sciences, Researcher, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
 Зоткин Евгений Германович — д-р мед. наук, первый заместитель директора ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»
 Evgeny G. Zotkin — Doctor of Medical Sciences, First Deputy Director, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology