

## Особенности электрокардиографических изменений при некоронарогенных синдромах у пациентов с COVID-19

Шляхто Е. В., Пармон Е. В., Бернгардт Э. Р., Жабина Е. С.

Продолжающаяся пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2, побуждает искать пути спасения жизни. Поскольку с этим заболеванием люди встретились впервые, оно активно изучается, и крайне ценно обновление медицинской информации. Цель данного обзора — систематизировать литературные сведения о влиянии SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему, акцентировав внимание на изменениях поверхностной электрокардиограммы в зависимости от клинического течения заболевания, особенностей проводимого лечения и исходов, и возможным выявлением электрокардиографических предикторов развития осложнений, а также внезапной сердечной смерти у пациентов с некоронарогенными синдромами при новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, электрокардиография, сердечно-сосудистая система, предикторы неблагоприятного течения.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Пармон Е. В. — к.м.н., доцент, директор Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-0852-631X, Бернгардт Э. Р.\* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, с.н.с. НИЛ электрокардиологии Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-0734-0791, Жабина Е. С. — н.с. НИЛ электрокардиологии Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-9001-8743.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): edbern@mail.ru

АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2, ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОЛС — острое легочное сердце, ПЖ — правый желудочек, ССС — сердечно-сосудистая система, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — coronavirus disease-19 (новая коронавирусная инфекция 2019), SARS-CoV-2 — severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром), TdP — желудочковая тахикардия типа torsades de pointes, QTc — скорректированный QT интервал, QTd — дисперсия интервала QT.

**Рукопись получена** 13.07.2020

**Рецензия получена** 24.07.2020

**Принята к публикации** 27.07.2020



**Для цитирования:** Шляхто Е. В., Пармон Е. В., Бернгардт Э. Р., Жабина Е. С. Особенности электрокардиографических изменений при некоронарогенных синдромах у пациентов с COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):4019. doi:10.15829/1560-4071-2020-4019

## Features of electrocardiographic changes in non-coronarogenic syndromes in patients with COVID-19

Shlyakhto E. V., Parmon E. V., Bergardt E. R., Zhabina E. S.

The ongoing pandemic caused by virus SARS-CoV-2 encourages the search for ways to save the population. Since people first encountered this disease, it is being actively studied, and updating medical information is extremely valuable. Since people first encountered this disease, it is being actively studied, and updating medical information is extremely valuable. The purpose of this review is to systematize the literature on the effect of SARS-CoV-2 on the cardiovascular system, focusing on changes in the surface electrocardiogram depending on the clinical course of the disease, the characteristics of the treatment and outcomes, and the possible identification of electrocardiographic predictors of complications, as well as sudden cardiac death in patients with non-coronarogenic syndromes with new virus infection (COVID-19).

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, electrocardiography, cardiovascular system, predictors of the adverse course.

**Relationships and Activities:** none.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Parmon E. V. ORCID: 0000-0002-0852-631X, Bergardt E. R.\* ORCID: 0000-0002-0734-0791, Zhabina E. S. ORCID: 0000-0002-9001-8743.

\*Corresponding author: edbern@mail.ru

**Received:** 13.07.2020 **Revision Received:** 24.07.2020 **Accepted:** 27.07.2020

**For citation:** Shlyakhto E. V., Parmon E. V., Bergardt E. R., Zhabina E. S. Features of electrocardiographic changes in non-coronarogenic syndromes in patients with COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):4019. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4019

Всемирная организация здравоохранения объявила 11 марта 2020г о начале пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Актуальные эпидемиологические данные можно получить на публичных интернет-ресурсах [1].

COVID-19 — это острое респираторное заболевание (COroNaVIrus Disease-19), вызываемое РНК-содержащим бета-коронавирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Показатели летальности варьируют от 1% до 7,2%, достигая 49% среди пациентов, находящихся в критическом состоянии [2].

Проникновение SARS-CoV-2 в клетку хозяина происходит путем связывания вирусного поверхностного белка с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), который высоко экспрессируется в легких и сердце [3]. Так как SARS-CoV-2 в первую очередь поражает альвеолярные эпителиальные клетки, основные симптомы COVID-19 — лихорадка, кашель и одышка. Менее распространенными являются миалгии, потеря массы тела, головная боль, недомогание, боль в горле, заложенность носа, диарея, боль в животе и рвота [4]. В некоторых случаях заболевание сопровождается развитием осложнений — пневмонии и тяжелого острого респираторного синдрома, который, в основном, и определяет прямую причину летальных исходов [5]. Наряду с вовлечением дыхательной системы, инфекционный процесс при COVID-19 в значительной степени затрагивает и сердечно-сосудистую систему (ССС), вызывая повреждение миокарда, тромбоэмболические осложнения и фатальные аритмии [6]. Причем у пациентов с патологией СССР в анамнезе отмечается повышенный риск развития тяжелых форм болезни. Также описано, что препараты, используемые для лечения COVID-19, могут нарушать работу сердца [7].

Помимо сердца и легких, АПФ2 экспрессируется в эпителии кишечника, эндотелии сосудов и в почках, определяя механизм мультиорганной дисфункции, которая может наблюдаться при инфицировании SARS-CoV-2 [8].

В связи с высокой нагрузкой на общественное здравоохранение из-за большого числа одновременно тяжело заболевших, для дополнительного обеспечения безопасности и ограничения вирусного воздействия на медицинский персонал, в руководстве по диагностике и лечению болезней системы кровообращения [9] в контексте пандемии COVID-19 указано, что предпочтительно:

- дистанционное выполнение исследований;
- использование телемедицинских технологий;
- применение телеметрии у пациентов в критическом состоянии.

Одними из наиболее информативных и общедоступных являются методы диагностики, основанные на анализе электрокардиограммы (ЭКГ). К ним

относятся ЭКГ покоя, мониторингирование ЭКГ, в т.ч. с телеметрической передачей данных.

Данные ЭКГ позволяют быстро и в большинстве случаев с высокой точностью оценить состояние СССР, а также проследить за динамикой показателей, способных отражать безопасность применяемой терапии, выявлять и прогнозировать нежелательные события и осложнения. Представляем обзор наиболее частых ЭКГ находок, наблюдаемых при развитии клинически значимых состояний у пациентов с COVID-19.

#### Острое легочное сердце

При COVID-19 довольно часто поражаются легкие. Пневмонии обнаруживаются даже у бессимптомных пациентов [10]. Кроме того, COVID-19 может ассоциироваться с гиперкоагуляционными состояниями и повышенным риском тромбоэмболии [11]. При остром поражении легких может произойти резкое повышение давления в легочной артерии (ЛА) и значимо увеличиться нагрузка на правые отделы сердца.

*ЭКГ-признаками острого легочного сердца (ОЛС) (острой перегрузки правого желудочка (ПЖ))* являются отклонение электрической оси сердца вправо, смещение переходной зоны влево, что соответствует повороту сердца вокруг продольной оси по часовой стрелке с преобладанием электрической активности ПЖ и правой половины межжелудочковой перегородки (МЖП), с появлением глубоких зубцов  $Q_{III}$  и  $S_I$ , а также отрицательной конечной части зубца  $T_{III}$  (паттерн  $S_I Q_{III} T_{III}$ ). Нередко в отведениях III, aVF,  $V_1$  и  $V_2$  сегмент ST располагается выше изолинии, тогда как в отведениях I, aVL,  $V_5$  и  $V_6$  наблюдается его дискордантное смещение. Кроме того, в отведениях III, aVF,  $V_1$  и  $V_2$  часто регистрируются отрицательные зубцы T, отражающие изменение процессов реполяризации в ПЖ и МЖП. При ОЛС на фоне перегрузки ПЖ и нарушения его метаболизма зачастую развиваются неполная или полная блокады правой ножки пучка Гиса. Также при этой патологии могут наблюдаться ЭКГ-признаки острой перегрузки правого предсердия — высокоамплитудные зубцы P в отведениях III и aVF, так называемые *P-pulmonale* [12]. Явления ОЛС, как правило, сопровождаются тахикардией и краткосрочны по времени.

Было показано, что такие признаки ЭКГ, как частота сердечных сокращений (ЧСС)  $>100$  в 1 мин,  $S_I Q_{III} T_{III}$ , полная блокада правой ножки пучка Гиса, инвертированные зубцы в  $V_1$ - $V_4$  и элевация сегмента ST в отведении aVR, связаны с повышенным риском смерти [13].

У пациентов с COVID-19 в большинстве случаев отсутствует классическая ЭКГ-картина ОЛС, хотя наблюдаются признаки, указывающие на вовлечение в процесс правых отделов сердца (возможно, в качестве ответа на возросшую гемодинамическую на-

грузку), проявляющиеся паттерном *P-pulmonale*. Изменения типа  $S_I Q_{III} T_{III}$  носят временный характер, вероятно, отражая транзиторную гипертензию в ЛА, вторичную по отношению к секреторной обструкции трахеи (что иногда наблюдается у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, иммунизированных), провоцирующую обширную компрессию малой ЛА.

Таким образом, у пациентов с COVID-19 при регистрации паттерна  $S_I Q_{III} T_{III}$  прежде всего должна быть исключена острая тромбоэмболия ЛА.

#### Миокардит

При COVID-19 нередко развивается воспаление и повреждение миокарда, особенно, у пациентов с тяжелым течением болезни [14]. Это частое осложнение (19,7%) коррелирует с высоким риском смерти во время госпитализации [15]. В опубликованном анализе 150 клинических случаев пациентов с COVID-19, из 68 умерших в 7% был обнаружен миокардит, приведший к развитию острой сердечной недостаточности, а в 33% он, в сочетании с пневмонией, явился непосредственной причиной смерти [16]. Предполагается, что SARS-CoV-2 оказывает прямое вирусное воздействие на кардиомиоциты и, как следствие появляется выраженный иммунный ответ на инфицированный миокард [17]. Острый миокардит в сочетании с желудочковыми нарушениями ритма (ЖНР) также может быть первым клиническим проявлением COVID-19 [18].

Inciardi R, et al. (2020) описали случай развития миоперикардита у женщины 53 лет, инфицированной COVID-19, без сопутствующей интерстициальной пневмонии, спустя 7 сут. после появления лихорадки и сухого кашля [19]. Диагноз был подтвержден данными магнитно-резонансной томографии (МРТ): тяжелая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса (ФВ) 35%) с диффузным гипокинезом и увеличением толщины его стенок, бивентрикулярный интерстициальный отек миокарда, периферический перикардиальный выпот преимущественно вокруг правых камер сердца (до 12 мм). При этом во время осмотра пациентка предъявляла жалобы только на выраженную слабость, а боль в грудной клетке и одышку отрицала; температура тела у неё уже нормализовалась, сухой кашель регрессировал. На ЭКГ регистрировалось снижение амплитуды зубцов в отведениях от конечностей, незначительная диффузная элевация сегмента ST, более выраженная в нижних и боковых отведениях, депрессия сегмента ST с инверсией зубца T в отведениях  $V_1$  и aVR.

Об ЭКГ-признаках миокардита в виде диффузных инвертированных зубцов T на фоне повышенной концентрации тропонина I до 9002 нг/л (норма <40) сообщили в своей работе и Douyon D, et al. (2020). Они подозревали у пациента текущий инфаркт миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST, однако по данным

коронароангиографии (КАГ) диагноз не подтвердился. С помощью МРТ с гадолинием удалось верифицировать миокардит: выявлено субэпикардальное позднее контрастирование на верхушке и в нижнебоковой стенке ЛЖ [20].

Ранее Saforio A, et al. (2013) показали, что при миокардите также встречаются изменения ЭКГ, характерные для перикардита — подъем сегмента ST и депрессия PR [21]. Однако описан клинический случай, когда у пациента с COVID-19, осложненной миокардитом, на ЭКГ не регистрировались ни подъем ST, ни депрессия PR [22].

При миокардите, вызванном SARS-CoV-2, могут наблюдаться вновь возникшие блокады ножек пучка Гиса, удлинение интервала QT, псевдоинфарктные паттерны, ЖНР и брадиаритмии с прогрессирующей атриовентрикулярной блокадой [18]. Подчеркивается, что регистрация жизнеугрожающих тахикардий в сочетании с повышенным уровнем тропонина должна вызывать подозрения на текущий миокардит [9].

Таким образом, суммируя сведения о таком серьезном осложнении COVID-19, как миокардит, можно заключить, что необходимо обращать внимание на низкий вольтаж ЭКГ, элевацию сегмента ST без реципрокных изменений, инвертированные зубцы T, вновь возникшие блокады и ЖНР. Все эти признаки особенно значимы у пациентов с неизменными коронарными артериями по данным КАГ. Инфекционное поражение миокарда может наблюдаться даже при отсутствии характерных клинических симптомов, что делает ЭКГ диагностику еще более актуальным и полезным методом в дифференциальной диагностике миокардита в условиях текущей пандемии.

#### Синдром такоцубо (стрессовая кардиомиопатия)

Появились сообщения о встречаемости синдрома такоцубо у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Предполагается, что в его патогенезе имеют значение такие факторы, как спазм и структурные аномалии коронарных артерий, нарушения микроциркуляции и патологический катехоламиновый ответ [23].

Диагностика синдрома такоцубо может быть затруднена, т.к. изменения на ЭКГ часто ошибочно трактуют как проявления ИМ передней стенки ЛЖ [24]. Описано острое начало регионального циркулярного снижения сократимости миокарда ЛЖ, приводящего к его транзиторному апикальному баллонированию во время систолы в сочетании с болью в грудной клетке, диспноэ, элевацией сегмента ST, инверсией зубца T или удлинением интервала QT на ЭКГ [25]. В классическом его варианте наблюдается незначительное увеличение концентрации маркеров миокардиального повреждения; отсутствует выраженная коронарная недостаточность [25].

Meuer P, et al. (2020) описали типичный случай синдрома такоцубо у 83-летней женщины с COVID-19,

поступившей в стационар с жалобами на боли в грудной клетке. На ЭКГ регистрировалась элевация сегмента ST <1 мм во всех прекардиальных отведениях с глубокими инвертированными зубцами T. Эти изменения сочетались с повышением уровня тропонина I до 1142 нг/л (норма <14 нг/л) и типичной картиной при эхокардиографии (ЭхоКГ), характерной для синдрома такоцубо: апикальным баллонированием ЛЖ с гиперкинезом базальных сегментов. КАГ не выявила значимого поражения коронарных артерий. Спустя несколько дней лабораторные, ЭКГ и ЭхоКГ изменения полностью регрессировали [23].

Rosa E, et al. (2020) описали случай развития синдрома такоцубо у 87-летней женщины с COVID-19 и жалобами на одышку и слабость. При поступлении изменений на ЭКГ не было. Однако на следующий день у пациентки развился эпизод тахикардии, и появилось повышение уровня тропонина I до 5318 нг/л (норма <6), при этом на ЭКГ регистрировались изменения реполяризации в виде отрицательных зубцов T. На ЭхоКГ обнаружили изменения в виде апикального акинетического баллонирования и гипокинезии среднего сегмента ЛЖ со слегка сниженной ФВ (48%). Спустя несколько дней ЭхоКГ-картина нормализовалась. Из-за возраста пациентки КАГ не проводилась. Диагноз был установлен на основании лабораторных, ЭКГ и ЭхоКГ данных, характерных для синдрома такоцубо [26].

Также при COVID-19 встречались и более тяжелые варианты стрессовой кардиомиопатии. Так, Minhas A, et al. (2020) описали её возникновение с развитием кардиогенного шока у 58-летней пациентки с тяжелой формой COVID-19. На ЭКГ при поступлении регистрировались синусовая тахикардия 130 в 1 мин, элевация сегмента ST 1 мм в отведениях I и aVL, реципрокная депрессия — в III, aVF и незначительная диффузная депрессия интервалов PR. С учетом результатов ЭКГ и повышенного уровня тропонина, дифференциальный диагноз проводился между ИМ с подъемом сегмента ST, стрессовой кардиомиопатией и миоперикардитом. По данным ЭхоКГ было выявлено снижение ФВ ЛЖ до 20% за счет акинезии и гипокинезии ряда сегментов ЛЖ и ПЖ, отмечалось апикальное баллонирование. Авторами отмечено, что столь выраженные изменения на ЭхоКГ, выходящие за пределы территории кровоснабжения одной коронарной артерии, не коррелировали с ЭКГ-картиной и уровнем повышения тропонина I. Выполнение же КАГ ограничивалось тяжестью состояния пациентки в связи с развитием острого респираторного дистресс-синдрома и кардиогенного шока, поэтому проводилось только консервативное лечение острого коронарного синдрома с двойной антиагрегантной терапией и антикоагуляцией с непрерывным внутривенным введением гепарина. Спустя 6 сут. при контрольной ЭхоКГ отмечена нормализация сокра-

тимоности миокарда и ФВ ЛЖ (55%). Учитывая быстрое улучшение функции сердца, снижение уровня тропонина I и отсутствие признаков ИМ с зубцом Q по данным последующих ЭКГ, сделан вывод, что острая сердечная недостаточность при COVID-19 была обусловлена стрессовой кардиомиопатией [27].

Таким образом, начальные ЭКГ изменения при синдроме такоцубо, ИМ и миокардите схожи, однако при стрессовой кардиомиопатии они полностью разрешаются в течение 6-14 дней. Следует отметить, что не все представленные клинические случаи сопровождались болями в грудной клетке, характерными для данного заболевания. Общим для всех пациентов с синдромом такоцубо было наличие транзиторного нарушения локальной сократимости ЛЖ, зона которой выходит за пределы территории кровоснабжения одной коронарной артерии; несоответствие уровня повышения маркеров повреждения миокарда объему пораженной сердечной мышцы; отсутствие признаков атеротромбоза и острого повреждения атеросклеротической бляшки по данным КАГ [25].

#### **Нарушения ритма**

Нарушения ритма и проводимости также встречаются у пациентов с COVID-19. По результатам онлайн-опроса специалистов из международного общества аритмологов (Heart Rhythm Society), проведенного с 27 марта по 13 апреля 2020г, наиболее часто регистрируемой тахиаритмией была фибрилляция предсердий (21% опрошенных) [28]. Считается, что она обусловлена гипоксемией, развивающейся при COVID-19, чаще встречается у пожилых людей и может сохраняться до разрешения пневмонии и нормализации функции легких [29]. Наиболее распространенными брадиаритмиями были выраженная синусовая брадикардия (8% опрошенных) и полная атриовентрикулярная блокада (8% опрошенных). О желудочковой тахикардии (ЖТ)/фибрилляции желудочков (ФЖ) и электрической активности сердца без пульса сообщили 4,8% и 5,6% опрошенных, соответственно [28]. В другом исследовании продемонстрировано, что устойчивая ЖТ или ФЖ возникали у 5,9% из 187 госпитализированных пациентов, причем частота возникновения ЖТ/ФЖ прямо коррелировала со степенью повышения концентрации тропонина [30].

По данным Wang D, et al. (2020), неуточненное учащенное сердцебиение выявлялось у 17% из 138, находящихся в стационаре с COVID-19, причем нарушения ритма чаще развивались у больных с тяжелыми формами заболевания и у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, по сравнению с другими госпитализированными (44,4% и 6,9%, соответственно) [31]. При устойчивой тахикардии, сопровождающейся снижением ФВ, увеличением размеров сердца, наряду с миокардитом необходимо исключить развитие тахииндуцированной кардиомиопатии [32].

Возможно, аритмии возникали в ответ на прямое вирусное повреждение кардиомиоцитов, нарушающее плазматическую мембрану; инфицирование перикарда, вызывающее массивный отек; ишемию миокарда вследствие микрососудистых нарушений, а также увеличение количества провоспалительных цитокинов [30, 31]. Рекомендовано даже после выписки из стационара учитывать, что у пациентов с перенесенным миокардитом может сформироваться фиброз в предсердиях или желудочках, который впоследствии станет субстратом для нарушений ритма.

Вклад в аритмогенез на фоне COVID-19 могут также вносить преходящие метаболические и электролитные нарушения, в частности, гипокалиемия, генез которой связывают с потенциальным воздействием вируса на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Поэтому стоит внимательно отслеживать и незамедлительно реагировать на известные признаки гипокалиемии на ЭКГ. Незначительная гипокалиемия: уплощение зубца Т, отчетливая волна U ( $U > T$ ); выраженная: депрессия сегмента ST, отрицательный зубец Т, высокая и уширенная волна U.

С особым вниманием в условиях пандемии COVID-19 необходимо относиться к пациентам с наследственными аритмическими синдромами, такими как синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, синдром укороченного интервала QT и катехоламинергическая полиморфная ЖТ. Такие пациенты могут быть подвержены проаритмическим воздействиям, связанным с COVID-19: лихорадка, стресс, электролитные нарушения, а также применение противовирусных и противомикробных препаратов. Следовательно, для них рекомендуются дополнительные профилактические меры, включающие ЭКГ мониторинг, агрессивную жаропонижающую терапию и более строгие социальные меры для предотвращения инфицирования SARS-CoV-2 [33].

#### **Проаритмические эффекты препаратов, применяемых для лечения COVID-19**

Специфическая терапия для лечения COVID-19 пока не разработана. В настоящее время в ряде стран после подписания пациентом информированного согласия off-label используются хлорохин и гидроксихлорохин, применяемые для лечения малярии и некоторых аутоиммунных заболеваний, а также фавипиравир и лопинавир/ритонавир — противовирусные препараты для лечения гриппа и ВИЧ, соответственно. При развитии бактериальных осложнений к терапии добавляют антибактериальные средства, в частности, азитромицин. В ряде стандартов лечения рекомендуются комбинации этих препаратов [34].

Однако хорошо известно, что перечисленные выше препараты обладают потенциальным аритмогенным эффектом за счет способности удлинять интервалы QT и QT скорректированный (QTc), осо-

бенно, у пациентов с их исходным увеличением, и вызывать развитие ЖТ типа torsades de pointes (TdP). Ранее было показано, что хлорохин, блокируя калиевые каналы, кодируемые геном *hERG*, способен увеличивать интервал QTc. Данный эффект зависит от концентрации и времени экспозиции препарата [35]. Несмотря на то, что у пациентов с COVID-19 используются иные схемы дозирования, Broek M, et al. (2020), проведя ретроспективный анализ, показали, что хлорохин значительно увеличивает интервал QTc (на 34–35 мс) — у 23% пациентов он превышал 500 мс [36]. Эти данные подчеркивают необходимость мониторинга ЭКГ при назначении хлорохина пациентам с COVID-19.

Комбинация лопинавир/ритонавир остается схемой лечения COVID-19 во многих странах, хотя имеются данные об отсутствии ее клинической пользы [37]. Эти препараты также могут вызывать удлинение интервала QT, но ещё и являются ингибиторами CYP3A4, поэтому не могут использоваться с основными субстратами CYP3A4, такими как хлорохин. Кроме того, показано, что они могут увеличивать интервал PQ/PR [37]. Также сообщалось об удлинении интервала QT при приеме фавипиравира, который используется для лечения COVID-19 в некоторых регионах [38].

Тщательный мониторинг интервала QT следует проводить при добавлении к противовирусной терапии макролидов и фторхинолонов, таких как азитромицин, моксифлоксацин; пиперациллин-тазобактам также несет риск развития TdP, особенно, когда присутствует один из дополнительных факторов: брадикардия, гипокалиемия, гипомagneмия или совместное использование с препаратами, которые могут вызвать эти изменения и/или тоже удлиняющими интервал QT [39]. При наличии на ЭКГ желудочкового эктопического комплекса, выраженное удлинение QTc на следующем за ним синусовом цикле может быть маркером более высокого риска развития TdP [40].

Учитывая, что при COVID-19 существуют указания на многофакторность причин увеличения интервала QT и появления TdP, с целью их предотвращения съемка ЭКГ необходима сразу при диагностировании заболевания.

#### **Особенности измерения интервалов QT и QTc**

Точно определить интервал QT довольно трудно. Измерение проводят в отведениях II или V<sub>5</sub>, методом касательных при хорошо различимых границах зубца Т, далее интервал QT должен быть скорректирован на ЧСС (с использованием предыдущего интервала RR) по формулам Bazett или, если  $90 < \text{ЧСС} < 60$  в 1 мин, Sagie (Framingham).

У пациентов с длительностью QRS  $> 120$  мс (например, при блокадах ветвей пучка Гиса или при желудочковой кардиостимуляции) необходим модифици-

рованный подход к измерению уточненного QTc. Возможно использование следующей формулы [41]: уточненный QTc = QTc — длительность QRS (мс) + 90 мс. Для уточненного QTc могут быть применены пороговые значения (460 и 500 мс), используемые для QTc.

Американская коллегия кардиологов представила рекомендации по мониторингу интервала QT у амбулаторных пациентов с COVID-19, принимающих гидроксихлорохин в сочетании с азитромицином, в которых высказано предположение о том, что при нехватке ресурсов или карантине могут быть рассмотрены данные, полученные с индивидуальных мобильных устройств, в которых присутствует возможность детекции одного отведения ЭКГ [42].

#### ЭКГ-маркеры развития внезапной сердечной смерти

В качестве потенциальных маркеров развития жизнеугрожающих аритмий было предложено несколько параметров ЭКГ. В первую очередь, это показатели реполяризации желудочков: удлинение интервала QT, который зависит от вариабельности реполяризации желудочков и, возможно, дисперсия интервала QT (QTd). Показано, что увеличения значений QT и QTd ассоциированы с повышенным риском аритмической смерти [43]. Также довольно ценным в аспекте прогнозирования внезапной сердечной смерти является определение показателя микровольтной альтернации зубца T [44, 45].

В настоящее время в качестве важных показателей реполяризации желудочков и повышенной её дисперсии рассматриваются интервал Tr-Te и отношение Tr-Te/QT, они остаются постоянными, несмотря на изменения ЧСС. Интервал Tr-Te отражает реполяризацию эпикарда и миокарда. В случае ранней деполаризации повышается электрическая активность клеток субэндотелиальной зоны, что может стать причиной возникновения жизнеугрожающих аритмий. Повышенное значение отношения Tr-Te/QT также ассоциировано с аритмическими событиями [46].

Öztürk F, et al. (2020) обнаружили, что значения QTc, QTd и Tr-Te/QTc были значимо повышены у пациентов с COVID-19, в сравнении с контрольной группой, что, вероятно, обусловлено влиянием SARS-CoV-2 на реполяризацию желудочков [47].

#### Литература/References

- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):533-4. doi:10.1016/S1473-3099(20)30120-1.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42. doi:10.1001/jama.2020.2648.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, et al. Potential effects of Coronaviruses on the cardiovascular system. *JAMA Cardiol.* 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1286.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(3):13-364. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2020;141(20):1648-55. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.
- Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept.* 2012;2012:256294. doi:10.1155/2012/256294.

#### Бругадоподобные изменения

Подъем сегмента ST в правых прекардиальных отведениях и бругадоподобные ЭКГ паттерны могут встречаться при ряде состояний, присутствующих при COVID-19, таких как лихорадка, токсический миокардит, метаболические нарушения, воздействие некоторых лекарственных препаратов. Имитирующие синдром Бругада изменения обычно исчезают, как только прекращается воздействие провоцирующего фактора [48]. Бругадоподобная картина ЭКГ представляет собой дополнительную диагностическую и терапевтическую проблему, поскольку она может наблюдаться у пациентов с болями в грудной клетке, имитируя острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST. Был описан случай развития бругадоподобных изменений на фоне пароксизма атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардии у пациента с COVID-19 [49]. В то же время следует помнить, что на фоне COVID-19 может проявляться ЭКГ-паттерн синдрома Бругада у пациентов с синкопальными состояниями в анамнезе, не имеющих характерных ЭКГ-признаков ранее [50]. Необходимо дифференцировать синдром Бругада и бругадоподобные изменения ЭКГ, т.к. у пациентов с ЭКГ-паттерном Бругада без обмороков в анамнезе риск неблагоприятных сердечных событий крайне низок, в отличие от больных с синдромом Бругада [51].

#### Заключение

ЭКГ — незаменимый инструмент диагностики сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19. Этот метод способен выявлять жизнеугрожающие состояния, а также прогнозировать их развитие у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Мы полагаем, что с течением времени появятся результаты системных анализов ЭКГ-изменений при COVID-19. Не исключено, что будут найдены специфические ЭКГ-маркеры, предсказывающие исходы, и предложены более точные риск стратификационные модели, в которых ЭКГ-признаки будут иметь ключевое значение.

**Отношения и деятельность:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

9. Shlyakhto EV, Konradi AO, Arutyunov GP. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory system diseases in the context of a pandemic COVID-19. *Russ J Cardiol.* 2020; 25(3):129-48. (In Russ.) Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):129-48. doi:10.1015/829/15604071202033801.
10. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-434. doi:10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
11. Casey K, Itean A, Nicolini R, et al. COVID-19 pneumonia with hemoptysis: Acute segmental pulmonary emboli associated with novel coronavirus infection. *Am J Emerg Med.* 2020;S0735-6757(20)30239-4. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.011.
12. Konstantinides S, Meyer G, Becattini S, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society. *European Heart Journal.* 2020;41:543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
13. Shopp J, Stewart L, Emmett T, et al. Findings from 12-lead electrocardiography that predict circulatory shock from pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2015;22(10):1127-37. doi:10.1111/acem.12769.
14. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5): 531-8. doi:10.1007/s00392-020-01626-9.
15. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;e200950. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
16. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-8. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
17. Hu H, Ma F, Wei X, et al. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J.* 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa190.
18. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart rhythm.* 2020. doi:10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
19. Inciardi R, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
20. Doyen D, Mocerri P, Ducreux D, et al. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *Lancet.* 2020;395(10235):1516. doi:10.1016/S0140-6736(20)30912-0.
21. Caforio A, Pankauweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(33):2636-48. doi:10.1093/eurheartj/ehz210.
22. Zeng J-H, Liu Y-X, Yuan J. First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complication: case report and insights. *Infection.* 2020;1-5. doi:10.1007/s15010-020-01424-5.
23. Meyer P, Degrauwe S, Van Delden C, et al. Typical takotsubo syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1860. doi:10.1093/eurheartj/ehaa306.
24. Bybee K, Motiei A, Syed I, et al. Electrocardiography cannot reliably differentiate transient left ventricular apical ballooning syndrome from anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Electrocardiol.* 2007;40(1):38.e1-38.e386. doi:10.1016/j.jelectrocard.2006.04.007.
25. Ghadri J, Wittstein I, Prasad A, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J.* 2018;39(22):2032-46. doi:10.1093/eurheartj/ehy076.
26. Roca E, Lombardi C, Campana M, et al. Takotsubo Syndrome Associated with COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020;7(5):001665. doi:10.12890/2020\_001665.
27. Minhas A, Scheel P, Garibaldi B, et al. Takotsubo syndrome in the setting of COVID-19. *JACC Case Rep.* 2020. 2(9):1321-1325. doi:10.1016/j.jaccas.2020.04.023.
28. Gopinathannair R, Merchant F, Lakkireddy D, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020;1-8. doi:10.1007/s10840-020-00789-9.
29. Yang C, Jin Z. An Acute Respiratory Infection Runs Into the Most Common Noncommunicable Epidemic — COVID-19 and Cardiovascular Diseases. *JAMA Cardiol.* 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0934.
30. Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
31. Wang D, Hu B, Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan. *China JAMA.* 2020;323(11):1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585.
32. Bergardt ER, Parmon EV, Treshkur TV, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2007;(4):40-5. (In Russ.) Бернгардт Э.Р., Пармон Е.В., Трешкур Т.В., и др. Тахиндуцированная кардиомиопатия. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2007;4:40-5.
33. Wu S, Postema P, Arbelo E, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, and inherited arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm.* 2020;S1547-5271(20)30285-X. doi:10.1016/j.hrthm.2020.03.024.
34. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
35. Mzayek F, Deng H, Mather F, et al. Randomized dose-ranging controlled trial of AQ-13, a candidate antimalarial, and chloroquine in healthy volunteers. *PLoS Clin Trials.* 2007;2(1):e6. doi:10.1371/journal.pctr.0020006.
36. Van den Broek M, Möhlmann J, Abeln B, et al. Chloroquine-induced QTc prolongation in COVID-19 patients. *Neth Heart J.* 2020;1-4. doi:10.1007/s12471-020-01429-7.
37. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *Engl J Med.* 2020; 382(19): 1787-99. doi:10.1056/NEJMoa2001282.
38. Chinello P, Petrosillo N, Pittalis S, et al. QTc interval prolongation during favipiravir therapy in an Ebolavirus-infected patient. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(12):e0006034. doi:10.1371/journal.pntd.0006034.
39. Poluzzi E, Raschi E, Motola D, et al. Antimicrobials and the risk of Torsades de Pointes. *Drug safety.* 2010;33:303-14. doi:10.2165/11531850-000000000-00000.
40. Haissaguerre M, Lemetayer P, Montserrat P, et al. QT long post-extrasystolic: evaluation and significance [Post-extrasystolic long QT: evaluation and significance]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 1991;40(1):15-22.
41. Yankelson L, Hochstadt A, Sadeh B, et al. New formula for defining "normal" and "prolonged" QT in patients with bundle branch block. *J Electrocardiol.* 2018;51(3):481-6. doi:10.1016/j.jelectrocard.2017.12.039.
42. Simpson T, Kovacs R, Stecker E. Ventricular arrhythmia risk due to hydroxychloroquine-azithromycin treatment for COVID-19. *American College of Cardiology. Cardiology Magazine.* 2020.
43. Atici A, Pañç C, Karaayaz EB, et al. Evaluation of the Tp-Te interval, Tp-Te/QTc ratio, and QT dispersion in patients with Turner syndrome. *Anatol J Cardiol.* 2018;20(2):93-9. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2018.98250.
44. Shlyakhto EV, Tatarinova AA, Treshkur TV, et al. Alteration of the T wave as a reflection of the spatial heterogeneity of ventricular repolarization. *Journal of Arrhythmology.* 2009;58:42-51. (In Russ.) Шляхто Е.В., Татаринова А.А., Трешкур Т.В., и др. Альтернатива зубца Т как отражение пространственной гетерогенности желудочковой реполяризации. *Вестник аритмологии.* 2009;58:42-51.
45. Parmon EV, Tatarinova AA, Treshkur TV. Microvoltage alternation of the T wave as a new method for analyzing changes in the repolarization phase and detecting latent electrical instability of the myocardium. *Cardiology.* 2011;6:66-82. (In Russ.) Пармон Е.В., Татаринова А.А., Трешкур Т.В. Микровольтовая альтернатива зубца Т как новый метод анализа изменений фазы реполяризации и выявления латентной электрической нестабильности миокарда. *Кардиология.* 2011;6:66-82.
46. Emori T, Antzelevitch C. Cellular basis for complex T waves and arrhythmic activity following combined I(Kr) and I(Ks) block. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12(12):1369-78. doi:10.1046/j.1540-8167.2001.01369.x.
47. Öztürk F, Karaduman M, Çoldur R, et al. Interpretation of arrhythmogenic effects of COVID-19 disease through ECG. *Aging Male.* 2020;1-4. doi:10.1080/13685538.2020.1769058.
48. Baranchuk A, Nguyen T, Ryu M, et al. Brugada phenocopy: new terminology and proposed classification. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2012;17(4):299-314. doi:10.1111/j.1542-474X.2012.00525.x.
49. Vidovich M. Transient Brugada-like ECG pattern in a patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JACC Case Rep.* 2020;10.1016/j.jaccas.2020.04.007. doi:10.1016/j.jaccas.2020.04.007.
50. Chang D, Saleh M, Garcia-Bengo Y, et al. COVID-19 infection unmasking Brugada syndrome. *HeartRhythm Case Rep.* 2020;6(5):237-40. doi:10.1016/j.hrcr.2020.03.012.
51. Al-Khatib S, Stevenson W, Ackerman M, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2018;15(10):e190-e252. doi:10.1016/j.hrthm.2017.10.035.