

Клинико-морфологическое исследование миокарда при фибрилляции предсердий в разные волны COVID-19 и постковидном периоде

Макаров И. А., Гарькина С. В., Силкин М. С., Митрофанова Л. Б.

Цель. Морфологический поиск аритмогенного субстрата новой коронавирусной инфекции (COVID-19) при фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. В исследование включены 312 пациентов с подтверждённой COVID-19: 274 умерших в острую фазу инфекции и 38 пациентов постострого периода, перенёсших заболевание и потребовавших проведения эндомикардиальной биопсии для диагностики сердечно-сосудистой патологии. Морфологическое исследование включало гистологический и иммуногистохимический анализ с количественной морфометрией (CD3, CD68, HLA-DR, VEGF, MHC I, Ang1, C1q, spike SARS-CoV-2, VP1 энтеровирусов) и статистическую обработку данных с построением моделей логистической регрессии и расчётом отношения шансов для предикторов ФП.

Результаты. В острой фазе COVID-19 наличие ФП ассоциировалось с ишемическими микротромбозами (отношение шансов (ОШ) 3,89) и очаговыми некрозами (ОШ 2,62) на фоне предшествующей гипертрофии кардиомиоцитов (ОШ 4,17). Среди клинических факторов наиболее значимыми были сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность и лимфопения. Построенная модель продемонстрировала высокую точность (ROC-AUC 0,944). В постостром периоде ФП ассоциировалась преимущественно с дилатационной кардиомиопатией (ОШ 2,16) и миокардитом с экспрессией VP1 энтеровирусов в кардиомиоцитах, сосудистой стенке и воспалительном инфильтрате во всех случаях, персистирующей экспрессией spike SARS-CoV-2 в макрофагах. При этом низкая сосудистая экспрессия Ang1 и VEGF, а также умеренная макрофагальная инфильтрация чаще встречались у пациентов без ФП (ROC-AUC 0,942).

Заключение. Сочетание инфекции с коморбидной кардиальной патологией и системным воспалением с развитием ишемических некрозов миокарда повышает риск ФП в остром периоде. В постостром периоде патогенез ФП обусловлен неполной репарацией миокарда с макрофагальной инфильтрацией и персистенцией вируса.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, COVID-19, клинико-морфологическое исследование.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счёт и в рамках гранта "Изучение патогенеза миокардитов и перикардитов с позиции аутовоспаления и аутоиммунитета", руководитель НИР: Мячикова В. Ю. Номер гранта: 25-25-00337.

ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Макаров И. А.* — к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с клиникой, врач-патологоанатом, ORCID: 0000-0001-6175-8403, Гарькина С. В. — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательской лаборатории клинической аритмологии, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-5594-6376, Силкин М. С. — ассистент кафедры патологической анатомии с клиникой, аспирант кафедры, ORCID: 0009-0000-5768-8043, Митрофанова Л. Б. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии с клиникой, врач-патологоанатом, ORCID: 0000-0003-0735-7822.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
doctormakarovia@gmail.com

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, NOAF — впервые выявленная фибрилляция предсердий (от англ. New-Onset Atrial Fibrillation).

Рукопись получена 06.11.2025

Рецензия получена 28.11.2025

Принята к публикации 27.12.2025



Для цитирования: Макаров И. А., Гарькина С. В., Силкин М. С., Митрофанова Л. Б. Клинико-морфологическое исследование миокарда при фибрилляции предсердий в разные волны COVID-19 и постковидном периоде. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(4S):6705. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6705. EDN: DRYPMX

Clinical and morphological study of the myocardium in atrial fibrillation during different COVID-19 waves and post-COVID period

Makarov I. A., Garkina S. V., Silkin M. S., Mitrofanova L. B.

Aim. Morphological search for an arrhythmogenic substrate of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The study included 312 patients with confirmed COVID-19 as follows: 274 who died during the acute phase and 38 post-acute patients who recovered from the disease and required endomyocardial biopsy to diagnose cardiovascular pathology. The morphological study included histological and immunohistochemical analysis with quantitative morphometry (CD3, CD68, HLA-DR, VEGF, MHC I, Ang1, C1q, SARS-CoV-2 spike, and enterovirus VP1) and statistical processing with logistic regression modeling and calculation of odds ratios for AF predictors.

Results. In the acute COVID-19 phase, AF was associated with ischemic microthrombosis (odds ratio (OR)=3,89) and focal necrosis (OR=2,62) with prior cardiomyocyte hypertrophy (OR=4,17). Among clinical factors, the most significant were diabetes, heart failure, and lymphopenia. The created model demonstrated high accuracy (ROC-AUC=0,944). In the post-acute period, AF was associated predominantly with dilated cardiomyopathy (OR=2,16) and myocarditis with enterovirus VP1 expression in cardiomyocytes, the vascular wall, and the

inflammatory infiltrate in all cases, as well as persistent SARS-CoV-2 spike expression in macrophages. Low vascular expression of Ang1 and VEGF, as well as moderate macrophage infiltration, were more common in patients without AF (ROC-AUC=0,942).

Conclusion. The combination of infection with cardiac comorbidities and systemic inflammation with ischemic myocardial necrosis increases the AF risk in the acute period. In the post-acute period, AF pathogenesis is due to incomplete myocardial repair with macrophage infiltration and virus persistence.

Keywords: atrial fibrillation, COVID-19, clinical and morphological study.

Relationships and Activities. This study was funded and supported by the grant "Study of the Myocarditis and Pericarditis Pathogenesis from the Perspective of Autoinflammation and Autoimmunity", directed by Myachikova V. Yu. Grant number: 25-25-00337.

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

Makarov I.A.* ORCID: 0000-0001-6175-8403, Garkina S.V. ORCID: 0000-0002-5594-6376, Silkin M.S. ORCID: 0009-0000-5768-8043, Mitrofanova L.B. ORCID: 0000-0003-0735-7822.

*Corresponding author:
doctormakarovia@gmail.com

Received: 06.11.2025 Revision Received: 28.11.2025 Accepted: 27.12.2025

For citation: Makarov I.A., Garkina S.V., Silkin M.S., Mitrofanova L.B. Clinical and morphological study of the myocardium in atrial fibrillation during different COVID-19 waves and post-COVID period. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(4S): 6705. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6705. EDN: DRYPMX

Ключевые моменты

- Фибрилляция предсердий (ФП) у пациентов, умерших в остром периоде новой коронавирусной инфекции (COVID-19), ассоциировалась с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, цереброваскулярными заболеваниями и хронической сердечной недостаточностью, но не с миокардитом.
- Морфологический анализ выявил, что дисэндотелиоз с тромбозом интрамиокардиальных артерий и очагами некроза миокарда служат ключевыми морфологическими маркерами аритмогенного субстрата в остром периоде инфекции.
- В постостром периоде COVID-19 патогенез ФП обусловлен неполной репарацией миокарда с макрофагальной инфильтрацией и персистенцией вируса.
- Полученные данные указывают на необходимость раннего начала антиаритмической терапии у пациентов с коморбидной кардиоваскулярной патологией для профилактики персистирующих форм аритмии именно в остром периоде заболевания.

Key messages

- Atrial fibrillation (AF) in patients died during the acute coronavirus disease 2019 (COVID-19) was associated with hypertension, coronary artery disease, diabetes, cerebrovascular disease, and heart failure, but not with myocarditis.
- Morphological analysis revealed that dysendotheliosis with thrombosis of intramyocardial arteries and myocardial necrosis foci serve as key morphological markers of the arrhythmogenic substrate in acute COVID-19.
- In the post-acute COVID-19, the AF pathogenesis is due to incomplete myocardial repair with macrophage infiltration and viral persistence.
- The data obtained indicate the need for early initiation of antiarrhythmic therapy in patients with cardiovascular comorbidities to prevent persistent arrhythmia, particularly in acute COVID-19.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, первоначально рассматривалась преимущественно как заболевание респираторного тракта. Однако накопленные данные убедительно свидетельствуют о том, что COVID-19 оказывает системное воздействие, поражая сердечно-сосудистую систему и способствуя развитию различных форм аритмий. Уже первые клинические наблюдения выявляли электрокардиографические изменения в острой фазе заболевания, которые, помимо признаков перегрузки правых отделов сердца вследствие пневмонии [1], включали нарушения ритма и проводимости, ишемические изменения сегмента ST, а также появление временных комплексов SIQIII [2, 3].

Более поздние исследования с применением методов магнитно-резонансной томографии показали наличие структурного повреждения миокарда у пациентов как в острую фазу COVID-19 [4, 5], так и в постостром периоде [6], что подтверждает потенциальную кардиотропность SARS-CoV-2. Эти данные были до-

полнены исследованиями динамических электрокардиограмм, выявившими выраженное снижение вариабельности сердечного ритма, увеличение числа предсердных и желудочковых экстрасистол, эпизодов предсердной тахикардии, а также персистирующее удлинение интервала QTc даже после перенесённой COVID-19 [7, 8].

Особый интерес в последние годы вызывает развитие фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с COVID-19. Согласно метаанализу Rathore SS, et al., объединённая распространённость впервые возникшей ФП (NOAF) у данной категории пациентов составила 7,8% (95% доверительный интервал (ДИ): 6,54-9,32%), при этом риск тяжёлого течения COVID-19 у больных с NOAF был значительно выше, чем у пациентов без аритмий (отношение шансов (ОШ) 4,78; 95% ДИ: 3,75-6,09) [9]. Другие исследования показали, что тяжёлая форма COVID-19 ассоциирована с 3,851-кратным увеличением риска нарушений предсердной электрической активности, а среди независимых предикторов развития аритмии выделены выраженное поражение лёгких по данным компьютерной томографии (КТ), курение и артериальная гипертензия [10].

Таким образом, накопленные данные позволяют утверждать, что COVID-19 способна индуцировать нарушения ритма преимущественно за счёт систем-

ного воздействия на миокард. В этой связи развитие ФП у пациентов с COVID-19 имеет патогенетические параллели с ФП, возникающей при инфекциях и сепсисе. Известно, что в условиях сепсиса факторами риска NOAF являются как предшествующие сердечно-сосудистые заболевания (например, ишемическая болезнь сердца (ИБС), клапанные пороки, сердечная недостаточность (СН)), так и острые триггеры, включая применение вазопрессоров, системное воспаление, катетеризацию правых отделов сердца и выраженные гемодинамические нарушения [11]. Если ранее ФП при инфекциях рассматривалась как обратимое и относительно "доброкачественное" явление, то новые крупные исследования демонстрируют её высокую склонность к рецидивированию и необходимость более тщательной стратификации риска [12].

Таким образом, COVID-19, подобно другим системным инфекционным процессам, способна инициировать ФП, сочетая воздействие воспаления, электрофизиологических нарушений и структурных изменений миокарда.

Цель: поиск механизмов формирования аритмогенного субстрата на фоне COVID-19 и выявление связи ФП с COVID-19.

Материал и методы

Исследование выполнено на клинко-морфологическом материале, полученном от пациентов с подтверждённой COVID-19, находившихся в острой и постострой фазах. Всего проанализированы образцы миокарда 312 пациентов, включая 274 умерших в острой фазе COVID-19 и 38 пациентов постострого периода, перенёвших заболевание и впоследствии обследованных по поводу клинически значимой сердечной патологии.

Пациенты с острой фазой COVID-19. В группу острой фазы включено 274 пациента, умерших в период первых трех волн пандемии COVID-19. У всех обследованных инфекция SARS-CoV-2 была подтверждена методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией по мазкам из носоглотки при жизни и/или по аутопсийным образцам (трахея, бронхи, лёгкие). Для анализа использовался диагностический набор SARS-CoV-2/SARS-CoV Reagent Kit (ООО "ДНК-Технология", Москва, Россия; серия F2912S-2M) на амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad, США).

Пациенты были распределены по 3 эпидемическим волнам в зависимости от циркулировавших вариантов SARS-CoV-2:

- I волна (апрель — июль 2020г) — 77 пациентов (34 женщины, 43 мужчины; медиана возраста 71 [66; 76] лет), доминирующая вирусная линия B.1;
- II волна (декабрь 2020 — февраль 2021г) — 119 пациентов (63 женщины, 56 мужчины; медиана воз-

раста 74 [71; 80] лет), доминирующие вирусные линии B.1.397, B.1.317, вариант Alpha VOC (B.1.1.7) и AT.1;

- III волна (июнь — август 2021г) — 78 пациентов (48 женщин, 30 мужчин; медиана возраста 72 [68; 76] лет), доминирующий вариант Delta (B.1.617.2).

Всем пациентам при жизни выполнялось клинко-лабораторное обследование, включающее КТ органов грудной клетки (Somatom Definition 128 Siemens), измерение уровней С-реактивного белка (СРБ), показателей клинического анализа крови, прокальцитонина, D-димера, ферритина, тропонина I, а также электрокардиографическое и эхокардиографическое исследование.

Пациенты с постострой фазой COVID-19. В группу постострого периода включено 38 пациентов, перенёвших лабораторно подтверждённую COVID-19 и впоследствии предъявивших жалобы на кардиальные симптомы, потребовавшие проведения диагностической эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ).

Критерии включения: перенесённая инфекция SARS-CoV-2, подтверждённая методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией; развитие или усиление клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы (боли в груди, СН, аритмии, синкопальные состояния); выполнение ЭМБ с получением материала достаточного объёма для морфологического и иммуногистохимического анализа.

Критерии не включения: выявление саркоидоза сердца, гранулематозного или гнойного миокардита; наличие другой установленной причины миокардиального повреждения (ИБС, токсическое воздействие, системные васкулиты); неудовлетворительное качество биоптата.

Для всех включённых в исследование пациентов оценивались клинические характеристики (возраст, пол, коморбидность), степень поражения лёгких по данным КТ, временной интервал от COVID-19 до ЭМБ, наличие нарушений ритма и проводимости, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и показатель продольного движения трикуспидального кольца.

Гистологическое исследование. Гистологический анализ проводился на парафиновых срезах толщиной 2-4 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином по стандартной методике. Аутопсийный материал включал фрагменты свободной стенки желудочков, межжелудочковой перегородки и предсердий, материал ЭМБ был получен из межжелудочковой перегородки. Для всех пациентов оценивались выраженность воспалительной инфильтрации, характер её клеточного состава, дистрофические и некротические изменения кардиомиоцитов, признаки интерстициального фиброза и микроангиопатии.

Иммуногистохимическое исследование. Иммуногистохимическое исследование проводилось по стандартной методике на парафиновых срезах с исполь-

зованием панели антител: CD3, CD68, Ang1, VEGF, HLA-DR, MHC I, C1q, spike SARS-CoV-2, VP1 энтеровирусов для пациентов с признаками воспалительного поражения миокарда по данным стандартной гистологии (n=52).

Морфометрия и статистический анализ. Для морфометрического анализа все образцы были оцифрованы с помощью гистологического сканера Aperio AT2 (Leica Biosystems, Калифорния, США) при 20-кратном увеличении объектива. Обработка полученных цифровых изображений осуществлялась с помощью программного обеспечения Aperio ImageScope версии 12.4 (Leica Biosystems Imaging, Калифорния, США). Подсчитывалось среднее количество клеток воспалительного инфильтрата (всего и по субпопуляциям CD3⁺, CD68⁺) на 1 мм². Выраженность экспрессии иммуногистохимических маркеров HLA-DR, Ang1, VEGF, MHC I, spike SARS-CoV-2 оценивалась полуколичественно по четырёхбалльной шкале:

- 1 — единичные клетки или сосуды;
- 2 — экспрессия до 1/3 площади препарата;
- 3 — экспрессия в 1/2-2/3 площади;
- 4 — диффузная экспрессия.

Диагноз миокардита устанавливался при наличии ≥ 14 лейкоцитов/мм² (включая ≤ 4 моноцита/мм²) и ≥ 7 CD3⁺ Т-лимфоцитов/мм², согласно критериям Европейского общества кардиологов.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием библиотек NumPy, SciPy, Pandas и Matplotlib на языке программирования Python (v. 3.13). В качестве теста на нормальность использовался тест Колмогорова-Смирнова. Нормально распределенные значения были представлены в виде средних значений с ДИ, а значения, чье распределение было отличным от нормального, были представлены в виде медиан и 25-го и 75-го перцентилей. При сравнении результатов между группами использовались t-критерий Стьюдента или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для сравнения частот встречаемости данных в группах использовался точный тест Фишера. При проведении корреляционного анализа использовался критерий Спирмена, оценка значимости выявленных корреляций производилась в соответствии со шкалой Чеддока.

Для выявления факторов, ассоциированных с развитием ФП, был проведён анализ клинико-лабораторных и морфологических параметров с применением метода логистической регрессии. В качестве зависимой переменной рассматривалось наличие эпизодов ФП, независимыми переменными — демографические, клинические, биохимические и морфометрические показатели. Перед построением модели данные были разделены на обучающую и тестовую выборки в соотношении 70:30 с сохранением стратификации по наличию или отсутствию миокар-

дита. Количественные признаки стандартизировались методом Z-преобразования с использованием StandardScaler (scikit-learn). Обучение проводилось с использованием модели логистической регрессии ($C=1,0$, solver=liblinear, max_iter=1000). Качество модели оценивалось по показателям accuracy, ROC-AUC, а также по матрице ошибок и отчёту классификации (classification report). Для количественной оценки влияния отдельных факторов рассчитывались коэффициенты регрессии и отношения шансов (ОШ) (odds ratio= e^{β}). Наиболее значимыми предикторами считались признаки с наибольшими абсолютными значениями коэффициентов. Для повышения надёжности результатов и проверки устойчивости модели проводилась перекрёстная проверка (k-fold cross-validation, k=5) и bootstrap-анализ распределения коэффициентов. Визуализация вклада факторов и направленности их влияния выполнена с использованием библиотек matplotlib и seaborn, а также с использованием модуля shap.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013). Протокол одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России (протокол № 1131-22 от 28.11.2022). Для всех пациентов, чьи данные могут быть потенциально идентифицируемы, было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

При сравнении умерших пациентов в остром периоде COVID-19 в зависимости от наличия ФП статистически значимых различий по волне пандемии, полу, длительности симптомов до госпитализации, частоте инвазивной вентиляции и воспалительным маркерам (СРБ, прокальцитонин, ферритин, D-димер, тропонин I) выявлено не было ($p > 0,05$). Показатели %SpO₂ и объема поражения лёгких по КТ также не различались между группами.

Пациенты с ФП были значимо старше по сравнению с пациентами без данного нарушения ритма (77,5 [68,0; 83,0] лет vs 71,0 [59,0; 81,0] лет, $p < 0,001$). Также у них наблюдалась более выраженная лимфопения (0,7 [0,54; 0,93] vs 0,8 [0,55; 1,12] $\times 10^9$ /л, $p = 0,045$) и более низкие значения ФВ ЛЖ (59,0 [50,0; 59,0]% vs 59,0 [57,0; 63,0]%, $p < 0,001$).

По данным электрокардиографии, у пациентов с ФП чаще встречалась атриовентрикулярная блокада II степени ($p = 0,018$), тогда как другие блокады и формы экстрасистолии не имели статистически значимых различий.

Анализ сопутствующей патологии показал, что артериальная гипертензия с ремоделированием миокарда, хроническая СН (ХСН), ИБС, сахарный диабет (СД), а также цереброваскулярные заболевания

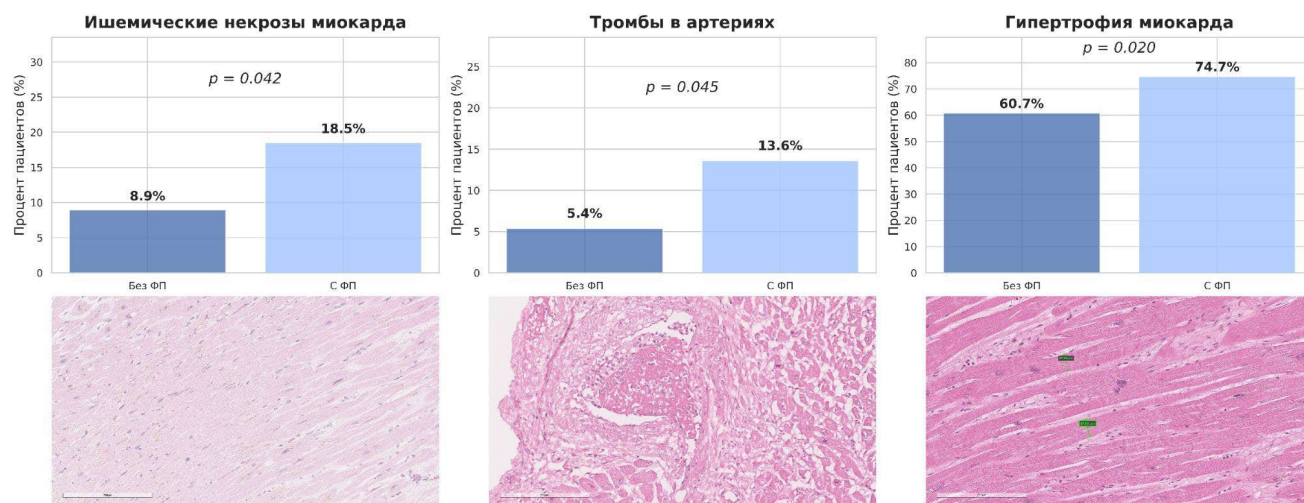


Рис. 1. Морфологические изменения в миокарде в остром периоде COVID-19 в связи с наличием и отсутствием ФП.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

значимо чаще встречались у пациентов с ФП (все $p < 0,01$). Частота острого повреждения почек, онкологической патологии и острого инфаркта миокарда не различалась между группами.

Гистологический диагноз миокардита в остром периоде был сопоставим в обеих группах (5,6% без ФП vs 4,5% при ФП, $p = 0,901$), указывая на отсутствие прямой связи между наличием аритмии и воспалительным поражением миокарда на этой стадии заболевания.

При морфологической оценке миокарда наличие ФП ассоциировалось с более выраженными ишемически-некротическими изменениями. Так, фокусы некроза миокарда выявлялись достоверно чаще у пациентов с ФП (30 (19%) vs 10 (9%), $p = 0,042$). Тромбы в артериях миокарда также регистрировались значимо чаще при наличии ФП (22 (14%) vs 6 (5%), $p = 0,045$). Гипертрофия кардиомиоцитов встречалась у большинства пациентов с ФП (121 (75%) vs 68 (61%) у пациентов без ФП, $p = 0,020$), что, вероятно, отражает более выраженные хронические структурные изменения миокарда (рис. 1). Макрофагальная инфильтрация миокарда чаще регистрировалась при ФП (48 (30%) vs 26 (23%)), однако статистическая значимость не была достигнута ($p = 0,300$). Частота остальных морфологических изменений в миокарде, включая наличие периваскулярных крупных полиморфных клеток, геморрагических некрозов, тромбов на эндокарде, васкулита, очагового плазматического пропитывания, липоматоза, заместительного кардиосклероза не демонстрировали достоверных различий между группами.

Для выявления факторов, ассоциированных с развитием ФП, была построена модель логистической регрессии. При валидации по схеме 5-fold cross-validation модель достигла ROC-AUC $0,934 \pm 0,026$, а на незави-

симом тестовом наборе — ROC-AUC 0,944 и точность 87,9%, что указывает на устойчивость предсказательной способности и высокую чувствительность к выявлению клинко-морфологических паттернов, связанных с развитием аритмии.

Анализ важности признаков с использованием ОШ показал, что гипертрофия кардиомиоцитов, выявляемая при морфологическом исследовании, ассоциировалась с наиболее выраженным увеличением вероятности ФП (ОШ 4,17). Наличие тромбов в интрамиокардиальных артериях и очагов некроза также являлись ключевыми морфологическими маркерами аритмогенного субстрата (ОШ 3,89 и ОШ 2,62, соответственно), отражая вклад ишемии и локального повреждения тканей на фоне острой COVID-19. Среди клинко-функциональных параметров наибольший вклад вносили СД с увеличением шансов ФП на 49,8%, а также ХСН, повышавшая риск ФП на 31,2%. Более умеренное влияние оказывали низкие значения ФВ ЛЖ и более старший возраст, которые сопровождалась ростом риска ФП на 11,2% и 6,6%, соответственно. Интересно, что повышение уровня лимфоцитов имело протективный эффект: увеличение показателя на 1 стандартное отклонение ($0,3 \cdot 10^9/\text{л}$) снижало шансы развития ФП на 40,5%, что может отражать связь выраженной лимфопении и более тяжёлого течения заболевания с системным воспалительным ответом и миокардиальным повреждением (рис. 2).

В группе постострой COVID-19 ЭМБ у пациентов была взята после 3 нед. — 17 мес. от последнего положительного мазка полимеразной цепной реакции из носоглотки на SARS-CoV-2 с медианным значением в 4 [2; 8] мес.

У пациентов с ФП отмечалась тенденция к более низким значениям ФВ ЛЖ (24,0 vs 29,0%), однако ста-

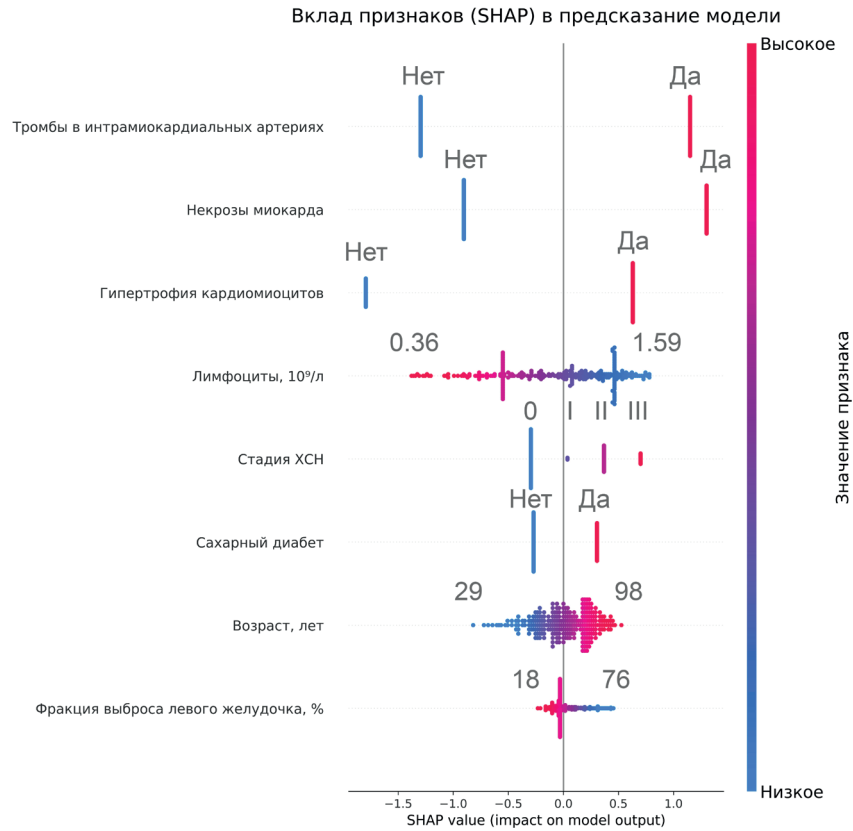


Рис. 2. Наиболее значимые признаки, влияющие на развитие ФП в остром периоде COVID-19 (SHAP (Аддитивные объяснения Шепли)).

Сокращение: ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

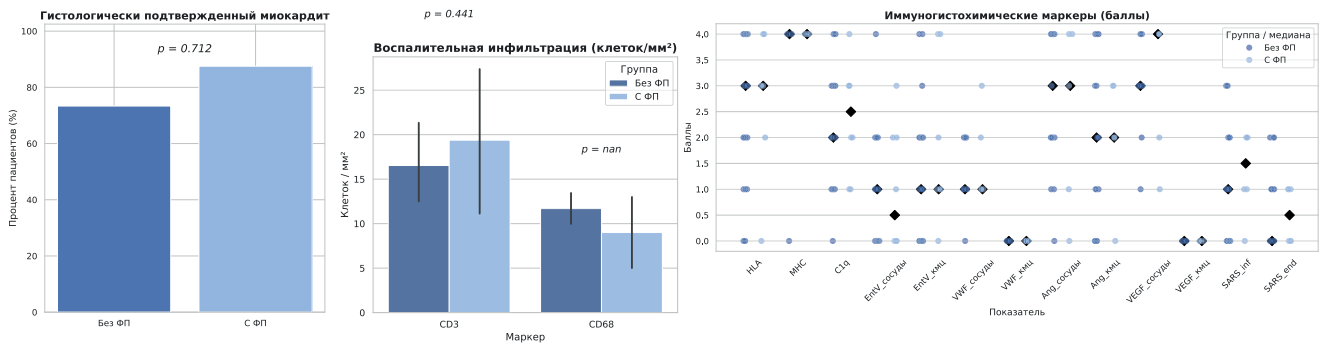


Рис. 3. Морфологические изменения у пациентов в постостром периоде COVID-19 в зависимости от наличия ФП.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

тистическая разница достигнута не была. У пациентов с ФП чаще наблюдался морфофенотип дилатационной кардиомиопатии, более высокая частота признаков ХСН до перенесённой COVID-19, однако различия также не достигли уровня значимости. Показатели системного воспаления (СРБ, D-димер, лейкоциты, лимфоциты) также не различались между группами.

В группе пациентов без ФП гистологический диагноз миокардита выставлен в 14 (47%) случаях, тогда как у пациентов с ФП — в 6 (75%). Тем не менее различия не достигли статистической значимости ($p=0,362$), что, возможно, обусловлено малым

объемом выборки. По данным иммуногистохимического исследования, уровни инфильтрации CD3+ Т-лимфоцитами и CD68+ макрофагами были сопоставимы в обеих группах, что указывает на отсутствие выраженного усиления клеточного воспаления при наличии ФП. Более того, в отличие от острого периода COVID-19, плотность инфильтрации CD68+ макрофагами в миокарде пациентов с ФП имела тенденцию к снижению по сравнению с пациентами без ФП (9,0 (4,1; 13,9) vs 11,7 (9,8; 13,5), $p=0,266$). Экспрессия HLA-DR и MHC I оставалась умеренно повышенной у всех пациентов, что свидетельствует о персистиру-

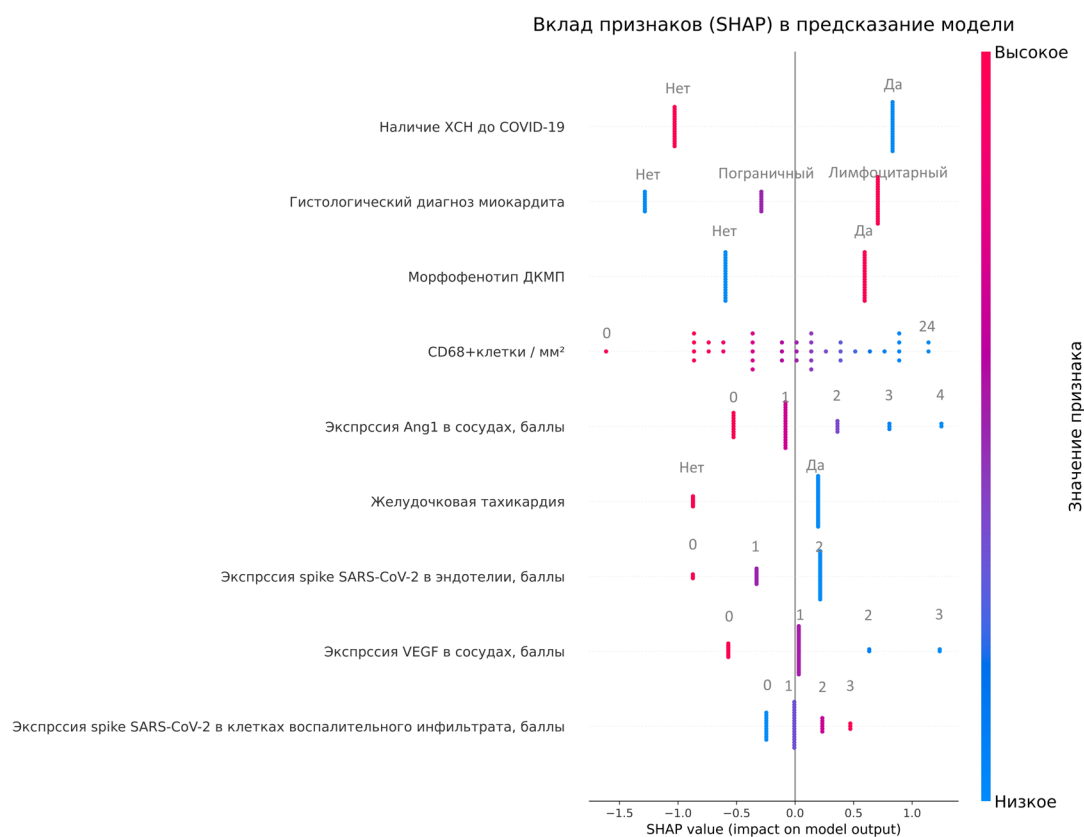


Рис. 4. Наиболее значимые признаки, влияющие на развитие ФП в постостром периоде COVID-19 (SHAP (Аддитивные объяснения Шепли) analysis).

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

ющей активации иммунного ответа независимо от наличия ФП. Активация комплемента (C1q) и сосудистые маркеры повреждения (VEGF, Ang1) не различались между группами, хотя у пациентов с ФП отмечалась тенденция к более значимой сосудистой экспрессии VEGF, что может отражать более выраженную эндотелиальную дисфункцию при нарушениях ритма. Экспрессия spike SARS-CoV-2 в воспалительном инфильтрате и в эндотелии была сопоставима между пациентами с наличием и отсутствием ФП (1,0 [1,0; 2,0] балл vs 1,0 [0,0; 1,0] балл для воспалительного инфильтрата и 1,0 [1,0; 2,0] балл vs 1,0 [1,0; 2,0] балл для эндотелия) (рис. 3). SARS-CoV-2 spike protein в кардиомиоцитах не был выявлен ни в одном случае, тогда как VP1 энтеровирусов выявлялся в кардиомиоцитах, клетках сосудистых стенок и воспалительном инфильтрате во всех случаях миокардита.

Для выявления клиничко-морфологических факторов, ассоциированных с ФП в постостром периоде COVID-19, была также построена модель логистической регрессии. При валидации по схеме 5-fold cross-validation модель продемонстрировала ROC-AUC $0,817 \pm 0,260$, а на независимом тестовом наборе — ROC-AUC $0,942$ при точности $89,5\%$.

Интересно, что наличие ХСН до COVID-19, являвшееся значимым фактором риска в остром пери-

оде, в последующем демонстрировало обратную ассоциацию с персистенцией аритмии (ОШ $0,49$). Наиболее выраженную ассоциацию с ФП в постковидном периоде имел морфофенотип дилатационной кардиомиопатии, наличие которого увеличивало вероятность нарушения ритма более чем вдвое (ОШ $2,16$). Экспрессия spike-белка SARS-CoV-2 в воспалительном инфильтрате также сохраняла значимое влияние (ОШ $1,46$), в то время как наличие гистологического диагноза миокардита сопровождалось ростом шансов развития ФП на $44,9\%$. Низкая экспрессия VEGF и Ang1 в сосудах была ассоциирована с уменьшением вероятности развития ФП на $17,0\%$ и $58,6\%$, а снижение количества CD68+ макрофагов — со снижением вероятности ФП на $25,9\%$ (рис. 4, 5).

Для 1 пациента в постостром периоде с гистологически подтвержденным миокардитом и клиникой ХСН высокого функционального класса мы провели дополнительное иммуногистохимическое исследование с антителами к TMS1/ASC и NLRP3 для подтверждения потенциальной роли аутовоспаления и пироптоза в патогенезе симптомов постострого периода. Анализ выявил интенсивную цитоплазматическую экспрессию TMS1/ASC преимущественно в макрофагах воспалительного инфильтрата, а также очаговую экспрессию компонента инфламмосомы NLRP3 в отдельных ма-

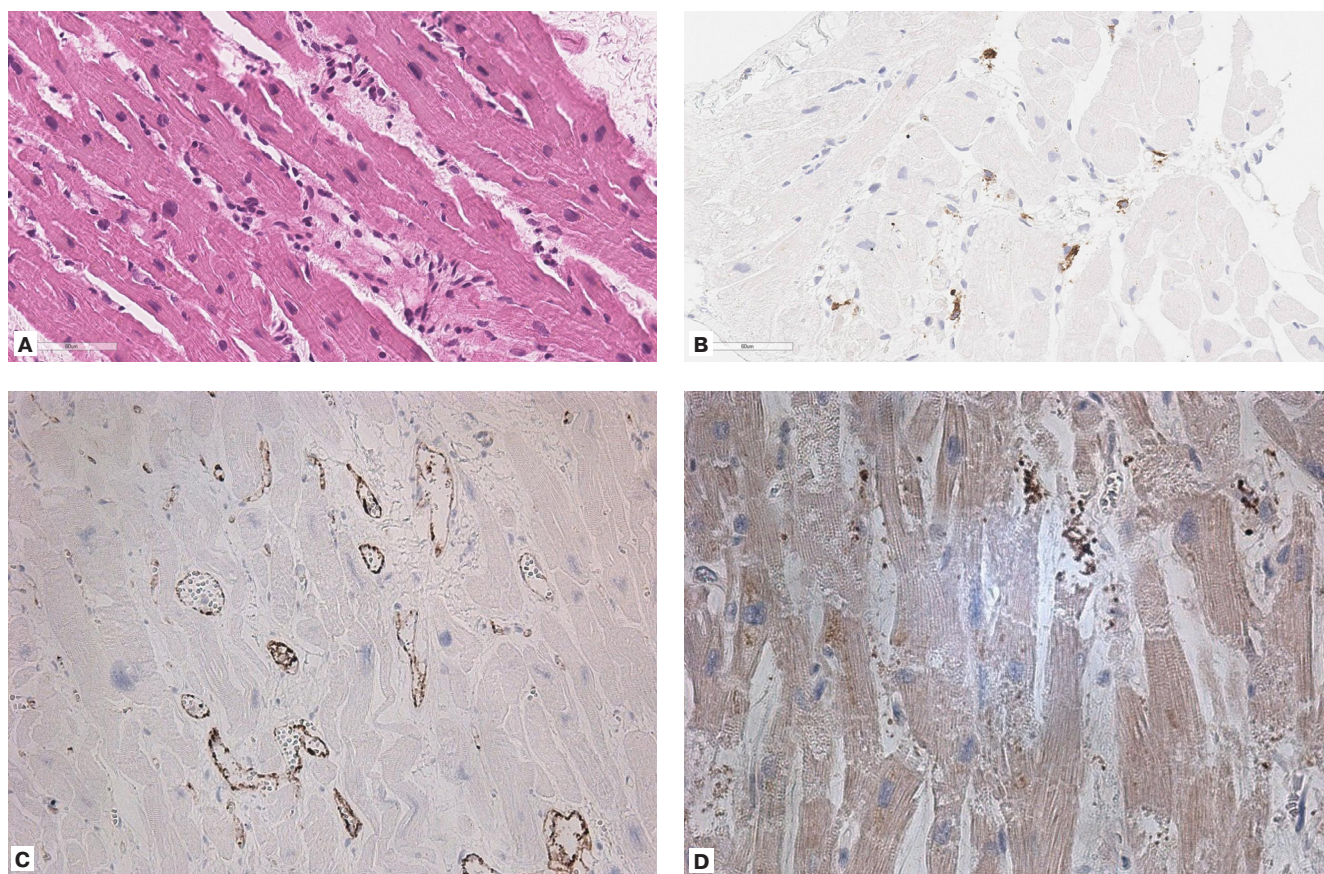


Рис. 5. Морфологические признаки, влияющие на развитие ФП.

Примечание: **А** — активный лимфоцитарный миокардит, окраска гематоксилин-эозин; **В** — CD68+ макрофаги в миокарде; **С** — Ang1 на эндотелии сосудов; **Д** — SARS-CoV-2 в эндотелии сосудов и макрофагах (коричневое окрашивание), $\times 400$.

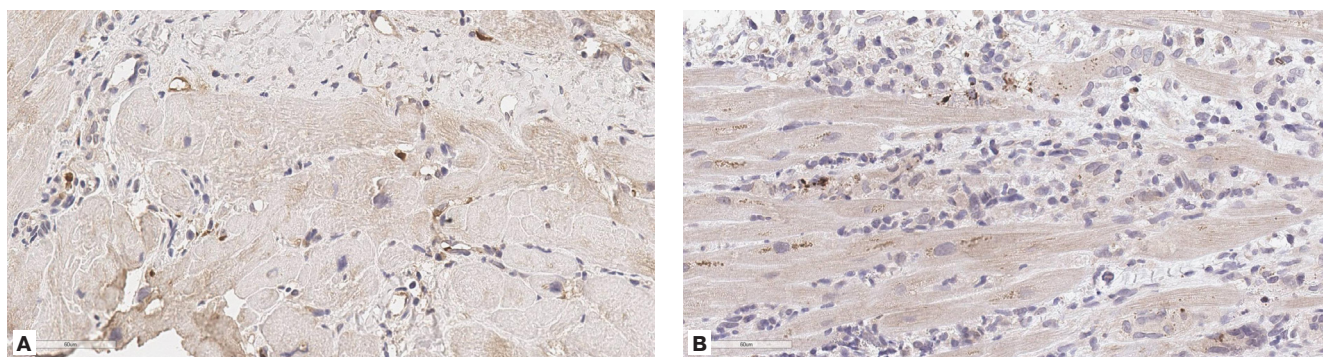


Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование миокарда пациента в постостром периоде COVID-19, увеличение 400.

Примечание: **А** — иммуноокрашивание TMS1/ASC: цитоплазматическая экспрессия в большей части макрофагов воспалительного инфильтрата; **В** — иммуноокрашивание NLRP3: цитоплазматическая гранулярная экспрессия в единичных клетках воспалительного инфильтрата.

крофагах (рис. 6), что подтверждает активацию путей врождённого иммунного ответа в миокарде на данном этапе заболевания.

Обсуждение

COVID-19 формирует гетерогенный аритмогенный субстрат, характеристики которого варьируют в зависимости от временной фазы заболевания. В острой фазе преобладает ишемический механизм

развития ФП, в основе которого лежит дисэндотелиоз с возникновением микротромбов и некрозов миокарда [13].

Важным дополнительным электрофизиологическим механизмом развития ФП в остром периоде может являться дисфункция коннексинов. Экспериментальные и клинические исследования демонстрируют, что при воспалении и перегрузке давлением происходит гипofосфорилирование Sx43 и его перераспределение

с щелевых контактов на латеральные мембраны кардиомиоцитов [14]. Это перераспределение приводит к потере электрической непрерывности и фрагментации волн деполяризации. Сходные изменения межклеточных соединений описаны при ХСН и фиброзе миокарда [15–17], что позволяет рассматривать острую COVID-19 как дополнительный фактор дестабилизации проводящей системы на фоне уже имеющегося ремоделирования у пациентов с сопутствующей патологией, включая гипертрофию ЛЖ, СД, ИБС и ХСН.

Дополнительным механизмом аритмогенеза может также быть нарушение кальциевого гомеостаза. В исследовании Kanuri SH, et al. продемонстрировано, что SARS-CoV-2 воздействует на ключевые регуляторы кальциевого обмена — рианодиновые рецепторы (RyR), кальциевую АТФазу саркоэндоплазматического ретикула (SERCA) и фосфоламбан (PLB), приводя к избыточному высвобождению кальция и его внутриклеточной аккумуляции. Кроме того, вирус может активировать внутренние деполяризующие токи (I_{CaL} , I_{Na}) и одновременно подавлять реполяризующие (I_{to} , I_{Ks} , I_{Kr}), создавая дополнительный аритмогенный фон [18].

В постостром периоде COVID-19 ассоциация ФП с дилатационной кардиомиопатией и миокардитом с экспрессией энтеровирусов во всех случаях в нашей когорте может отражать особенности выборки. Тем не менее выявленные корреляции с интенсивностью CD68+ инфильтрации миокарда, экспрессией маркеров ангиогенеза и сохранением spike-белка SARS-CoV-2 в клетках воспалительного инфильтрата свидетельствуют о потенциальной роли персистирующего вирус-индуцированного воспаления в формировании аритмогенного субстрата. Эти данные позволяют предположить существование адаптивного механизма развития ФП у данной категории пациентов, опосредованного хронической иммунной активацией и процессами тканевой реорганизации. Также в ряде исследований было показано, что именно увеличение количества макрофагов в миокарде является отличительной чертой постострого периода вкупе с продолжающейся репарацией миокарда от последствий острого периода COVID-19 [19].

Считается, что цитокиновый дисбаланс, характерный для острого периода COVID-19, играет ключевую роль в формировании аритмогенного субстрата. Повышение уровня ангиотензина [20] инициирует паракринно-аутокринную активацию фибробластов, что приводит к избыточному синтезу коллагена, ремоделированию межклеточного матрикса и нарушению электрической однородности миокарда [14]. Вероятно, именно этот механизм обуславливает более высокий риск развития аритмий у пациентов с выраженной экспрессией AngI, выявленной в нашем исследовании. Дополнительным фактором, поддерживающим аритмогенные изменения, может выступать персистенция вирусных антигенов в миокарде. Показано, что дли-

тельное присутствие патогенов, включая SARS-CoV-2, способствует хроническому воспалению и формированию устойчивого аритмогенного субстрата, резистентного к стандартной терапии и катетерной абляции [21]. Аналогичные явления описаны и при тяжёлом кризе гуморального отторжения трансплантата, сопровождающемся персистенцией антигенов SARS-CoV-2 [22, 23]. Эти данные подтверждают гипотезу о потенцирующем влиянии коронавирусной инфекции как в остром, так и в постостром периодах на развитие нарушений ритма и проводимости, в основе которых лежит сочетание воспаления, фиброза и электрической дезорганизации миокарда.

С другой стороны, в соответствии с классической концепцией "atrial fibrillation begets atrial fibrillation" [24], даже кратковременные эпизоды ФП, возникающие на фоне острого периода инфекции, могут индуцировать рефрактерные изменения, укорочение длины волны и формирование зон re-entry. Этот эффект, в условиях сохраняющейся персистирующей экспрессии spike-белка и структурного дисбаланса коллагенового матрикса, может объяснять прогрессирование от пароксизмальной ФП в острой фазе к длительно персистирующей и постоянной форме на поздних этапах заболевания.

Полученные данные об экспрессии белков инфламмасы NLRP3 и, в особенности, адаптерной молекулы TMS1/ASC в макрофагах воспалительного инфильтрата 1 пациента в постостром периоде, позволяют выдвинуть осторожное предположение о возможной роли активации инфламмасы и пироптоза в патогенезе персистирующего повреждения миокарда. Полученные данные указывают на потенциально перспективное направление для будущих исследований [25]. Вероятный патогенетический механизм может заключаться в том, что персистенция антигенов SARS-CoV-2 инициирует хроническую активацию инфламмасы NLRP3, что приводит к постоянному высвобождению провоспалительных цитокинов (таких как IL-1 β и IL-18) через механизм пироптоза, тем самым поддерживая воспаление и дисфункцию миокарда даже после элиминации вируса. Подтверждение этой гипотезы на больших когортах пациентов может открыть новые перспективы для таргетной противовоспалительной терапии.

Таким образом, COVID-19 обладает возможностями многоуровневого воздействия на сердечно-сосудистую систему — от молекулярных нарушений ионного гомеостаза клеток до структурного ремоделирования миокарда. Наличие коморбидной сердечно-сосудистой патологии в сочетании с системным воспалительным ответом представляет собой значимый фактор риска развития ФП как в остром, так и в постостром периоде инфекции.

Особого внимания заслуживает необходимость раннего начала антиаритмической терапии именно в остром периоде заболевания. Промедление с восстановлением

синусового ритма для таких пациентов может привести к усугублению морфологических изменений в миокарде и прогрессированию ФП до устойчивых форм, при которых вероятность успешного восстановления и поддержания синусового ритма существенно снижается.

Заключение

Проведенное исследование демонстрирует, что патогенез ФП на фоне COVID-19 имеет различные механизмы в остром и постостром периоде.

В остром периоде развитие ФП обусловлено преимущественно преморбидным фоном пациента. Ключевыми факторами риска являются наличие исходной сердечно-сосудистой патологии (ИБС, ХСН, СД), сопровождающейся ремоделированием миокарда и снижением

ФВ ЛЖ, а также пожилой возраст. На этом фоне острая COVID-19, вызывая нарушение микроциркуляции, приводит к тромбозам интрамиокардиальных артерий и некрозам кардиомиоцитов, которые и служат непосредственным морфологическим субстратом для возникновения аритмии у большинства пациентов.

В постостром периоде патогенез ФП обусловлен неполной репарацией миокарда с макрофагальной инфильтрацией и персистенцией вируса.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счёт и в рамках гранта "Изучение патогенеза миокардитов и перикардитов с позиции аутовоспаления и аутоиммунитета", руководитель НИР: Мячикова В. Ю. Номер гранта: 25-25-00337.

Литература/References

- Ryabykina GV. ECG changes in COVID-19. *Kardiologiya*. 2020;60(8):16-22. (In Russ.) Рябыкина Г.В. Изменения электрокардиограммы при инфекции COVID-19. *Кардиология*. 2020;60(8):16-22. doi:10.18087/cardio.2020.8.n1192.
- Kaliyaperumal D, Bhargavi K, Ramaraju K, et al. Electrocardiographic Changes in COVID-19 Patients: A Hospital-based Descriptive Study. *Indian J Crit Care Med*. 2022;26(1):43-8. doi:10.5005/jp-journals-10071-24045.
- He J, Wu B, Chen Y, et al. Characteristic Electrocardiographic Manifestations in Patients With COVID-19. *Can J Cardiol*. 2020;36(6):966.e1-966.e4. doi:10.1016/j.cjca.2020.03.028.
- Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819-24. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
- Abdeldayem EH, Raief Mosaad BM, Yassin A, Abdelrahman AS. Cardiac MRI in patients with COVID-19 infection. *Eur Radiol*. 2023;33(6):3867-77. doi:10.1007/s00330-022-09325-x.
- Ćorović A, Zhao X, Huang Y, et al. Coronavirus disease 2019-related myocardial injury is associated with immune dysregulation in symptomatic patients with cardiac magnetic resonance imaging abnormalities. *Cardiovasc Res*. 2024;120(14):1752-67. doi:10.1093/cvr/cvae159.
- Wang L, Gao J, Wang X, et al. Changes in dynamic electrocardiogram after COVID-19 infection: a self-controlled study. 2024. PREPRINT (Version 1) available at Research Square. doi:10.21203/rs.3.rs-3917697/v1.
- Lu D, Hu J, Qian J, Cheng F. Temporal variations in QTc interval during and after COVID-19 infection: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):738. doi:10.1186/s12872-024-04405-w.
- Rathore SS, Atulkar A, Remala K, et al. A systematic review and meta-analysis of new-onset atrial fibrillation in the context of COVID-19 infection. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2024;35(3):478-87. doi:10.1111/jce.16169.
- Yilmaz M, Mirzaoglu C. Individuals Recovered from Severe COVID-19 are Predispose to Develop Atrial Fibrillation. *Int J Gen Med*. 2025;18:4379-90. doi:10.2147/IJGM.S527058.
- Bosch NA, Cohen DM, Walkey AJ. Risk Factors for New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2019;47(2):280-7. doi:10.1097/CCM.0000000000003560.
- Rath B, Niehues P, Leitz P, Eckardt L. Atrial fibrillation in patients with sepsis and non-cardiac infections. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2019;30(3):256-61. doi:10.1007/s00399-019-0633-z.
- Mitrofanova LB, Makarov IA, Runov AL, et al. Clinical, morphological and molecular biological examination of the myocardium in COVID-19 patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):4810. (In Russ.) Митрофанова Л.Б., Макаров И.А., Рунов А.Л. и др. Клинико-морфологическое и молекулярно-биологическое исследование миокарда у пациентов с COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):4810. doi:10.15829/1560-4071-2022-4810.
- Burstein B, Nattel S. Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Relevance in Atrial Fibrillation. *JACC*. 2008;51(8):802-9. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.064.
- Noorman M, van der Heyden MA, van Veen TA, et al. Cardiac cell-cell junctions in health and disease: Electrical versus mechanical coupling. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;47(1):23-31. doi:10.1016/j.yjmcc.2009.03.016.
- Severs NJ. Gap junction remodeling in heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2002;8(6):S293-S299. doi:10.1054/jcaf.2002.129255.
- Severs NJ, Bruce AF, Dupont E, Rothery S. Remodelling of gap junctions and connexin expression in diseased myocardium. *Cardiovascular Research*. 2008;80(1):9-19. doi:10.1093/cvr/cvn133.
- Kanuri SH, Jayesh Sirkay P, Ulucay AS. COVID-19 HEART unveiling as atrial fibrillation: pathophysiology, management and future directions for research. *Egypt Heart J*. 2023;75(1):36. doi:10.1186/s43044-023-00359-0.
- Mayrina SV, Makarov IA, Mitrofanova LB et al. Clinical and morphological myocardial changes in patients with post-COVID-19 syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5582. (In Russ.) Майрина С.В., Макаров И.А., Митрофанова Л.Б. и др. Клинические и морфологические изменения в миокарде у пациентов с постковидным синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(11):5582. doi:10.15829/1560-4071-2023-5582.
- Camargo RL, Bombassaro B, Monfort-Pires M, et al. Plasma Angiotensin II Is Increased in Critical Coronavirus Disease 2019. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:847809. doi:10.3389/fcvm.2022.847809.
- Osadchy AM, Makarov IA, Skoptsova AV, et al. COVID-19 as a potential trigger for refractory arrhythmias and electrical storm in a patient with dilated cardiomyopathy: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(9):5512. (In Russ.) Осадчий А.М., Макаров И.А., Скопцова А.В. и др. COVID-19 как потенциальный триггер рефрактерных нарушений ритма и электрического шторма у пациента с дилатационной кардиомиопатией: описание клинического случая. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(9):5512. doi:10.15829/1560-4071-2023-5512.
- Makarov IA, Goncharova E, Danilova I, Mitrofanova L. Acute Humoral Rejection 12 Days Post-Heart Transplantation with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Antigen Expression in Myocardial Tissue: A Clinical Case. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2024;52(8):606-10. doi:10.5543/tkda.2023.64627.
- Mitrofanova L, Makarov I, Gorshkov A, et al. New Scenarios in Heart Transplantation and Persistency of SARS-CoV-2 (Case Report). *Life (Basel)*. 2023;13(7):1551. doi:10.3390/life13071551.
- Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92(7):1954-68. doi:10.1161/01.cir.92.7.1954.
- Bittner ZA, Schrader M, George SE, Amann R. Pyroptosis and Its Role in SARS-CoV-2 Infection. *Cells*. 2022;11(10):1717. doi:10.3390/cells11101717.

Адреса организаций авторов: ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, 197341, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Almazov National Medical Research Center, Akkuratova str., 2, St. Petersburg, 197341, Russia.