

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

На правах рукописи

Деришева Дарья Александровна

**СТАБИЛЬНАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА В
ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ**

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Яхонтов Давыд Александрович

Новосибирск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 СТАБИЛЬНАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	23
1.1 Кардиоваскулярная патология в отдаленном периоде перенесенной инфекции COVID-19: современное состояние проблемы.....	23
1.2 Структурно-функциональные особенности стабильной ишемической болезни сердца в постковидном периоде: роль инвазивной и неинвазивной диагностики.....	30
1.3 Показатели системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, фиброза и ремоделирования миокарда.....	38
1.3.1 Диагностическая и прогностическая значимость NT-proBNP и sST2....	45
1.4 Атерогенная дислипидемия и характеристика липидных компонентов резидуального риска.....	48
1.5 Генетические факторы, ассоциированные с риском и клиническим течением стабильной ишемической болезни сердца в постковидном периоде.	50
1.6 Когнитивные нарушения, тревожно-депрессивные расстройства и их значение при стабильной ишемической болезни сердца в постковидном периоде.....	56
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	63
2.1 Дизайн и этапы исследования.....	63
2.2 Общая характеристика обследованных больных ретроспективной группы и группы активного наблюдения.....	69
2.3 Методы исследования.....	71
2.3.1 Методы клинического обследования.....	71
2.3.2 Лабораторные методы диагностики.....	73
2.3.3 Инструментальные методы диагностики.....	79
2.3.4 Методы молекулярно-генетического анализа.....	84
2.3.5 Нейропсихологическое исследование.....	86

2.3.6 Методы статистической обработки результатов исследования.	88
ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ, МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ. . .	106
3.1 Сравнение группы активного наблюдения и ретроспективной группы.	106
3.2 Сравнительная характеристика больных группы активного наблюдения в зависимости от тяжести перенесенной инфекции.	129
3.3 Сравнение пациентов подгрупп активного наблюдения, с учетом взаимоотношения дебюта ишемической болезни сердца с перенесенной инфекцией COVID-19.	176
ГЛАВА 4 ВАРИАНТЫ НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ, СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ, ГЕМОСТАЗА И ФОЛАТНОГО ЦИКЛА.	205
4.1 Варианты нуклеотидной последовательности генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, сосудистого ремоделирования, гемостаза и фолатного цикла у больных группы активного наблюдения в зависимости от тяжести перенесенной инфекции.	205
4.2 Варианты нуклеотидной последовательности генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, сосудистого ремоделирования, гемостаза и фолатного цикла у больных группы активного наблюдения в зависимости от времени дебюта ишемической болезни сердца.	213
ГЛАВА 5 ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЙ СПЕКТР И КОГНИТИВНЫЙ СТАТУС.	234
5.1 Показатели тревожно-депрессивного и когнитивного статуса у больных стабильной ишемической болезни сердца в постковидном периоде (группа активного наблюдения).	234
5.2 Тревожно-депрессивный спектр и когнитивный статус у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от тяжести перенесенной инфекции.	236

5.3 Тревожно-депрессивный спектр и когнитивный статус больных в зависимости от времени дебюта ишемической болезни сердца по отношению к перенесенной COVID-19.	241
ГЛАВА 6 ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ И НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ.	247
6.1 Связь клинико-биохимических, эндотелиальных, гемодинамических, сосудистых, психологических и генетических факторов с неблагоприятным течением стабильной ишемической болезни сердца и наличием гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий в постковидном периоде.	247
6.2 Предикторы гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий и неблагоприятного течения заболевания у больных со стабильной ишемической болезни сердца в постковидном периоде.	255
ОБСУЖДЕНИЕ.	272
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	311
ВЫВОДЫ.	316
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	320
ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ.	322
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	323
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	327

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает оставаться одной из ведущих причин заболеваемости, инвалидизации и смертности как в Российской Федерации, так и во всем мире [10; 75; 82; 93]. По данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) ежегодно уносят более 17 миллионов жизней, из которых значительная доля приходится на хронические формы ИБС [103; 452]. Согласно прогнозам, ИБС останется ведущей причиной сердечно-сосудистой смертности, с ожидаемым числом 20 миллионов смертей к 2050 году [229]. В структуре хронических коронарных синдромов стабильная ИБС занимает ключевое положение, отражая длительное течение атеросклеротического процесса и функциональные особенности коронарного кровообращения [82; 249].

Пандемия COVID-19 вызвала кардинальные изменения в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости. Несомненно, инфекция SARS-CoV-2 оказывает полиморфное влияние на сердечно-сосудистую систему, затрагивая ее как в остром периоде заболевания, так и в фазе восстановления. Во время острого периода COVID-19, индуцированного SARS-CoV-2, системное воспаление может служить триггером для повышения риска ИБС за счет усиления сосудистого повреждения и протромботической активности [427]. У пациентов с ИБС значительно возрастает риск тяжелого течения инфекции COVID-19 [172]. Это обусловлено, прежде всего, активацией системного воспалительного ответа, который индуцирует эндотелиальную дисфункцию. Нарушение целостности и функциональной активности сосудистого эндотелия в условиях воспаления способствует тромбогенезу, создавая патофизиологическую основу для развития тромботических осложнений [177; 316].

В настоящее время накоплены данные, демонстрирующие увеличение риска развития и декомпенсации ССЗ у пациентов в отдаленном периоде перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [245; 333]. В постковидном периоде,

продолжающемся более 12 недель после перенесенной острой инфекции, могут сохраняться признаки хронического воспаления, активации нейрогуморальных механизмов, дисбаланса липидного и углеводного обмена, что в совокупности способствует прогрессированию атеросклероза и нарушению адаптационно-компенсаторных механизмов у больных ИБС [178; 298; 399]. Перенесенная инфекция SARS-CoV-2 даже в легкой или бессимптомной форме ассоциируется с повышенным долгосрочным риском сердечно-сосудистых событий, включая манифестацию или прогрессирование ИБС [241; 460; 473]. Тяжесть острой фазы COVID-19 коррелирует с частотой возникновения и тяжестью сердечно-сосудистых заболеваний, даже у пациентов, не нуждавшихся в госпитализации [92; 179]. Согласно данным регистра АКТИВ, в постгоспитальном периоде COVID-19 у 5,6 % и 6,4 % пациентов через 3 и 6 месяцев соответственно были впервые выявлены сердечно-сосудистые и метаболические заболевания, включая ИБС. При этом ИБС до заражения была диагностирована у 20,6 % пациентов, а ИБС de novo чаще встречалась у лиц с более тяжелым течением инфекции, старшего возраста и наличием ожирения [34]. Отдельного внимания заслуживает изучение липидного обмена в постковидном контексте. В течение первого года после перенесенной инфекции COVID-19 у пациентов сохраняется повышенный риск развития нарушений липидного обмена, причем выраженность и частота этих отклонений демонстрируют зависимость от степени тяжести перенесенного заболевания [461]. Уровень липопротеина(а) (Лп(а)) традиционно рассматривается как стабильный генетически детерминированный маркер сердечно-сосудистого риска [285; 449]. Однако некоторые данные свидетельствуют о его временном повышении в острый период инфекции SARS-CoV-2 с последующим снижением на 48 % через год, что указывает на его возможную роль в воспалительном ответе [200]. Более того, у пациентов с COVID-19 повышенный Лп(а) демонстрировал более сильную ассоциацию с риском ИБС по сравнению с COVID-негативными лицами [290]. Эти компоненты приобретают дополнительное значение как маркеры неблагоприятного прогноза у пациентов с ИБС после перенесенного COVID-19.

Эндотелиальная дисфункция, сохраняющаяся в постковидном периоде, рассматривается как одно из ключевых звеньев патогенеза ИБС [176]. Перенесенная инфекция SARS-CoV-2 инициирует развитие персистирующего воспалительного ответа, сопровождающегося гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, что способствуют активации клеток врожденного и адаптивного иммунитета, нарушению механизмов иммунорегуляции и формированию повреждающего воздействия на эндотелий сосудов. Эти процессы создают условия для ускоренного развития атеросклеротических изменений, прогрессирования коронарного атерогенеза и ухудшения клинического течения стабильной ИБС у пациентов, перенесших COVID-19 [64; 143]. Стойкое воспаление после перенесенной инфекции значительно ускоряет прогрессирование атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, что позволяет предположить, что COVID-19 может усугублять прогрессирование ИБС [178; 207].

Одним из ключевых механизмов патогенетического воздействия SARS-CoV-2 является взаимодействие вируса с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) через рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2). Снижение активности АПФ2 при COVID-19 приводит к дисбалансу РААС с активацией провоспалительных и прооксидантных процессов и повышением тромбогенного потенциала [169; 345]. Варианты нуклеотидной последовательности РААС считаются важными факторами риска развития ИБС [104; 222; 433]. Инфекция SARS-CoV-2 активирует каскад молекулярных процессов, приводящих к развитию геномной нестабильности и увеличению частоты генетических вариаций. Тем самым формируются предпосылки для формирования клеточных популяций с патологическим профилем мутагенеза, характеризующихся аномально высокой скоростью накопления различных типов генетических повреждений и утратой нормальных механизмов контроля клеточного деления [408; 435]. Наряду с этим постковидный период характеризуется психоэмоциональной нестабильностью и когнитивными нарушениями, особенно у лиц с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией

[175; 364]. Эти аспекты остаются недостаточно изученными, несмотря на их возможное влияние на приверженность терапии, качество жизни и клинические исходы. В связи с этим комплексное исследование стабильной ИБС в постковидном периоде, предусматривающее всесторонний анализ патогенетических механизмов, включающий системное персистирующее воспаление, эндотелиальную дисфункцию, нейрогуморальные и метаболические дисбалансы, генетическую предрасположенность, а также их клинические проявления и особенности течения заболевания, является не только актуальной научной задачей, но и представляет собой значимый вклад в развитие персонализированных стратегий профилактики, диагностики и терапии ИБС в контексте изменяющихся медико-биологических последствий пандемии COVID-19.

Степень разработанности темы диссертации

Ишемическая болезнь сердца, как одно из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний активно изучается на протяжении многих десятилетий. Научные исследования охватывают широкие аспекты патогенеза, диагностики, лечения и профилактики стабильной формы ИБС. Значительный вклад в изучение хронической ИБС внесли как отечественные, так и зарубежные авторы, включая Ю. Н. Беленкова, О. Л. Барбараш, С. А. Бойцова, А. С. Галявич, Д. В. Дуплякова, М. В. Ежова, Р. С. Карпова, Ж. Д. Кобалава, А. И. Мартынова, С. В. Недогода, А. В. Панова, Е. В. Шляхто, Е. И. Чазова, В. Н. Чумакова, Ю. Н. Метелицына, М. М. Петрова, E. Braunwald, G. Montalescot, G. Marenzi, U. Sechtem, а также крупные международные исследовательские группы – KAMMA, EUROASPIRE, CLARIFY, ISCHEMIA trial, COURAGE trial и др.

Однако особенности течения ИБС в постковидном периоде представлены в литературе значительно менее широко. Вопросы этой тематики освещены в работах Г. П. Арутюнова, О. М. Драпкиной, А. О. Конради, Р. И. Литвененко, Ю. М. Лопатина, Е. И. Тарловской, Л. А. Шпагиной, Е. В. Шляхто, И. С. Явелова, D. M. Cai, Z. N. Hatmi, Ioannou, N. Y. Kusumawardhani, W. Wang и Y. Xie.

Высокая распространённость атеросклеротического процесса, коморбидность ИБС и перенесённой инфекции COVID-19, а также неблагоприятный прогноз в постковидном периоде обуславливают необходимость дальнейшего углублённого изучения проблемы.

Значимую роль провоспалительных цитокинов в патогенезе ИБС, особенно в условиях постковидного воспалительного синдрома, подтверждают работы Н. М. Агаркова, Н. Т. Мирзоева, С. Lionte, С. Schultheiß, А. Seitz, А. G. Vassiliou и Р. Ridker. Постковидные изменения липидного обмена ассоциируются с остаточным сердечно-сосудистым риском, о чем свидетельствуют данные П. С. Садовникова, N. Dai, J. Warzywoda и Е. Xu.

Активно развивается направление, связанное с изучением молекулярно-генетических основ патогенеза ИБС в контексте перенесенной инфекции SARS-CoV-2. Особое внимание уделяется оценке вклада вариантов нуклеотидной последовательности генов РААС, регуляции сосудистого тонуса и эндотелиальной функции, компонентов системы гемостаза и фолатного цикла в формирование предрасположенности к ИБС и ее прогрессированию. Работы В. И. Подзолкова, Д. Л. Мойсовой, S. J. A. Abbood, X. Lu, E. Pairo-Castineira, S. Tang, W. Wang, N. Yamamoto, H. Zeberg внесли значительный вклад в понимание генетической уязвимости тяжелого течения COVID-19 и ассоциированных сосудистых осложнений, включая ИБС. Тем не менее, недостаточно системных исследований, в которых бы одновременно рассматривались варианты нуклеотидной последовательности генов РААС, эндотелиальной регуляции сосудов системы гемостаза крови и фолатного цикла, функциональное состояние эндотелия, уровень биомаркеров воспаления и структурно-функциональные изменения миокарда у пациентов со стабильной ИБС, перенесших COVID-19.

Когнитивная функция, частота тревоги и депрессии у больных ИБС также описаны в работах: Ф. И. Белялова, В. В. Гафарова, О. М. Драпкиной, Ю. В. Нагибина, Н. А. Николаева, М. Д. Смирновой, А. Н. Репина, М. С. Черняевой, L. Askin, Celano Ch. Millstein R., H. R. Karlsen, L. Premraj,

М. Quan. Однако, эти состояния требуют более детального изучения у больных ИБС в постковидном периоде.

Актуальность и недостаточная разработанность проблемы, связанной с нарастающей частотой сердечно-сосудистой патологии в постковидном периоде, а также с более тяжелым течением уже имеющейся ИБС на фоне перенесенной инфекции SARS-CoV-2, обусловили необходимость проведения настоящего диссертационного исследования.

Научная гипотеза исследования

Перенесенная инфекция SARS-CoV-2 является модифицирующим фактором течения стабильной ишемической болезни сердца, формирующим фенотип заболевания, характеризующийся системными метаболическими и воспалительными нарушениями, эндотелиальной дисфункцией, атерогенной дислипидемией и активацией тромбо-воспалительных каскадов. Совокупность этих звеньев определяет клинико-лабораторные и ангиографические особенности стабильной ишемической болезни сердца в постковидном периоде и с учетом индивидуальных генетических предрасположенностей может способствовать повышению риска развития гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий.

Цель исследования

Оценить особенности течения стабильной ишемической болезни сердца у пациентов в постковидном периоде на основании комплексного анализа клинических, лабораторных, ангиографических, психологических и генетических показателей и выявить совокупность факторов, определяющих риск развития гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий.

Задачи исследования

1. Сопоставить клиническую картину, лабораторные данные, структурно-функциональные характеристики миокарда и ангиографические

особенности поражения коронарного русла больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде и больных, обследованных до пандемии COVID-19.

2. Провести сравнительный анализ клинических, лабораторных и инструментальных показателей больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде в зависимости от степени тяжести перенесенной инфекции COVID-19.

3. Сопоставить клинические, лабораторные и инструментальные показатели больных стабильной ишемической болезнью сердца, впервые диагностированной в постковидном периоде, с аналогичными показателями больных стабильной ишемической болезнью сердца, диагностированной до перенесённой коронавирусной инфекции.

4. Изучить характер поражения коронарного русла по данным селективной коронароангиографии и выявить частоту мультифокального атеросклероза у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде.

5. Определить уровни маркеров системного воспаления, показатели атерогенной дислипидемии и резидуального кардиоваскулярного риска больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде.

6. Определить ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности генов, участвующих в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эндотелиальной функции, гемостаза и фолатного цикла, в зависимости от тяжести перенесённой инфекции SARS-CoV-2 и времени дебюта стабильной ишемической болезни сердца.

7. Определить когнитивный статус и выявить частоту тревожно-депрессивных расстройств у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде.

8. Разработать алгоритм стратификации риска гемодинамически значимого стенозирования коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде с учетом клинических,

лабораторных, инструментальных и генетических факторов.

Научная новизна

Впервые установлены комплексные различия клинико-anamnestических, лабораторных, морфофункциональных и ангиографических характеристик между больными стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде и больными, обследованными до начала пандемии COVID-19. Показано, что у больных ишемической болезнью сердца в постковидном периоде заболевание характеризовалось большей частотой стенокардии напряжения и хронической сердечной недостаточности высоких функциональных классов, большей частотой недостижения целевых уровней артериального давления, повышенным резидуальным риском, связанным с дислипидемией, признаками диастолической дисфункции, а также большей распространённостью гемодинамически значимого многососудистого поражения и рестенозов коронарных артерий.

Впервые выявлено, что у больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенёсших COVID-19 среднетяжёлого течения, по сравнению с больными после лёгкой формы инфекции формируется более неблагоприятный клинико-функциональный фенотип, характеризующийся более частым недостижением целевых уровней артериального давления, большей распространённостью хронической сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса, высокой частотой диастолической дисфункции, признаками ремоделирования миокарда и снижением миокардиальной перфузии.

Расширены представления о характере поражения коронарного русла у больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенёсших COVID-19 среднетяжёлого течения: установлена более высокая частота гемодинамически значимых стенозов и многососудистого поражения, а также рестенозов после чрескожных коронарных вмешательств при сохранении высокой распространённости мультифокального атеросклероза, что отражает системный и генерализованный характер атеросклеротического процесса в постковидном периоде.

Выявлены отличительные клинико-функциональные и ангиографические особенности больных стабильной ишемической болезнью сердца, впервые диагностированной в постковидном периоде, по сравнению с больными, у которых заболевание было установлено до перенесённой коронавирусной инфекции: меньшая длительность гипертензивного анамнеза, более низкий функциональный класс стенокардии напряжения, более редкие случаи инфаркта миокарда в анамнезе при одновременном увеличении частоты повторных инфарктов, а также более частое наличие неизменённых коронарных артерий или их гемодинамически незначимых стенозов.

Установлено, что у больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенёвших COVID-19 среднетяжёлого течения, формируется характерный профиль системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений, проявляющийся повышением уровней интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли- α , моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, высокочувствительного С-реактивного белка, D-димера и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида, а также признаками атерогенной дислипидемии – увеличением содержания триглицеридов, аполипопротеина В (АpoВ), липопротеина (а), повышение соотношения АpoВ/АpoА1 и триглицерид-глюкозного индекса, что отражает сохранение высокого резидуального кардиоваскулярного риска в постковидном периоде.

Впервые установлены ассоциации между среднетяжёлым течением перенесённой COVID-19 у больных стабильной ишемической болезнью сердца и вариантами нуклеотидной последовательности генов *ACE 278 INS/DEL* (rs1799752), *AGT 704 T/C* (rs699), *AGTR2 1675G/A* (rs1403543), *eNOS 894 G/T* (rs1799983), *ITGA2 807 C/T* (rs1126643), *ITGB3 155 T/C* (rs5918), а также впервые определены генетические варианты, потенциально предрасполагающие к развитию ишемической болезнью сердца в постковидном периоде – *eNOS 786 T/C* (rs2070744), *ADD1 1378 G/T* (rs4961) и *eNOS 894 G/T* (rs1799983).

Проведённая комплексная оценка тревожно-депрессивных расстройств, когнитивного статуса и приверженности к терапии у больных стабильной

ишемической болезнью сердца в постковидном периоде показала, что при среднетяжёлом течении перенесённой инфекции отмечаются более высокие уровни тревоги и депрессии, чаще выявляются когнитивные нарушения предметного и дементного уровня, а также сохраняется недостаточная общая приверженность к терапии.

Впервые разработана и предложена прогностическая модель (программа для ЭВМ) для оценки вероятности гемодинамически значимого поражения коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде, включающая совокупность клинических, ангиографических, биохимических и функциональных предикторов, что позволяет повысить точность персонализированной стратификации риска и обоснованность выбора диагностической и терапевтической тактики.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выделение клиничко-лабораторных и ангиографических особенностей течения стабильной ишемической болезни сердца у больных в постковидном периоде с различной степенью тяжести перенесенной инфекции позволило уточнить возможные патофизиологические механизмы ее прогрессирования, включая роль резидуального риска по липидному и воспалительному компоненту, эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений.

Обнаруженные различия в структуре поражения коронарного русла, степени ремоделирования миокарда и выраженности клиничко-функциональных нарушений в подгруппах больных с дебютом ишемической болезни сердца после перенесенного COVID-19 и с ранее установленным диагнозом могут быть использованы для персонификации подходов к диагностике и наблюдению за данной категорией больных.

Данные о профиле системного воспаления, уровнях циркулирующих биомаркеров сердечной недостаточности и фиброза, в совокупности с результатами генотипирования и оценки когнитивного статуса создают основу для комплексной стратификации риска у больных стабильной ишемической

болезнью сердца в постковидном периоде.

Анализ проводимой гиполипидемической и антиангинальной терапии на амбулаторном этапе продемонстрировал наличие клинически значимых дефектов в назначениях, что подчеркивает необходимость внедрения адаптированных схем медикаментозного сопровождения пациентов, перенесших COVID-19.

Выявленные особенности когнитивного и психоэмоционального статуса у больных ишемической болезнью сердца в постковидном периоде, особенно при более тяжелом течении инфекции в анамнезе, указывают на целесообразность включения скрининговой оценки когнитивной дисфункции в алгоритм наблюдения за данной группой больных.

Разработанный многоуровневый подход к комплексной оценке сердечно-сосудистого статуса позволяет выявлять гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий и учитывать спектр метаболических, генетических и психоэмоциональных факторов. Полученные результаты могут быть использованы при разработке индивидуализированных программ вторичной профилактики ишемической болезни сердца в постковидном периоде.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой настоящего исследования послужили обобщенные данные клинических и экспериментальных исследований отечественных и зарубежных авторов, посвященные проблемам ИБС в постковидном периоде и системным последствиям перенесенной инфекции SARS-CoV-2, что обеспечило теоретическую и аналитическую базу для формирования дизайна исследования. Исследование выполнено на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер». В рамках работы проведено комплексное клиническое, антропометрическое, лабораторное и инструментальное обследование 656 больных стабильной ишемической болезнью сердца в рамках открытого описательного контролируемого исследования с ретроспективным анализом.

Все этапы работы соответствовали этическим стандартам, утверждённым

Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., пересмотр 2013 г.); протокол одобрен Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 149 от 20.12.2022). Включение пациентов в исследование осуществлялось на основании подписанного добровольного информированного согласия.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлены различия клинико-лабораторных, инструментальных и ангиографических характеристик больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде по сравнению с группой больных, обследованных до начала пандемии COVID-19: у больных, не перенесших COVID-19, значимо реже выявляются многососудистые гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий, рестенозы, а также реже регистрируются проявления ремоделирования миокарда, диастолической дисфункции и мультифокального атеросклероза.

2. У больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19 среднетяжёлого течения, по сравнению с больными, перенесшим лёгкую форму инфекции, значимо чаще выявлялись дебют ишемической болезнью сердца в постковидном периоде, недостижение целевых уровней артериального давления, желудочковые нарушения ритма, хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, хроническая болезнь почек С3, сахарный диабет 2 типа, низкая толерантность к физической нагрузке и более выраженные дефекты миокардиальной перфузии по данным сцинтиграфии миокарда.

3. У больных стабильной ишемической болезнью сердца, впервые выявленной в постковидном периоде, по сравнению с больными, у которых заболевание было диагностировано до перенесённой коронавирусной инфекции, реже встречалось среднетяжёлое течение инфекции, был более короткий анамнез артериальной гипертензии, диагностировались более низкие функциональные

классы стенокардии напряжения и хронической сердечной недостаточности, реже выявлялась диастолическая дисфункция, реже в анамнезе диагностированы инфаркт миокард и коронарные реваскуляризации, но чаще диагностирован повторный инфаркт миокарда в постковидном периоде.

4. Характер поражения коронарного русла у пациентов с ишемической болезнью сердца в постковидном периоде определяется как тяжестью перенесенной инфекции COVID-19, так и временем дебюта заболевания: при среднетяжелом течении коронавирусной инфекции по сравнению с легкой формой чаще выявляются гемодинамически значимые стенозы, многососудистое поражение коронарных артерий, вовлечение правой коронарной артерии, при отсутствии значимых различий в частоте мультифокального атеросклероза; у больных с диагностированной ишемической болезнью сердца до перенесенной инфекции SARS-CoV-2, по сравнению с больными с впервые выявленной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде, чаще встречаются гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий.

5. Показатели системного воспаления, миокардиального ремоделирования и атерогенной дислипидемии у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде, формирующие и поддерживающие высокий уровень резидуального кардиоваскулярного риска, варьировали в зависимости как от тяжести перенесенной коронавирусной инфекции, так и от времени дебюта заболевания: у больных, перенесших среднетяжелое течение COVID-19, выявлялись значимо более высокие значения моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина- 1β , высокочувствительного С-реактивного белка, миоглобина, N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), D-димера, липопротеина (а), аполипопротеина В, а также повышенные значения соотношения ApoB/ApoA-1 и триглицерид-глюкозного индекса; у больных ишемической болезнью сердца, диагностированной до перенесенной COVID-19, регистрировались более высокие уровни сосудистого эндотелиального фактора роста, NT-proBNP и цистатина С.

6. Установлены различия в распределении 24 изученных вариантов нуклеотидной последовательности генов ангиотензин-альдостероновой системы, эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса, системы гемостаза и фолатного цикла у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде: для больных среднетяжелого течения COVID-19 характерно повышенная частота генотипов *DEL/DEL* гена *ACE 287 INS/DEL* (rs1799752), *C/C* гена *AGT 704 T/C* (rs699), *G/A* гена *AGTR2 1675 G/A* (rs1403543), *T/T* гена *eNOS 894 G/T* (rs1799983), *T/T* гена *ITGA2 807 C/T* (rs1126643) и *C/C* гена *ITGB3 1565 T/C* (rs5918); при впервые диагностированной стабильной ишемической болезни сердца в постковидном периоде чаще выявляются гетерозиготные варианты *786 C/T* (rs2070744) и *894 G/T* (rs1799983) гена *eNOS*, а также *G/T* (rs4961) гена *ADD1*.

7. Установлена зависимость выраженности когнитивных и тревожно-депрессивных нарушений у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде от тяжести перенесенной инфекции: при среднетяжелом течении COVID-19 выше частота деменции легкой и умеренной степени, а также субклинических и клинических форм тревоги и депрессии по сравнению с пациентами, перенесшими легкую форму инфекции.

8. На основании комплексной оценки клинико-лабораторных, инструментальных, ангиографических, биохимических и молекулярно-генетических показателей разработана персонифицированная модель прогнозирования риска наличия гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде, реализованная в виде программного продукта (калькулятора для ЭВМ).

Степень достоверности

Объектом исследования выступили больные стабильной ишемической болезнью сердца, в постковидном периоде. Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным объемом выборки (431 больной в группе активного наблюдения и 225 – в ретроспективной группе),

использованием широкого спектра современных лабораторных, инструментальных и клинико-функциональных методов обследования, корректной постановкой цели и задач исследования, а также опорой на обоснованный анализ актуальных данных научной литературы.

Предварительный анализ гарантировал полную проверку исходных данных на наличие опечаток и «выбросов» (outliers). Обоснованность выбора статистических методов сравнения подкрепляется проверкой условий применимости: нормальности распределений и однородности отклонений. Обоснованность клинической значимости различий, помимо расчетов статистического уровня значимости p , подкрепляется вычислением абсолютных и относительных средних различий между группами (effect sizes). Качество многофакторных моделей риска обеспечивается калибровкой методами ROC-анализа и аналитико-графической проверкой соответствия (goodness of fit). Для воспроизводимости все статистические расчеты созданы в виде скриптов языка R. Точность вычислений гарантируется использованием исключительно проверенных (протестированных) пакетов из официального репозитория CRAN.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: Конгрессе Российского кардиологического общества (Москва, 2023; Санкт-Петербург, 2024; Казань, 2025); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Кардиология-2025: инновационные аспекты диагностики, профилактики и лечения» (Новосибирск, 2025); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Трудовое долголетие: инновационная кристаллизация проблем ранней диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний» (Новосибирск, 2025); Международной конференции Евразийской Ассоциации терапевтов «Инновации во внутренней медицине» (онлайн, 2024); региональной конференции Российского кардиологического общества (Новосибирск, 2024); научно-практической

конференции с международным участием «Внесердечные проблемы кардиологических пациентов» (Новосибирск, 2024); межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 2022); XV научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа с международным участием (онлайн, 2025); областной научно-практической конференции «Фундаментальные аспекты кардиологии в решении задач профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 2025).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2025).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и эпигенетические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний в терапевтической клинике», номер государственной регистрации 121061700029-5.

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер». Результаты работы используются в образовательном процессе на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, а также на кафедре неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России при подготовке студентов, ординаторов и врачей.

Публикации

По теме диссертации 25 научных работ, в том числе 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ и 15 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, из них 3 статьи в журналах категории К1, 9 статей в журналах категории К2, распределенных по категориям К1, К2, К3, в том числе 5 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus и GeoRef.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 381 странице машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, ограничения исследования, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Список литературы представлен 477 источниками, из которых 377 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 76 таблиц и 23 рисунков.

Личный вклад автора

Автор принимал участие на всех этапах выполнения диссертационной работы, провел аналитический обзор современной отечественной и зарубежной литературы, проводил разработку дизайна и организации исследования, сбор первичного материала, интерпретировал лабораторные и клинико-инструментальные исследования. Статистическая обработка результатов исследования проведена на базе ФГБУН Института вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения РАН при участии ведущего научного сотрудника, заведующего лабораторией численного анализа стохастических дифференциальных уравнений канд. физ.-мат. наук В. Л. Лукиновым. Определение уровней цитокинов, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1),

липопротеина(а), аполипопротеинов А1 и В, а также анализ вариантов нуклеотидной последовательности генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, регуляции сосудистого тонуса, системы гемостаза и фолатного цикла осуществлялись на базе акционерного общества «Вектор-Бест», исполнитель Аглетдинов Э. Ф., д-р мед. наук, доцент, заместитель генерального директора по научной работе АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

ГЛАВА 1 СТАБИЛЬНАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Кардиоваскулярная патология в отдаленном периоде перенесенной инфекции COVID-19: современное состояние проблемы

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, оказала беспрецедентное воздействие на глобальное здравоохранение, затронув не только острый период заболевания, но и отдаленные последствия, получившие обобщенное наименование «постковидное состояние» или post-COVID-19 condition, согласно классификации ВОЗ (2021) [454]. Термин «долгосрочные последствия COVID-19» охватывает широкий спектр нарушений, включая как сохраняющиеся симптомы острого заболевания, так и постковидный синдром (post-COVID-19 syndrome). Согласно критериям ВОЗ постковидный синдром диагностируется при наличии симптомов, сохраняющихся или вновь возникающих спустя не менее 12 недель от начала острой фазы COVID-19 и не объясняющихся альтернативным диагнозом. Это состояние внесено в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра под кодом U09.9 – «Состояние после COVID-19, неуточненное» [453]. Хотя риск развития постковидного состояния снизился по сравнению с началом пандемии, по состоянию на 2025 год он остается на уровне примерно 6 % среди перенесших SARS-CoV-2 [454]. В крупном популяционном исследовании Ioannou G. N. и соавт. (2022) показано, что коды, отражающие постковидное состояние, применяются ограниченно даже при высокой распространённости соответствующих симптомов, что свидетельствует необходимости стандартизации критериев диагностики и ведения пациентов с постковидным синдромом [383].

Увеличивающееся число клинических и эпидемиологических исследований свидетельствует о том, что постковидный синдром может развиваться независимо от тяжести перенесенной инфекции, включая случаи с легким и среднетяжелым

течением заболевания [35; 189]. К факторам, способствующим развитию постковидного состояния, относятся неблагоприятные социально-экономические условия, наличие депрессивных расстройств до инфицирования, женский пол, пожилой возраст, ожирение, хронические заболевания [272]. Согласно данным M. S. Durstenfeld и соавт. (2023), выраженность и продолжительность постковидных симптомов может также зависеть от варианта SARS-CoV-2, вызвавшего инфекцию, при этом более поздние штаммы, такие как Omicron, ассоциируются с меньшей частотой длительных проявлений заболевания [192].

С накоплением клинического опыта и расширением научных данных становится все более очевидным, что инфекция SARS-CoV-2 обладает способностью инициировать широкий спектр системных нарушений, выходящих далеко за пределы респираторной симптоматики. Особое клинико-прогностическое значение при этом приобретают сердечно-сосудистые осложнения, которые нередко выступают в роли ключевых детерминант неблагоприятного исхода и существенно повышают риск летальности [116]. После завершения острой фазы пандемии особую значимость приобрела оценка отдаленных кардиоваскулярных последствий COVID-19. В ретроспективном исследовании на базе TriNetX Wang W. и соавт. установили, что в течение 12 месяцев после инфекции у невакцинированных лиц сохранялся повышенный риск развития ИБС, аритмий, миокардита и ХСН, особенно у пациентов с метаболическими нарушениями [447]. В проспективном когортном исследовании Huang C. и соавт. было показано, что через 6 месяцев после выписки из стационара по поводу COVID-19 у значительной доли пациентов сохранялись симптомы, указывающие на возможное вовлечение сердечно-сосудистой системы в отдаленном периоде. Наиболее часто отмечались одышка при физической нагрузке (26 %), ощущение сердцебиения (9 %) и боль в грудной клетке (5 %). Подобные проявления могут отражать остаточные миокардиальные изменения, а также дисфункцию вегетативной регуляции сердечного ритма и сосудистого тонуса [245]. Кардиоваскулярная патология в отдаленном постковидном периоде выходит за рамки классических инфекционных последствий, представляя собой

мультифакторный клинико-патофизиологический феномен. Согласно крупным когортным исследованиям [136; 241; 460; 473], у пациентов, перенесших COVID-19, в течение нескольких месяцев и даже лет сохраняется повышенный риск развития артериальной гипертензии (АГ), ИБС, аритмии, тромботических осложнений и хронической сердечной недостаточности. Причем указанные риски достоверно возрастают с увеличением тяжести перенесенной инфекции и требуют долгосрочного наблюдения. В проспективном когортном исследовании на выборке взрослого населения Великобритании Rezel-Potts и соавт. проанализировали кардиометаболические последствия COVID-19 в течение 12 месяцев. Установлено статистически значимое повышение риска ИБС, АГ, сердечной недостаточности и аритмий, даже после легкого или умеренного течения инфекции, при том, что наибольший уровень риска отмечался в первые 12 недель после заболевания [384]. Анализ крупной когортной выборки, включавшей более 690 тыс. пациентов, перенесших COVID-19, продемонстрировал достоверное повышение риска развития широкого спектра сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с контрольной популяцией. У лиц, перенесших COVID-19, значимо чаще регистрировались нарушения ритма, ишемические и воспалительные заболевания сердца, тромбоэмболические события, а также цереброваскулярные осложнения. Повышенный риск затрагивал как мужчин, так и женщин и сохранялся в отношении комбинированных конечных точек, включая MACE и общее сердечно-сосудистое бремя [447].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе сердечно-сосудистых осложнений в постковидном периоде, носят комплексный и многоуровневый характер, включающий прямое вирусное повреждение, иммунные дисрегуляции, эндотелиальную дисфункцию и коагуляционные нарушения [287]. Центральным звеном в реализации этих процессов выступает взаимодействие вируса SARS-CoV-2 с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), которые экспрессируются на поверхности эндотелиальных клеток сосудов и кардиомиоцитов. Связывание вируса с ACE2 индуцирует каскад цитопатических и воспалительных реакций, приводящих к нарушению сосудистого барьера,

активации провоспалительных путей, нарушению вазорегуляции и формированию протромботического фенотипа [281]. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования, в том числе работы Gyöngyösi L. и соавт. [297], подтверждают, что персистирующая эндотелиальная дисфункция сопровождается устойчивым воспалительным фоном и нарушениями микроциркуляции, что способствует реализации как венозных, так и артериальных тромботических осложнений. Длительное присутствие провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , TNF- α) и остаточной вирусной РНК может вызывать повреждение миокарда, способствовать его ремоделированию и снижению коронарного резерва [437]. Так называемый «цитокиновый след» ассоциируется с устойчивым активационным фенотипом иммунных клеток, что повышает риск хронической сердечной недостаточности и аритмий [255]. Повышение риска тромбоза после перенесенного COVID-19 подтверждено не только лабораторными маркерами (D-димер, фактор VIII, фибриноген), но и результатами наблюдательных исследований [241; 473], выявивших значительное увеличение частоты тромбоэмболий в течение 6–12 месяцев после выздоровления. В проспективном исследовании Townsend L. и соавт. было установлено, что у значительной доли пациентов, перенесших COVID-19, отмечается персистирующее повышение уровня D-димера в период реконвалесценции, при нормализации традиционных острофазовых маркеров воспаления. Авторы интерпретируют этот феномен как отражение продолжительной дисфункции эндотелия и субклинической активации системы гемостаза, не зависящей от выраженности острого воспалительного ответа [370]. Как подчеркивается в систематическом обзоре Vikdeli V. и соавт., у пациентов с COVID-19 формируется стойкий дисбаланс системы гемостаза, включающий усиленную агрегацию тромбоцитов, снижение фибринолитической активности и гиперкоагуляционное состояние, что создает условия для развития артериальных и венозных тромботических осложнений, включая острый инфаркт миокарда [129]. Согласно данным Mohammad K. O. и соавт., к числу наиболее частых кардиальных осложнений, развивающихся после перенесенной

SARS-CoV-2-инфекции, относятся (включая фибрилляцию предсердий и синусовую тахикардию) синдром постуральной тахикардии (POTS), связанный с вегетативной дисрегуляцией [325].

Крупное российское проспективное исследование ТАРГЕТ-ВИП показало, что уже на госпитальном этапе у пациентов с подтверждённой коронавирусной инфекцией и внебольничной пневмонией отмечалась высокая распространённость сердечно-сосудистой патологии, прежде всего артериальной гипертензии и ИБС. Согласно результатам, именно наличие кардиоваскулярной патологии ассоциировалось с более тяжёлым течением инфекции, повышенной частотой осложнений и летальных исходов [67].

По данным систематического обзора Bikdeli B. и соавт., инфекция SARS-CoV-2 ассоциируется с повышенным риском острого инфаркта миокарда [129]. В систематическом обзоре и метаанализе Gharibzadeh A. и соавт. представлены обобщенные данные о клинических характеристиках пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) после COVID-19. Установлено, что данная категория больных отличается выраженной воспалительной и протромботической активацией, увеличением времени до реперфузионной терапии и худшими госпитальными исходами, включая рост летальности. Ангиографическое исследование выявило многососудистое поражение коронарного русла в 17,9–69,0 % случаев, в то время как потребность в реваскуляризации (включая чрескожные вмешательства) отмечалась в 24–83 %. Остановка сердца регистрировалась в 3,1–28,2 % случаев. По результатам метаанализа, общая летальность пациентов с STEMI на фоне COVID-19 составила 25,2 %, что существенно превышает аналогичные показатели в общей популяции пациентов с острым коронарным синдромом [225]. На основании данных национального регистра было установлено, что пациенты с STEMI, развившимся на фоне COVID-19 характеризуются увеличенными временными задержками до реперфузии, сниженной частотой выполнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и более высокой частотой осложнений, включая кардиогенный шок и внутрибольничную смертность [389]. В исследовании

Шпагиной Л. А. и соавт. (2023) выявлены характерные фенотипические и эндотипические особенности острого коронарного синдрома у пациентов, перенёвших COVID-19, что отражает влияние постковидного воспалительного статуса и эндотелиальной дисфункции на течение ишемической болезни сердца [55].

В ретроспективном сравнительном исследовании Kiris T. и соавт., посвященном оценке отдаленных клинических исходов у пациентов с STEMI до пандемии и в период COVID-19, показано, что в когорте пандемического времени наблюдались более выраженные негативные исходы. В частности, частота комбинированных сердечно-сосудистых событий (MACE) и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности до пандемии и в ее период составила 23 % vs 22 % ($p = 0,841$) и 12 % vs 8 % ($p = 0,002$) соответственно. При этом среди пациентов с положительным результатом на SARS-CoV-2 по сравнению с COVID-19-отрицательными больными показатели MACE и госпитализаций по поводу ХСН достигали 40 % vs 20 % ($p < 0,001$) и 43 % vs 11 % ($p < 0,001$) соответственно [271].

Миокардит в постковидном периоде представляет собой одно из значимых кардиальных осложнений, проявляющееся как в манифестной, так и в субклинической форме. Анализ данных госпитальной статистики США, представленный в исследовании Boehmer T. K. и соавт., продемонстрировал, что инфекция SARS-CoV-2 ассоциирована с резко возросшим риском развития миокардита – в 16 раз выше по сравнению с популяцией без COVID-19. Существенное увеличение частоты миокардита было выявлено во всех возрастных группах, включая лиц без исходной сердечно-сосудистой патологии [131]. В другом многоцентровом исследовании Miró O. и соавт., охватившем более 62 стационаров неотложной помощи, было показано, что частота развития острого мио-/перикардита на фоне COVID-19 составила 0,55 % от общего числа госпитализаций. Клинически такие пациенты чаще предъявляли жалобы на боль в грудной клетке, имели признаки перикардального выпота, повышение тропонина и характерные изменения на ЭКГ. Важно отметить, что развитие

мио-перикардита преимущественно наблюдалось у относительно молодых пациентов без тяжелой соматической отягощенности. Несмотря на необходимость госпитализации, показатели летальности не отличались от контрольной группы [324]. В систематическом обзоре Jaiswal V. и соавт. подчеркивается, что миокардит может развиваться не только в остром периоде COVID-19, но и спустя недели после выздоровления, в рамках постковидного синдрома [262]. Данные кардиоваскулярной магнитно-резонансной томографии, выполненной в постковидном периоде, демонстрируют наличие стойких морфофункциональных изменений миокарда, включая признаки активного воспаления, интерстициального отека и фиброзных трансформаций. Эти изменения объективизируются за счет повышения T1- и T2-сигналов, а также наличия позднего контрастного усиления (LGE), что отражает поражение миокардиальной ткани на клеточном уровне. Примечательно, что аналогичные находки регистрируются вне зависимости от тяжести клинического течения COVID-19, включая случаи, не требовавшие госпитализации [371]. Морфологически верифицированные наблюдения показали, что COVID-19 может приводить к хроническому миоэндокардиту с персистирующим воспалением, аутоиммунным компонентом и наличием вирусных антигенов в миокарде. В исследовании Vlagova O. и соавт. на основе эндомиокардиальной биопсии выявлены высокие уровни антикардиальных аутоантител и признаки вирус-опосредованной аутоагрессии, отражающие форму постинфекционной кардиомиопатии [130]. Эти данные находят подтверждение и других исследованиях: в работе Ng M. Y. и соавт., у пациентов после перенесенного COVID-19 были обнаружены признаки субклинического миокардита, включая повышение T1/T2-сигналов и наличие позднего контрастирования, даже при отсутствии выраженных клинических проявлений [337; 379].

Тахикардия относится к числу наиболее распространенных сердечно-сосудистых проявлений в постковидном периоде. Формирование тахикардического синдрома может происходить в виде неадекватной синусовой тахикардии (IST) и синдрома постуральной ортостатической тахикардии (POTS),

ассоциированных с нарушением автономной регуляции сердечного ритма. Патогенетически это может быть обусловлено дисбалансом вегетативной нервной системы с преобладанием симпатической активности на фоне подавления парасимпатических влияний [129].

В проспективном когортном исследовании Ingul С. В. и соавт. было продемонстрировано, что через три месяца после госпитализации по поводу COVID-19 у значительной части пациентов сохраняются признаки субклинической систолической и диастолической дисфункции, а также аритмии, включая пароксизмы наджелудочковой тахикардии и эпизоды синусовой тахикардии. Отмеченные изменения выявлялись даже у пациентов, не имеющих исходных признаков структурной кардиопатии, что подчеркивает потенциальную значимость остаточного воспаления и автономной дисрегуляции в патогенезе постковидной кардиальной дисфункции [259]. При скрининговом наблюдении в постковидном периоде у значительной доли пациентов, перенесших легкое течение инфекции, были выявлены нарушения сердечного ритма, включая синусовую брадикардию и впервые зарегистрированную фибрилляцию предсердий [475].

1.2 Структурно-функциональные особенности стабильной ишемической болезни сердца в постковидном периоде: роль инвазивной и неинвазивной диагностики

SARS-CoV-2 индуцирует эндотелиальную дисфункцию вместе с инициацией воспалительного каскада, снижение биодоступности оксида азота и повышение агрегационной активности тромбоцитов, что отражается повышением сосудистой жесткости и увеличением толщины интима-медиа коронарных артерий.

Оценка кальциевого индекса коронарных артерий позволяет количественно определить атеросклеротическую нагрузку на коронарное русло и имеет доказанное прогностическое значение у пациентов с COVID-19. Повышенный

уровень кальцификации коронарных артерий ассоциировался с более высоким риском неблагоприятных исходов у инфицированных SARS-CoV-2, включая тяжелое течение заболевания и летальность, независимо от других кардиометаболических факторов риска [170; 226]. Кроме того, мультиспиральная КТ-оценка 155 пациентов без ИБС выявила корреляцию между увеличенным коронарным кальцием и риском кардиальных событий в постковидный период, включая повреждение миокарда [171]. Коронарная кальцификация у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших COVID-19, выступает независимым предиктором неблагоприятного прогноза в отдаленном постковидном периоде [151].

Вероятная персистенция миокардиального воспаления после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 была подтверждена в исследовании Clark D. E. и соавт. Согласно данным кардиомагнитно-резонансной томографии, у части пациентов, несмотря на клиническое выздоровление, сохранялись признаки субклинического воспалительного поражения миокарда, включая повышение нативных T1- и T2-сигналов, увеличение объема миокарда и наличие позднего контрастного усиления, что указывает на продолжающиеся воспалительно-деструктивные процессы в миокарде [160].

В исследовании Karakayalı M. и соавт. была проведена оценка состояния амбулаторных пациентов в раннем постковидном периоде с фокусом на признаки вегетативной дисфункции и безболевого ишемии миокарда. Применение функциональных проб (включая ортостатический тест и анализ вариабельности сердечного ритма), а также нагрузочного ЭКГ-тестирования позволило установить, что более трети пациентов демонстрировали признаки автономного дисбаланса, а у 14 % были выявлены признаки бессимптомной ишемии. Нарушения чаще наблюдались у лиц с исходной артериальной гипертензией, повышенным ИМТ и признаками системного воспаления в остром периоде COVID-19 [266].

На данный момент нам не удалось выявить исследований, в которых применялась бы инвазивная коронароангиография у пациентов в постковидном

периоде, не имеющих острого коронарного синдрома. В исследовании Skonieczna K. и соавт. у пациентов с острым коронарным синдромом, инфицированных SARS-CoV-2, по сравнению с контрольной группой без COVID-19, выявлена значимая более высокая частота тромбозов в коронарных артериях (6,25 % vs 0 %; $p = 0,029$) и сниженная внутрибольничная выживаемость (68,8 % vs 93,7 %; $p < 0,001$). При этом частота ранее выполненных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) оказалась существенно выше среди пациентов без COVID-19 (34,1 % vs 6,25 %; $p = 0,002$) [182].

В проспективном исследовании Dai N. и соавт. (2025), опубликованном в *Radiology*, была проанализирована связь между перенесенной SARS-CoV-2-инфекцией и прогрессированием атеросклероза по данным коронарной КТ-ангиографии. У лиц с перенесенной инфекцией был выявлен достоверно больший прирост общего объема атеромы – 0,90 % в год vs 0,62 % в год ($p < 0,001$), а также прирост объема некальцифицированной атеромы – 0,78 % в год vs 0,42 % в год ($p < 0,001$). Кроме того, у пациентов в постковидном периоде статистически значимо чаще выявлялись признаки воспаления в коронарных артериях (27,1 % vs 19,8 %, $p < 0,001$), а также наличие высокорискованных бляшек (20,1 % vs 15,8 %, $p = 0,03$). На фоне прогрессирования атеросклероза риск неудачи вмешательства в течение последующего года оказался почти в три раза выше у переболевших COVID-19 (10,4 % vs 3,1 %, $p < 0,001$) [399].

Эхокардиографическая оценка пациентов с постковидным синдромом и исходно повышенными уровнями кардиоспецифических биомаркеров выявила стойкие структурно-функциональные изменения миокарда, включая снижение глобальной продольной деформации (GLS), локальные нарушения сократимости и признаки диастолической дисфункции. Авторы не установили статистически значимых различий в эхокардиографических показателях между пациентами с исходно повышенным уровнем высокочувствительного тропонина (≥ 45 нг/л) и теми, у кого данный показатель оставался в пределах нормы. Эти находки указывают на высокий риск формирования ИБС в отдаленном периоде, особенно при наличии сопутствующих метаболических факторов [388]. В одном из

недавних исследований, опубликованном в *Cardiac Failure Review* (2025), было показано, что даже у пациентов без клинически выраженной ХСН в постковидном периоде сохраняются признаки субклинического поражения ССС, преимущественно в виде диастолической дисфункции левого желудочка и нарушений сосудистой эластичности. Выявленные изменения включали увеличение артериальной жесткости, утолщение комплекса интима-медиа и признаки ремоделирования сосудистой стенки, при том более выраженные функциональные и структурные изменения ССС регистрировались у лиц, перенесших заболевание в средней и тяжелой форме, что свидетельствует о персистирующем поражении эндотелия и прогрессирующем атеросклеротическом процессе [141].

В рамках исследования COVERSCAN, посвященного оценке кардиоренальных последствий у лиц с длительными симптомами после перенесенной инфекции COVID-19, были выявлены стойкие субклинические кардиальные изменения, включая снижение GLS, признаки микрососудистой дисфункции и повышение уровня NT-proBNP [329].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что коронарная микрососудистая дисфункция играет ключевую роль в патогенезе сердечного поражения при инфекции SARS-CoV-2, при этом в постковидном периоде сохраняются признаки субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции и тромбо-воспалительных изменений, преимущественно затрагивающих микроциркуляторное русло [346]. Именно это звено патогенеза трудно оценить с помощью классических коронарографических методов, но может быть детально охарактеризовано через показатель MVHS. Этот маркер (MVHS) представляет собой интегральный индекс, оценивающий состояние микрососудистой сети на основе показателей капиллярной плотности, перфузии и сосудистой реактивности, отражая способность микрососудов адекватно обеспечивать тканевое кровоснабжение в условиях физиологического или патологического стресса. Установленное снижение MVHS у постковидных пациентов указывает на выраженное разрежение капиллярного русла, снижение эффективности тканевой

перфузии и ограниченные компенсаторные возможности микроциркуляции. Такие изменения особенно значимы в контексте стабильной ИБС, поскольку могут усугублять субэндокардиальную ишемию даже при отсутствии гемодинамически значимых стенозов эпикардиальных артерий, и данные подтверждают патофизиологическую концепцию микрососудистой дисфункции как ключевого звена кардиальных проявлений постковидного синдрома [255]. В клиническом наблюдении, представленном N. Vallejo Camazón и соавт., подчеркивается значимость микрососудистого компонента в патогенезе постковидной стенокардии. На основании анализа пациентов с персистирующими ангинозными болями в постковидном периоде, при отсутствии ангиографически значимых стенозов эпикардиальных артерий, была выявлена связь между перенесенной SARS-CoV-2 инфекцией и развитием коронарной микрососудистой дисфункции [300].

Аналогичным образом Wu X. и соавт. в проспективном наблюдательном исследовании выявили признаки повреждения миокарда у пациентов спустя шесть месяцев после перенесенной инфекции COVID-19. У обследованных были зафиксированы субклинические миокардиальные изменения, включая снижение глобального продольного напряжения по данным эхокардиографии и кардиоваскулярной МРТ, а также стойкое повышение уровней высокочувствительного тропонина I и NT-proBNP. [457]. В проспективном исследовании Raafs A. G. и соавт., проведенном через 6 месяцев после тяжелой формы COVID-19, было выявлено, что у 28 % пациентов сохранялись признаки дисфункции левого желудочка (в том числе снижение фракции выброса и нарушение диастолической функции), у 38 % обследованных отмечались стойкие признаки сосудистой дисфункции, включая повышение центрального артериального давления и снижение эластичности сосудистой стенки [376]. В ряде исследований продемонстрированы сопоставимые данные о сохранении субклинической дисфункции миокарда у пациентов, перенесших COVID-19 в отдаленном периоде. Так, при продольной эхокардиографической оценке отмечалось снижение глобального продольного напряжения левого желудочка

при сохраненной фракции выброса, что отражает удовлетворительное восстановление глобальной систолической функции. Однако у части пациентов выявлялись признаки субклинической систолической дисфункции, проявлявшиеся снижением GLS при сохраненных показателях ФВ ЛЖ [216; 327].

В рамках когортного исследования Hamburg City Health Study COVID Programme была проведена морфофункциональная оценка состояния миокарда у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2. У данной категории обследованных достоверно чаще выявлялось снижение глобального продольного напряжения левого желудочка при сохраненной фракции выброса, что расценивается как маркер субклинической систолической дисфункции. При проведении кардиальной МРТ отмечалось повышение нативных T1- и T2-сигналов, а также увеличение объема внеклеточного пространства, указывающее на наличие интерстициального отека и/или фиброзных изменений. У части пациентов дополнительно визуализировалось позднее контрастное усиление, интерпретируемое как проявление поствоспалительного фиброза [351].

Результаты, представленные Maestre-Muñiz M. M. и соавт., свидетельствуют о наличии стойких нарушений систоло-диастолической функции сердца и повышенного риска развития ИБС в отдаленном постковидном периоде. Новые ишемические события (включая нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда и необходимость выполнения ЧКВ) были зарегистрированы у 4,9 % пациентов в течение года после выписки, преимущественно у лиц с повышением уровня тропонина в остром периоде инфекции [311].

Отдельные исследования не выявили убедительных признаков стойкой сердечной дисфункции в постковидном периоде. В исследовании Sechi L. A. и соавт., проведенном среди пациентов, перенесших среднетяжелый COVID-19, эхокардиографическая оценка через медиану 41 день после постановки диагноза не выявила значимых отклонений структурно-функциональных параметров миокарда по сравнению с контрольной группой. Эти результаты оказались сопоставимыми вне зависимости от степени тяжести перенесенного заболевания, что позволяет предположить отсутствие стойкой сердечной дисфункции у

большинства выписанных пациентов [403]. Систематический обзор, включающий 32 исследования, подчеркивает, что у значительной части пациентов с легким и умеренным течением COVID-19 отсутствуют выраженные нарушения систолической функции ЛЖ и ПЖ при эхокардиографии в краткосрочной перспективе (около 6 недель после выписки) [380]. Сходные результаты представлены в исследовании de Graaf M. A. и соавт., где в краткосрочном периоде после перенесенного COVID-19 у большинства пациентов сохранялись неспецифические жалобы, при этом выраженные нарушения систолической функции левого желудочка по данным эхокардиографии отмечались редко [185].

В исследовании Аккауа F. и соавт. было выявлено, что спустя три месяца после перенесенной легкой формы COVID-19 у части пациентов сохранялись признаки субклинической дисфункции правого желудочка. Авторы зафиксировали снижение глобальной продольной деформации ПЖ и продольной деформации свободной стенки ПЖ, которое статистически значимо коррелировало с повышенными уровнями С-реактивного белка, нейтрофильно-лимфоцитарного отношения, D-димера, ферритина и тромбоцитарно-лимфоцитарного отношения, определяемых в остром периоде заболевания. Эти биомаркеры, ассоциированные с воспалительной и протромботической активностью, указывают на возможные механизмы, лежащие в основе нарушений функции ПЖ – в частности, сочетание повреждения миокарда и повышения постнагрузки вследствие легочной сосудистой дисфункции [109].

Чрескожные коронарные вмешательства – это широко распространенный метод реваскуляризации при ИБС, составляющий миллионы процедур ежегодно. [166]. Однако наиболее серьезным, хоть и редким осложнением ЧКВ является тромбоз стента: по современным данным, его частота составляет 0,5–1 % в течение первого года после установки, а в последующие годы редко превышает 0,5 % в год [303]. Учитывая патофизиологические особенности COVID-19, включая выраженную эндотелиальную дисфункцию, активацию коагуляционного каскада и воспалительный ответ, особое внимание уделяется риску тромбоза стента у пациентов с ИБС, перенесших ЧКВ. Однако в настоящее время объем

достоверных данных, касающихся частоты, клинических характеристик и прогностического значения тромбоза стента в условиях перенесенной инфекции SARS-CoV-2, остается ограниченным [238; 389].

Особое внимание в контексте оценки сердечно-сосудистых осложнений в постковидном периоде заслуживает систематический обзор Pivina L. и соавт. (2025), посвященный клиническим случаям тромбоза и рестеноза стентов у пациентов, перенесших COVID-19. В рамках этого обзора были проанализированы данные 10 публикаций, включающих 22 клинических случая тромбоза стента в коронарных артериях, ассоциированного с COVID-19, зарегистрированных в 2020–2024 годах. Среди рассмотренных случаев доминировал так называемый «очень поздний» тромбоз стента, развившийся более чем через 1 год после выполнения ЧКВ, что наблюдалось в 59,1 % случаев. В 18,2 % отмечался подострый тромбоз (5–30 сутки), а в 13,6 % – ранний (в течение первых 24 часов после вмешательства). Данная структура временного распределения указывает на то, что COVID-19 может выступать как триггер отсроченного тромбоза стента даже при стабильной ИБС. Анатомическое распределение тромбозов стентов также имело определенные особенности: в 51 % случаев поражалась передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии, в 27 % – правая коронарная артерия, в 22 % – огибающая артерия. У подавляющего большинства пациентов (более 80 %) тромбоз сопровождался клинической картиной острого коронарного синдрома, включая инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Авторы подчеркивают, что основными патофизиологическими механизмами в данной когорте пациентов являлись выраженная системная воспалительная реакция, гиперкоагуляция и эндотелиальная дисфункция, индуцированные инфекцией SARS-CoV-2. В ряде случаев описаны признаки тромбофилии (в том числе повышение D-димера, фибриногена и наличие антифосфолипидных антител), что подтверждает участие COVID-19-опосредованных тромбо-воспалительных механизмов в патогенезе тромбоза стента. В отдельных эпизодах наблюдались случаи повторного тромбоза в зоне ранее имплантированного стента на фоне активного течения инфекции [347].

1.3 Показатели системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, фиброза и ремоделирования миокарда

В постковидном периоде на первый план выходят последствия перенесенной инфекции SARS-CoV-2, в том числе стойкие нарушения сосудистого гомеостаза, обусловленные эндотелиально-опосредованными механизмами. Ключевыми патофизиологическими звеньями при этом являются персистирующая системная воспалительная активация, усиление протромботического состояния, сохраняющаяся эндотелиальная дисфункция и последствия гипоксического повреждения тканей. Эти процессы не исчезают после клинического выздоровления и продолжают оказывать влияние на сосудистую стенку, формируя субстрат для отсроченных сердечно-сосудистых осложнений [316].

Эндотелий сосудов играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса, воспалительной и иммунной реактивности, а также в поддержании гемостатического равновесия [205]. Нарушение его функции представляет собой раннее звено в патогенезе атеросклероза, предшествующее клиническим проявлениям заболевания. Эндотелиальная дисфункция может индуцироваться множеством факторов, включая окислительный стресс, гипергликемию, инфекционные агенты, воспалительные медиаторы и гемодинамические нарушения. Особую роль играют паттерны, ассоциированные с патогенами (PAMPs) и клеточными повреждениями (DAMPs), а также провоспалительные цитокины, такие как Ил-1, фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерферон- γ IFN- α , которые способны индуцировать как обратимую активацию эндотелиальных клеток (тип I и II), так и их повреждение (апоптоз, некроз) [227]. Активация эндотелия I типа характеризуется быстрым высвобождением преобладающих медиаторов, тогда как активация II типа включает транскрипционную перестройку с участием NF- κ B и синтез молекул клеточной адгезии, провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-8, MCP-1), тканевого фактора и компонентов коагуляции. Эти процессы сопровождаются привлечением и

трансэндотелиальной миграцией лейкоцитов в сосудистую стенку, где моноциты трансформируются в макрофаги и поглощают модифицированные липопротеины, формируя пенистые клетки. Последующая активация гладкомышечных клеток и синтез компонентов внеклеточного матрикса завершают формирование атеросклеротической бляшки [224]. Таким образом, эндотелиальная дисфункция представляет собой центральное звено в иницировании и прогрессировании атерогенеза.

Эндотелиальная дисфункция выступает ключевым патогенетическим звеном COVID-19, поражая, прежде всего, сосудистое русло сердца, легких и головного мозга [204]. Потеря барьерной и регуляторной функции эндотелия сопровождается гиперсекрецией провоспалительных медиаторов и сверхэкспрессией молекул адгезии, что инициирует адгезию и трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов, разрушает сосудистый барьер и формирует васкулотромбовоспалительный каскад острой фазы заболевания. Развивающиеся макро- и микрососудистые расстройства усугубляют перфузионную недостаточность органов и ассоциированы с тяжестью клинического течения. Считается, что повреждение эндотелия может быть следствием как прямой вирусной инвазии эндотелиоцитов, так и опосредованного воздействия циркулирующих медиаторов и иммунных реакций [250]. Особую настороженность вызывают пациенты с исходными кардиометаболическими нарушениями – ИБС, АГ, нарушением углеводного обмена, сахарным диабетом, ожирением, дислипидемией, – у которых в условиях постковидного состояния усиливается выраженность эндотелиальной дисфункции [399]. Инфекция SARS-CoV-2 ассоциируется с выраженной активацией тромбоцитов, сопровождающейся секрецией провоспалительных цитокинов, которые усиливают локальные воспалительные реакции и вносят вклад в повреждение сосудистого эндотелия [355].

Персистирующая активация эндотелия представляет собой одно из ключевых звеньев постинфекционного сосудистого ремоделирования при COVID-19 и может сохраняться на протяжении нескольких месяцев после

перенесенной инфекции [350]. В постковидном периоде эндотелиальное повреждение и последующая дисфункция, как правило, обусловлены комплексным воздействием нескольких патогенетических факторов. Одним из ключевых механизмов является прямое проникновение вируса SARS-CoV-2 в эндотелиальные клетки, что приводит к нарушению их структурной и функциональной целостности [12]. Другими причинами эндотелиальной дисфункции в постковидный период, наряду с прямым вирусным поражением, являются перенесенный цитокиновый шторм и иммунно-опосредованное воспаление, приводящие к активации и дестабилизации эндотелиального слоя. Согласно данным Kuchler T. и соавт. (2023), у пациентов с постковидным синдромом сохраняются признаки микроциркуляторной эндотелиальной дисфункции, ассоциированные с повышенной системной воспалительной активностью [277]. Verma и соавт. выявили снижение резерва коронарного кровотока и нарушения эпикардальной вазодилатации у пациентов с постковидным синдромом, что может указывать на устойчивое микрососудистое дисфункциональное состояние [360]. Одним из возможных механизмов сохраняющейся эндотелиальной дисфункции считается избыточное образование активных форм кислорода (АФК), индуцированных воспалением при COVID-19 [444]. Повышенные уровни циркулирующих эндотелиальных клеток – маркера сосудистого повреждения – были выявлены как в остром периоде заболевания [159], так и в фазе реконвалесценции, что подтверждает наличие продолжающегося эндотелиального дистресса у выздоравливающих пациентов по сравнению с контрольной группой [168].

Гиперцитокинемия, сопровождающая острый период COVID-19, рассматривается как один из центральных патофизиологических механизмов, лежащих в основе множественного органного поражения, включая воспалительное повреждение миокарда. Показано, что вирус SARS-CoV-2 способен локализоваться в интерстициальных клетках и макрофагах, инфильтрирующих миокард, что инициирует массивное высвобождение провоспалительных цитокинов и нарушает регуляцию как врожденного, так и

адаптивного иммунного ответа [132; 287; 447]. Установлены значимые положительные корреляции между уровнями высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), TNF- α и частотой кардиального повреждения. Более того, повышенные концентрации вч-СРБ, IL-6 и TNF- α ассоциированы с высокой частотой миокардиального поражения и неблагоприятными исходами, выступая независимыми предикторами летальности у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [418]. Это нашло подтверждение и в других исследованиях: в работе Petrey A. C. и соавт. (2021) при тяжелом COVID-19 выявлено повышение уровней провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-1 α , TNF- α , MCP-1) и половые различия в их экспрессии, что отражает вовлеченность врожденного иммунного ответа, эндотелиальной и тромбоцитарной дисфункции в патогенез заболевания [352].

Ridker P. M. и соавт в Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT), сравнили прогностическую ценность IL-6, вч-СРБ и ХС-ЛПН у 4 168 пациентов с ИМ в анамнезе и метаболическими нарушениями. Все три маркера независимо предсказывали повторные сердечно-сосудистые события, однако IL-6 демонстрировал наибольшую ассоциацию с общей смертностью и резидуальным риском. Комбинация повышенных IL-6 и ХС-ЛПН ассоциировалась с шестикратным ростом частоты MACE по сравнению с низкими уровнями обоих показателей [455]. Учитывая, что COVID-19 сопровождается выраженной гиперцитокинемией и эндотелиальной дисфункцией, данные исследования CIRT акцентируют важность IL-6 как ключевого медиатора резидуального кардиоваскулярного риска в постковидном контексте, что подтверждает целесообразность изучения маркеров воспаления для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у переболевших SARS-CoV-2 [386].

Даже после разрешения острой фазы заболевания у части пациентов наблюдаются признаки персистирующего воспаления и дисрегуляции иммунной системы, что может способствовать развитию постковидной кардиальной дисфункции [22; 143; 178]. Мирзоев Н. Т. и соавт. (2022) рассматривают эндотелиальную дисфункцию как одно из центральных звеньев патогенеза

сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19. Отмечается, что поражение эндотелия обусловлено как прямым воздействием вируса на эндотелиоциты, так и системной воспалительной реакцией. Нарушение барьерной и вазомоторной функции эндотелия, активация коагуляции и микротромбозы способствуют развитию ишемии, дестабилизации течения ИБС и прогрессированию сердечной недостаточности в постковидном периоде [76].

В исследовании Агаркова Н. М. и соавт. показано, что у пациентов пожилого возраста со стабильной ишемической болезнью сердца в раннем постковидном периоде отмечается выраженное и персистирующее повышение уровней провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α), отражающее сохраняющуюся системную воспалительную активацию и рассматриваемое как одно из патогенетических звеньев формирования дисфункции миокарда и неблагоприятного ремоделирования сердца [1].

В обзоре Shafeghat M. и соавт. (2021) представлены ключевые патофизиологические механизмы, посредством которых инфекция SARS-CoV-2 может способствовать трансформации стабильной ИБС в острый коронарный синдром (ОКС). Особое внимание уделяется роли системного воспаления, гиперцитокинемии, эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции в дестабилизации атеросклеротических бляшек, что создает условия для их разрыва и последующего тромбоза коронарных артерий (Рисунок 1.1). В патогенез вовлечены активация цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов, секреция провоспалительных цитокинов, нарушение регуляции иммунного ответа, прямое токсическое поражение миокарда, развитие миокардита и аритмий, а также повреждение сосудистой стенки. Совокупность этих факторов может привести к острому ишемическому повреждению миокарда и существенно ухудшить прогноз у пациентов с исходно стабильным течением ИБС [409].

Стресс-индуцированная дисрегуляция вегетативной нервной системы, преимущественно за счет гиперактивации симпатического отдела, также вносит вклад в патогенез сердечно-сосудистых осложнений, способствуя развитию аритмий, миокардита и инфаркта миокарда. Эти состояния опосредованы

чрезмерной симпатoadреналовой стимуляцией и ассоциированы с повышением риска летальных исходов и тяжелого течения COVID-19 [396].

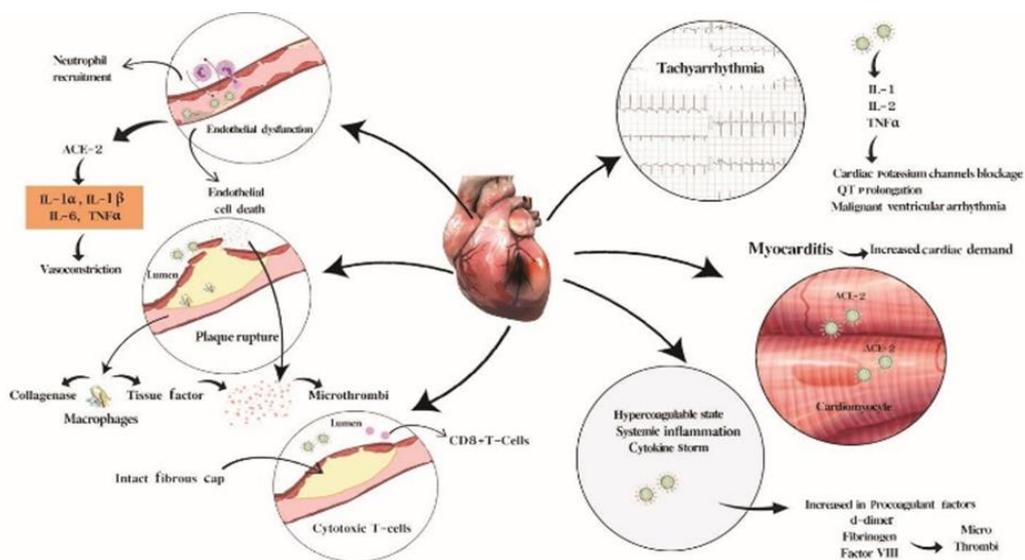


Рисунок 1.1 – Механизмы прогрессирования стабильной ИБС в ОКС при COVID-19

В обзорной статье Yaluri N. et al. (2023) рассматривается роль кардиальных биомаркеров в прогнозировании и раннем выявлении сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с COVID-19 [463]. Повышение уровней тропонинов, NT-proBNP, КФК-МВ отражает миокардиальное повреждение и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Гипоксия рассматривается как одно из ключевых звеньев патогенеза тромботических осложнений при COVID-19. Сосудистая реакция на гипоксические условия регулируется гипоксии-индуцируемыми факторами транскрипции (HIF), в частности HIF-1 α и HIF-2 α . Эти молекулы активируют экспрессию тканевого фактора (TF) и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), способствуя нарушению гемостаза и формированию тромбозов [215]. Одновременно гипоксия подавляет синтез тромбомодулина – ключевого антикоагулянтного белка эндотелия, снижая фибринолитическую активность сосудистой стенки [242]. HIF-1 α , экспрессируясь в альвеолярных эпителиальных

клетках, также индуцирует продукцию провоспалительных и протромботических цитокинов, таких как TNF- α и IL-6, усиливая воспалительно-тромботический каскад. Таким образом, гипоксия оказывает как прямое, так и опосредованное протромботическое действие на эндотелий при COVID-19. Повышенные уровни фибриногена в плазме связаны с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов – в частности, всех случаев смерти, инфаркта миокарда и повторной реваскуляризации [469]. Кроме того, концентрации фибриногена в плазме положительно коррелируют со степенью и составом коронарных бляшек [134]. Высокий риск тромбозов при тяжелой SARS-CoV-2 инфекции, продемонстрированный в многоцентровом проспективном исследовании Helms J. и соавт. (2020), когда тромботические осложнения развивались несмотря на проведение стандартной антитромботической терапии, дополнительно подтверждает прогностическую значимость гипоксии и повышения фибриногена в патогенезе COVID-ассоциированного тромбоза [243].

Повышение уровней кардиоспецифических биомаркеров (тропонинов I и T, КФК-MB, миоглобина, NT-proBNP) наблюдается более чем у 40 % пациентов с COVID-19, преимущественно при наличии сердечно-сосудистых факторов риска и тяжелом течении инфекции [158; 228]. Тропонин T рассматривается как важный прогностический маркер, отражающий миокардиальное повреждение и ассоциированный с повышенной летальностью [416]. Согласно данным крупной когортной выборки из США, повышение тропонина выявлено у 36 % инфицированных SARS-CoV-2 уже на ранних этапах заболевания [327]. Повышение уровня тропонинов у таких пациентов, особенно в постковидный период, рассматривается как маркер остаточного или продолжающегося миокардиального повреждения. Согласно данным Vazirani R. и соавт. (2024), у пациентов с повышенным уровнем тропонина при выписке фиксировались более высокие показатели общей смертности ($p < 0,001$) и более частое наличие стойких симптомов [202]. У пациентов, перенесших легкое течение COVID-19, зафиксировано достоверное повышение среднего уровня тропонина I, сохраняющееся до 14 месяцев после перенесенной инфекции [321].

Одним из наиболее информативных и широко применяемых лабораторных маркеров нарушений гемостаза и коагулопатии, ассоциированных с инфекцией COVID-19, является уровень димеризованного фрагмента фибрина – D-димера, отражающий активность фибринолиза и степень тромбообразования [16]. Во многих клинических исследованиях установлено, что D-димер является надежным биомаркером тяжести течения COVID-19 и предиктором летального исхода [236; 471]. Поскольку его образование связано исключительно с деградацией стабилизированного фибрина, он обладает высокой специфичностью для оценки фибринолиза [294]. Повышенные уровни D-димера при COVID-19 отражают не только активацию коагуляции в условиях системного воспаления и виремии, но также могут свидетельствовать о присоединении суперинфекции и дисфункции органов [451].

D-димер в постковидном периоде сохраняет прогностическое значение. Его персистирующее повышение ассоциируется с повышенным риском венозных тромбозов, особенно у пациентов с воспалительными признаками. D-димер рассматривается как ключевой биомаркер остаточной гиперкоагуляции и может использоваться для стратификации риска и обоснования продленной антикоагулянтной терапии в постковидном периоде. [234; 286; 294].

1.3.1 Диагностическая и прогностическая значимость NT-proBNP и sST2

N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида В-типа, как биомаркер, отражающий степень гемодинамической перегрузки, зарекомендовал себя в качестве эффективного инструмента стратификации риска при сердечной недостаточности, а также в контексте тромбозов легочной артерии и внебольничной пневмонии в постинфекционный период после заражения SARS-CoV-2 [147]. Достоверное повышение его уровня ассоциируется с повышенным риском летального исхода у пациентов с COVID-19, при этом эта зависимость сохраняется даже после корректировки на наличие хронической или

острой сердечной недостаточности [147; 260; 459]. Результаты ряда клинических исследований подтверждают прогностическую значимость NT-proBNP как независимого маркера тяжести течения и неблагоприятных исходов COVID-19, что обосновывает его включение в алгоритмы оценки кардиоваскулярного риска у инфицированных пациентов [367]. Inciardi R. M. и соавт. обнаружили, что больные с ранее существовавшими заболеваниями сердца, у которых были более высокие уровни тропонина и NT-proBNP, имели большую вероятность внутрибольничной смертности [258]. Caro-Codón J. и соавт. обнаружили повышение уровня NT-proBNP у больных COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми и связь более высоких уровней с тяжестью заболевания, риском смерти и длительностью госпитализации. Уровень NT-proBNP снижался в процессе госпитализации у выживших, но все равно оставался повышенным. Авторы считают NT-proBNP полезным биомаркером для прогнозирования тяжести течения COVID-19 и его исхода [147]. В проспективном наблюдательном исследовании было продемонстрировано, что исходный уровень NT-proBNP, скорректированный с учетом возраста, обладает высокой прогностической ценностью в отношении как краткосрочной, так и долгосрочной летальности у пациентов с COVID-19. В госпитальный период частота летальных исходов составила 60,3 % по сравнению с 10,2 % в когорте с нормальными уровнями NT-proBNP (отношение рисков (OR) 1,95; $p < 0,001$). В течение года наблюдения среди выписанных пациентов смертность также оставалась выше – 7,4 % vs 1,3 % ($p = 0,018$), при этом повышенный уровень NT-proBNP сохранял независимую ассоциацию с повышенным общим риском смерти (OR 2,69; 95 % ДИ 1,47; 4,89) [126].

В контексте постковидных состояний особое внимание привлекает растворимый супрессор сигнальной трансдукции интерлейкина-1 рецептора типа 2 (sST2), рассматриваемый как интегративный биомаркер воспаления, эндотелиальной дисфункции и сердечного стресса. Несмотря на свою неспецифичность, sST2 демонстрирует высокую прогностическую значимость при COVID-19 и в постковидном периоде [217; 421]. IL-33/sST2 ось была

предложена в качестве одного из ключевых механизмов, влияющих на клиническое течение COVID-19, включая вероятность перевода в отделение интенсивной терапии, летальные исходы и постинфекционные иммунные нарушения [142; 251; 354]. Уникальность sST2 заключается в его способности отражать как системное воспаление, так и васкулопатию, что позволяет рассматривать его как универсальный маркер тяжести заболевания [180]. В многоцентровом исследовании DisCoVeRy была продемонстрирована высокая прогностическая значимость базального уровня sST2: AUC модели предсказания выписки в течение 29 дней составила 0,92 (95 % ДИ 0,89; 0,95), а повышение уровня sST2 ассоциировалось со снижением вероятности благоприятного исхода (ОШ 0,24; 95 % ДИ 0,15; 0,38; $p < 0,001$) [420]. В проспективном исследовании Hurme A. и соавт. (2025) показано, что в острой фазе у больных отмечалось повышение воспалительных маркеров (sST2, вчСРБ, IL-6) и снижение уровня кортизола, особенно при тяжелой форме инфекции. Несмотря на это, уровни большинства биомаркеров нормализовались в течение 3–6 месяцев, а их значения не коррелировали с длительностью постковидных симптомов, что ограничивает их прогностическую значимость [359]. В исследовании Sánchez Marteles M. и соавт. было показано, что при госпитализации уровень $sST2 > 58,9$ нг/мл выступал независимым предиктором летального исхода ($AUC = 0,776$; $p = 0,001$) и тяжелого течения COVID-19. Кроме того, установлена корреляция sST2 с маркерами эндотелиальной активации (CXCL8, тромбомодулин) и индексом EASIX, отражающим степень васкулопатии [397]. Таким образом, sST2 представляет собой перспективный биомаркер для стратификации риска, мониторинга сердечно-сосудистых и воспалительных нарушений в постковидном периоде, особенно у пациентов с ИБС и/или сердечной недостаточностью.

1.4 Атерогенная дислипидемия и характеристика липидных компонентов резидуального риска

Роль атерогенных нарушений липидного спектра в прогрессировании атеросклероза и усугублении течения ИБС в постинфекционный период заслуживает особого внимания. После перенесенной инфекции COVID-19 у пациентов с ИБС часто отмечаются стойкие изменения липидного обмена, включающие повышение уровня ХС-ЛПН, ОХС и ТГ, а также снижение концентрации ХС-ЛВН [21]. Такие сдвиги, вероятно, опосредованы системным воспалением, цитокиновым каскадом, эндотелиальной дисфункцией и гипоксическим стрессом, что в совокупности усиливает атерогенез и повышает риск сердечно-сосудистых осложнений в постковидный период. В исследовании, опубликованном в *The FASEB Journal* (2020), было продемонстрировано, что в остром периоде COVID-19 происходят существенные изменения липидного профиля, особенно в отношении ХС-ЛПН. У пациентов с тяжелым течением заболевания наблюдалось повышение уровня окисленных форм ХС-ЛПН, а также изменение их физико-химических характеристик – частицы становились более мелкими и плотными, что повышает их атерогенный потенциал. Дополнительно отмечено увеличение концентрации аполипопротеина В, что отражает рост общего числа атерогенных липопротеинов в кровотоке [194]. Указанные положения получили дополнительное подтверждение в исследованиях Pushkarev V. V. и Yang Y. и соавт., подчеркивая значимость дислипидемии – в частности, снижения уровней аполипопротеина А1, повышения ApoВ и окисленного ХС-ЛПН – как отражения проатерогенного профиля, формирующегося при COVID-19 [305; 372].

Систематический обзор, посвященный анализу нарушений липидного обмена у пациентов с COVID-19, выявил стойкое снижение уровня ЛПВП и умеренное повышение ХС-ЛПН и ТГ, сохраняющееся в раннем постинфекционном периоде. Подобная дислипидемия рассматривается как фактор, способствующий прогрессированию ИБС, особенно на фоне

сохраняющейся системной воспалительной активности [193].

Крупное когортное исследование, включающее 51 919 пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, выявило достоверное повышение риска развития новых случаев дислипидемии в течение одного года после перенесенной инфекции. Установлено увеличение частоты повышения уровня ХС-ЛПН выше 130 мг/дл (ОР 1,24; дополнительная нагрузка – 18 случаев на 1 000 пациентов), снижения концентрации ХС-ЛВН ниже 40 мг/дл (ОР 1,20; 16/1000), а также роста показателей общего холестерина выше 200 мг/дл и триглицеридов выше 150 мг/дл. Кроме того, отмечено статистически значимое увеличение частоты назначения гиполипидемических средств [461]. В работе, Bhargava и соавт. продемонстрировано, что инфекция SARS-CoV-2 вызывает глубокие метаболические перестройки, включая угнетение холестеринаового эстерного обмена и элиминации липидов, активацию липолиза, а также снижение антиоксидантной активности ХС-ЛВН. Эти нарушения, могут сохраняться в постинфекционный период и способствовать формированию и прогрессированию кардиометаболических осложнений [289]. В крупном метаанализе выявлено повышение индексов атерогенности (индекс Кастелли I и II), соотношений ТГ/ХС-ЛВН, ApoB/ApoA1, а также уровней общего холестерина, ХС-ЛПН, триглицеридов и ApoB на фоне снижения ХС-ЛВН и ApoA1 [198]. В метаанализе Tsampasian V. и соавт. дислипидемия идентифицирована как значимый метаболический фактор риска, ассоциированный с постковидным синдромом и увеличением сердечно-сосудистого риска [387].

В ряде исследований подчеркивается значимость липопротеина (а) (Лп(а)) как маркера воспаления и тромбогенного риска в контексте как острого, так и постковидного периода. Крупное экспертное заключение Европейского общества по атеросклерозу выделяет Лп(а) как независимый фактор риска атеросклероза и аортального стеноза. Указывается, что при различных клинических сценариях, включая постинфекционные, концентрации Лп(а) могут сохраняться на стабильно высоком уровне, модулируя проатерогенную и протромботическую активность за счет окисленных фосфолипидов и аналогов плазминогена [291]. Согласно

пилотному исследованию Nurmohamed и соавт., у пациентов с COVID-19 уровень Лп(а) был ассоциирован с повышенным риском венозных тромбоэмболических осложнений, предполагая участие Лп(а) в коагуляционных нарушениях и развитии тромботического фенотипа при инфекции SARS-CoV-2. Отмечено, что у госпитализированных пациентов более высокие уровни Лп(а) коррелировали с повышенной вероятностью развития ВТЭ и неблагоприятных исходов [292]. В работе Dzobo и соавт. Лп(а) рассматривается как недооцененный медиатор хронического воспаления, активирующий моноциты и цитокиновый каскад, что приобретает особую актуальность при постковидных иммунометаболических расстройствах. Авторы подчеркивают, что устойчиво высокий уровень Лп(а) может усиливать сосудистое воспаление, способствуя прогрессированию атеротромбоза и повышая кардиоваскулярный риск в отдаленный период после перенесенной инфекции [293]. Данные исследования Verezhnoy и соавт. демонстрируют стойкое нарушение липидного и аполипопротеинового обмена у пациентов с постковидным синдромом, проявляющееся персистирующим повышением уровня ТГ, Лп(а), ApoB и снижением ApoA1, что подтверждает гипотезу о длительном кардиометаболическом неблагополучии после перенесенной коронавирусной инфекции [314]. Таким образом, комплекс данных свидетельствует о том, что Лп(а) является не только маркером традиционного атеросклероза, но и потенциальным биомаркером стратификации риска у пациентов в постковидном периоде, особенно при наличии ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний [98].

1.5 Генетические факторы, ассоциированные с риском и клиническим течением стабильной ишемической болезни сердца в постковидном периоде

Современные представления о патогенезе стабильной ИБС подчеркивают важную роль наследственной предрасположенности, включая ВНП (варианты нуклеотидной последовательности) генов, регулирующих липидный обмен, сосудистый тонус, воспалительные и тромботические каскады [63]. Гены,

кодирующие компоненты РААС, играют ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса, водно-электролитного баланса и воспалительного ответа, а их ВНП могут существенно модулировать индивидуальную восприимчивость к инфекционным и кардиометаболическим заболеваниям. В ходе проведенного анализа литературы не удалось выявить достаточного количества исследований, напрямую посвященных генетическим предикторам стабильной ИБС именно в постковидном периоде. Тем не менее, в ряде работ установлены ассоциации между ВНП, вовлеченными в регуляцию РААС, сосудистого тонуса, гемостаза, метаболизма гомоцистеина и иммунного ответа и тяжестью течения COVID-19, а также частотой сосудистых осложнений, включая тромбозы и эндотелиальную дисфункцию. Эти данные позволяют экстраполировать потенциальное участие указанных ВНП в формировании постинфекционного сосудистого фенотипа, предрасполагающего к манифестации или дестабилизации ИБС после перенесенной коронавирусной инфекции. Наиболее изученными в контексте ИБС и COVID-19 являются ВНП гена *AGT*, в частности rs699 (T > C, p.Met235Thr), и делеционный вариант гена *ACE1* (*Del/Ins* в интроне 16). Согласно данным исследования Shahid et al., носительство аллеля C варианта rs699 гена *AGT* (T > C, p.Met235Thr) связано с повышенной экспрессией ангиотензиногена, что, в свою очередь, способствует активации каскада РААС и формированию неблагоприятного метаболического профиля. У носителей ВНП C/C отмечается более высокий уровень ангиотензиногена в плазме, что ассоциируется с развитием АГ, инсулинорезистентности и дислипидемии. Эти факторы, часто наблюдаемые у пациентов в постковидном периоде, могут усиливать влияние ранее перенесенной инфекции SARS-CoV-2 на сосудистую стенку и способствовать манифестации или прогрессированию стабильной ишемической болезни сердца [222].

Наибольшее внимание в литературе уделено ВНП rs1799752 гена *ACE1* (*Ins/Del* в интроне 16), функционально связанному с регуляцией активности РААС. Однако данные об его клинической значимости противоречивы. Так, Hubacek J. A. и соавт. показали, что генотип II достоверно чаще встречался у

пациентов с симптомным COVID-19, что позволило рассматривать его как маркер предрасположенности к клинически выраженной форме заболевания [247]. Схожие результаты были получены Delanghe et al., выявившими обратную корреляцию между распространенностью инфекции и частотой D-аллеля, что трактовалось как возможная защитная роль D-аллеля в отдельных популяциях [188]. В то же время, в исследовании Yamamoto et al. было установлено, что напротив, генотип *DD* ассоциирован с тяжелым течением COVID-19, что связывают с дисбалансом РААС и избыточной продукцией ангиотензина II [114]. Таким образом, роль rs1799752 остается дискуссионной и, вероятно, зависит от популяционных особенностей, этнической принадлежности и сопутствующих факторов риска [114; 115].

В работе Cafiero C. и соавт. показано, что определенные ВНП генов РААС, включая *AGT* (rs699), *ACE* (I/D) и *AGTR1* (rs5186), ассоциированы с различиями в клиническом течении COVID-19. Авторы выявили статистически значимые различия в распределении генотипов между симптомными и бессимптомными пациентами, что позволяет рассматривать указанные ВНП как потенциальные генетические маркеры, влияющие на восприимчивость к SARS-CoV-2 и тяжесть заболевания [135]. В работе Cao Y. и соавт. представлен комплексный сравнительный анализ варибельности гена *ACE2*, кодирующего клеточный рецептор АПФ 2, играющего ключевую роль во входе вируса SARS-CoV-2 в клетку. Исследование основывается на данных популяционных геномных баз, включая 1 000 Genomes Project. Полученные данные указывают на то, что носительство определенных аллельных вариантов может быть ассоциировано с увеличением аффинности вирусного S-белка к рецептору *ACE2*, определены семь «горячих точек», связанных с восприимчивостью к SARS-CoV-2 в различных популяциях [138]. Полученные выводы находят подтверждение в исследовании Gómez et al. (2020), где также установлена связь ВНП rs1799752 гена *ACE1* и rs2285666 гена *ACE2* с тяжестью COVID-19 и потенциальным риском сосудистых осложнений в постковидном периоде [115]. В обзоре Bakhshandeh et al. эта связь получила дальнейшее развитие: авторы подчеркнули, что как кодирующие, так и

регуляторные варианты ACE2 способны модифицировать уровень экспрессии рецептора и его аффинность к вирусному спайк-белку, тем самым определяя индивидуальную восприимчивость к инфекции и тяжесть заболевания [124]. Включение в панель генетического профилирования этих генов может быть целесообразным для стратификации пациентов по отдаленному кардиоваскулярному риску в рамках программ вторичной профилактики.

В контексте поиска редких генетических детерминант тяжелого течения COVID-19 особый интерес представляет исследование Novelli et al., в котором с использованием полного экзомного секвенирования была проведена оценка спектра ВНП гена ACE2 у больных COVID-19. Авторы выявили три варианта, включая *rs2285666*, *rs41303171* и редкий *rs140312271* (*p.Asp630His*), причем только последний продемонстрировал статистически значимую разницу по частоте между больными и контрольной популяцией. Несмотря на потенциальную функциональную значимость *rs140312271*, его крайне низкая распространенность ограничивает прогностическую ценность. Более того, полученные данные подтверждают, что миссенс-ВНП гена ACE2 встречаются редко и, вероятно, не оказывают существенного вклада в клиническую вариабельность COVID-19, в отличие от более распространенных регуляторных вариантов, таких как *rs2285666* [339].

Значительный вклад в понимание генетических детерминант тяжелого течения COVID-19 внесло исследование Pairo-Castineira et al., выполненное в рамках проекта GenOMICC, с использованием метода геном-широких ассоциаций (GWAS) авторам удалось идентифицировать ряд ключевых локусов, ассоциированных с критическими формами инфекции. К числу установленных генетических маркеров относятся *OAS1*, *OAS2*, *OAS3*, *TYK2*, *DPP9*, *IFNAR2* и *CCR2*. Указанные гены отражают основные направления патогенетических нарушений при тяжелом COVID-19: противовирусная защита врожденного звена иммунитета (*OAS1-OAS3*); сигнальные пути интерферонов и провоспалительных цитокинов (*TYK2*, *IFNAR2*); активация моноцитарно-макрофагального звена и сосудистый ответ (*DPP9*, *CCR2*) [221]. В другой работе выявлена значимая

ассоциация двух вариантов ВПП в гене *ACE2*-rs2106806 и rs6629110 – с повышенной восприимчивостью к развитию постковидного синдрома. Носительство аллели А rs2106806 увеличивало риск постковидного синдрома более чем в четыре раза (ОШ 4,21; 95 % ДИ 2,52; 8,85; $p < 0,001$), а Т аллель rs6629110 – почти в четыре раза (ОШ 3,75; 95 % ДИ 1,79; 6,10; $p = 0,002$) [362].

Тяжесть COVID-19 у лиц с коморбидной патологией обусловлена не изолированным воздействием отдельного ВПП, а формируется в результате совокупного влияния множественных ВПП, преимущественно в генах, регулирующих активность РААС, α 1-антитрипсиновой защиты и врожденного иммунного ответа. Эти генетические особенности реализуются на фоне возраст-зависимых и метаболических изменений, что в совокупности определяет выраженность воспалительной реакции и клиническое течение инфекции [464].

Генетические факторы, особенно ВПП, влияющие на сосудистый тонус, тромбоцитарную активацию и воспаление, существенно определяют тяжесть COVID-19 и риск сосудистых осложнений. В исследовании Eid et al. продемонстрирована связь между тяжестью COVID-19 и ВПП генов *PON1* и *eNOS3*, участвующих в регуляции окислительного стресса и синтеза оксида азота, ключевого медиатора эндотелиальной функции. Нарушения в экспрессии гена *NOS3*, в том числе наличие генотипа *TT* с участием rs1799983, рассматриваются как фактор предрасположенности к эндотелиальной дисфункции и, следовательно, к атеросклеротическому поражению коронарных артерий в постинфекционном периоде [211]. В исследовании Bhat et al. среди лиц североиндийской популяции также была подтверждена связь между ВПП гена *eNOS* (включая rs2070744 и rs1799983) и риском развития ИБС, что подчеркивает трансконтинентальную универсальность этих ВПП как кардиоваскулярных биомаркеров [118].

Значимую группу представляют ВПП, затрагивающие молекулярные механизмы тромбоцитарной адгезии и активации [13;19]. Согласно данным Кадникова Л. И. (2024) и Осикова М. В. и соавт. (2024), носительство ВПП С807Т гена *ITGA2* (rs1126643) и Т1565С гена *ITGB3* (rs5918), а также изменения в

структуре генов *GP1B1* и *ITGA2*, ассоциированы с повышенной функциональной активностью тромбоцитов у пациентов с COVID-19. Поскольку активация тромбоцитов играет ключевую роль в развитии тромбовоспалительного каскада, эти ВНП могут быть вовлечены в патогенез постковидных сосудистых осложнений [32; 70]. Установлена ассоциация между полиморфизмами гена *IL-10* (rs1800871, rs1800872, rs1800896) и тяжестью инфекции различными штаммами SARS-CoV-2. Дисрегуляция противовоспалительного ответа, опосредованного интерлейкином-10, может способствовать персистирующему воспалению и сосудистому повреждению [105]. В работе Fevrалева I. et al. проведено проспективное исследование пациентов с COVID-19. Несмотря на обязательную антикоагулянтную профилактику, оказалось, что наличие ВНП rs6025 (Factor 5 Leiden) и rs1799963 (протромбин G20210A) ассоциируется с выраженной тенденцией к увеличению частоты тромботических осложнений (гетерозиготы по *F5 Leiden* – 4,6 %, по *F2* – 1,7 %), хотя статистически значимых различий не было в силу малой выборки. При этом обнаружено, что ВНП *F2 C494T (Thr165Met)* значительно повышает риск тромбозов, даже у пациентов, получавших терапевтические дозы антикоагулянтов; это говорит о стойком генетическом вкладе в тромбоэмбологенез в условиях COVID-19 [392].

Исследование Мойсовой Д. Л. и соавт, проведенное в когорте пациентов с COVID-19, дополняет данные о значимости ВНП системы гемостаза в модуляции течения инфекции. В данной работе были изучены частоты аллельных вариантов и генотипов в ряде генов, вовлеченных в протромботические процессы, включая *F2* (протромбин), *F5* (в том числе rs6025 - Leiden), *MTHFR (C677T)*, *PAI-1 (4G/5G)* и др. Авторы отметили повышенную распространенность генотипов, ассоциированных с гиперкоагуляцией, у больных с тяжелым течением заболевания, что коррелировало с данными о частоте тромбозов [48]. В совокупности с результатами анализа Larić et al., эти данные подтверждают, что множественные ВНП в генах, регулирующих сосудисто-тромбоцитарный гомеостаз, могут способствовать декомпенсации коагуляционного баланса в условиях системного воспаления при COVID-19. Особую опасность представляет

носительство комбинаций таких аллелей, как *F5 Leiden* + *PAI-1 4G*, или *MTHFR 677TT* + *F2 G20210A*, что требует учета при стратификации пациентов по риску тромботических осложнений как в остром периоде, так и в контексте постковидного сосудистого риска [282]. Результаты работы Pontí G. et al. дополняют представления о роли *C677T MTHFR* как потенциального генетического маркера уязвимости к COVID-19, что позволяет предположить потенциальную возможность использования данного биомаркера для оценки риска тяжелого течения COVID-19 [356].

С учетом выявленной роли отдельных ВВП, вовлеченных в регуляцию тромбообразования и иммунного ответа при COVID-19, особый интерес представляет работа da Silva и соавт., в которой изучалась взаимосвязь между генетическими вариантами и развитием длительного постковидного синдрома. Носители генотипа *AA* гена *IFNG* (интерферон-гамма) встречались среди пациентов с постковидным синдромом значительно чаще 60 % в контрольной группе; $p = 0,033$). Носители генотипа *AA* демонстрировали более выраженные постковидные симптомы ($Z = 5,08$; $p < 0,001$). Ген *MTHFR* (*C677T*; rs1801133): гомозиготы *CC* также были представлены чаще в постковидной группе (49 %; $p = 0,045$), что может указывать на генетическую предрасположенность к эндотелиальной дисфункции и тромботическим нарушениям при длительном COVID-19 [439]. Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о патогенетической значимости отдельных ВВП, связанных с тромбофилией, эндотелиальной дисфункцией и воспалением, как потенциальных молекулярных маркеров сосудистых осложнений.

1.6 Когнитивные нарушения, тревожно-депрессивные расстройства и их значение при стабильной ишемической болезни сердца в постковидном периоде

Согласно консенсусному документу Европейского общества кардиологов 2025 года, впервые акцентировано значение систематического скрининга

депрессии, тревожных расстройств и посттравматического стрессового синдрома у пациентов с ССЗ, что рассматривается как неотъемлемая часть комплексной стратификации риска и персонализированного ведения больных [102]. У значительной части пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, регистрируются стойкие когнитивные нарушения, оказывающие негативное влияние на трудоспособность и повседневную активность. Согласно данным проспективного наблюдения, хотя когнитивные дисфункции могут персистировать на протяжении как минимум 12 месяцев после заболевания, в ряде случаев наблюдается частичное восстановление когнитивных функций уже к четвертому месяцу постинфекционного периода [23; 357]. У пациентов, перенесших COVID-19, нередко наблюдаются нейропсихологические расстройства, основными проявлениями которых являются снижение способности к удержанию и воспроизведению информации, а также ухудшение кратковременной и операционной памяти [44; 83]. Современные исследования, использующие краткие нейропсихологические шкалы, такие как Montreal Cognitive Assessment (MoCA) и Mini-Mental State Examination (MMSE), зафиксировали снижение когнитивных функций у пациентов после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. Так, в работе Del Brutto O. H. и соавт. было показано, что темпы снижения когнитивных показателей по шкале MoCA были достоверно выше у лиц с подтвержденным COVID-19 по сравнению с контрольной группой [163]. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о высокой частоте когнитивных нарушений в постковидном периоде, включая случаи с легким течением заболевания, не потребовавшие госпитализации или интенсивной терапии. Наиболее часто описываются признаки исполнительной дисфункции, в меньшей степени – нарушения памяти, которые, согласно наблюдениям, имеют тенденцию к постепенному регрессу. Эти выводы подтверждаются в ряде работ, в том числе исследованиями [173; 318].

Предсуществующие кардиоваскулярные заболевания и СД 2 типа существенно повышают риск когнитивных нарушений в постковидном периоде и приводят к 2,5-кратному увеличению риска выраженных когнитивных нарушений

после COVID-19 [162].

В патогенезе постковидных когнитивных нарушений обсуждается ряд взаимодополняющих нейробиологических механизмов [248]. Во-первых, нейровоспаление, опосредованное цитокинами, хемокинами и реактивной микроглией, нарушает синаптическую пластичность, миелиновый гомеостаз, нейрогенез в гиппокампе и активирует астроцитарную нейротоксичность, что ведет к дисфункции нейрональных сетей и снижению когнитивных функций. Во-вторых, аутоиммунные процессы с участием антинейрональных аутоантител и Т-лимфоцитов могут индуцировать клинически значимый энцефалит при COVID-19 [326]. В-третьих, SARS-CoV-2 ассоциирован с нарушением нейроваскулярной регуляции, включая повреждение гематоэнцефалического барьера и протромботические изменения, усугубляющие воспалительное и ишемическое повреждение ЦНС. При тяжелом течении инфекции когнитивный дефицит может усиливаться на фоне гипоксии и системных метаболических расстройств [274]. Особую роль в формировании стойких нейрокогнитивных расстройств играет IL-6 как медиатор нейровоспаления, ассоциированный с длительными неврологическими и психоневрологическими симптомами [186]. В работе Н. Yarici-Eser и соавт. теоретически обоснована возможность молекулярной мимикрии между белками SARS-CoV-2 и рядом человеческих белков, вовлеченных в ключевые нейрофизиологические процессы – включая синаптическую передачу, регуляцию ионных каналов, проницаемость гематоэнцефалического барьера, активацию нейронов и синтез нейротрофических факторов в постковидном периоде [465]. Дополнительно обсуждается гипотеза о персистенции РНК SARS-CoV-2 в тканях головного мозга, которая может способствовать прогрессирующей нейрональной утрате при длительном постковидном синдроме [149; 431]. Одним из возможных патогенетических механизмов когнитивного дефицита является генерализованное повреждение сосудистого русла, приводящее к цереброваскулярным осложнениям. Согласно данным А. Merkler и соавт., ишемический инсульт у пациентов с COVID-19 диагностировался в восемь раз чаще, чем у больных гриппом (1,6 %; 95 %

ДИ 1,1;2,3 % vs 0,2 %; 95 % ДИ 0,0; 0,6 %) [322], что подтверждает сосудистую природу ряда неврологических осложнений.

Психоземональные расстройства играют значимую роль в патогенезе когнитивных нарушений при длительном COVID-19. Состояния тревоги, депрессии и хронического стресса, возникающие после перенесенной инфекции, могут дестабилизировать функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН-оси), что сопровождается персистирующим гиперкортицизмом. Продолжительное повышение уровня кортизола, в свою очередь, оказывает нейротоксическое действие, особенно в отношении гиппокампа – структуры, критически важной для процессов консолидации и воспроизведения памяти. Комбинация стресс-индуцированных нейрохимических нарушений и органических изменений в структурах головного мозга способствует усугублению когнитивных симптомов при постковидном синдроме [165].

В исследовании Николаева Н. А., Драпкиной О. М. и соавт. (2022) в рамках проекта «МАРКИЗ» показано, что у значительной части пациентов, перенёсших COVID-19, сохраняются симптомы тревоги и депрессии, что подчёркивает необходимость включения психоземонального скрининга и психологической реабилитации в комплексное ведение больных с постковидным синдромом [30].

Albu S. и соавт. [111] описали когнитивные и аффективные расстройства – дефицит внимания, нарушение концентрации, кратковременной памяти и тревожность – в отдаленном постковидном периоде, особенно у пациентов, ранее проходивших лечение в отделении интенсивной терапии, где частота неврологических осложнений достигала 62,5 %. Подобные данные были получены Liu и соавт. [296], зафиксировавшими когнитивный дефицит через 6 месяцев после заражения у 36 % пациентов с тяжелым течением COVID-19. Учитывая нарастающую распространенность постковидных нейропсихиатрических осложнений, а также трудности их объективной диагностики в отсутствие валидированных биомаркеров, становится особенно актуальным проведение своевременного комплексного нейропсихологического мониторинга в отдаленном восстановительном периоде [315]. В исследовании

Rass и соавт., когнитивные нарушения были выявлены у 29 % пациентов с тяжелой формой COVID-19, у 30 % – с заболеванием средней степени тяжести и лишь у 3 % пациентов с легким течением, что подчеркивает зависимость неврологических последствий от выраженности системного поражения [335].

Ряд исследований демонстрирует зависимость выраженности когнитивных нарушений от тяжести перенесенной COVID-19. Так, установлено, что госпитализация, особенно в отделении интенсивной терапии, ассоциируется с более выраженными дефицитами внимания, памяти и исполнительных функций. У 37–45 % таких пациентов зафиксированы субнормальные показатели когнитивного функционирования, что, вероятно, связано с выраженной системной воспалительной реакцией и нейроиммунным повреждением в остром периоде заболевания [164; 334]. Нарушения когнитивных функций в течение 12 недель после перенесенной инфекции были зафиксированы примерно у 20 % пациентов и ассоциировались с женским полом, возрастом, тяжестью заболевания и наличием коморбидной патологии [186]. В крупном многоцентровом исследовании Premraj L. и соавт., охватившем 15 530 пациентов, выявлены стойкие когнитивные расстройства, включая снижение внимания и феномен «тумана в голове» у каждой третьей наблюдаемой персоны; тревожные и депрессивные симптомы были зафиксированы у 23 % и 17 % соответственно [363].

Совокупные данные современной литературы свидетельствуют о тесной взаимосвязи между тяжестью перенесенной инфекции COVID-19 и развитием когнитивных нарушений в постковидном периоде. Особенно уязвимыми в этом контексте являются пациенты с исходной сердечно-сосудистой патологией, в том числе с ИБС [175]. Предсуществующие ССЗ способствуют усилению системного воспалительного ответа, сосудистой дисфункции и нарушению нейрогормональной регуляции, что, в совокупности с возможной гипоксией и нейроиммунным повреждением, формирует патогенетическую основу для снижения когнитивных функций. Наличие сердечно-сосудистой коморбидности ассоциируется с более выраженными нарушениями внимания, памяти и исполнительных функций, что требует внимания не только со стороны

кардиологов, но и специалистов в области нейропсихологии. Эти данные подчеркивают необходимость междисциплинарного подхода к ведению пациентов с ССЗ, перенесших COVID-19, с обязательной когнитивной оценкой и при необходимости – ранним вмешательством.

Пандемия COVID-19 существенно изменила поведение пациентов с ССЗ и практику амбулаторного наблюдения. Однако современные данные свидетельствуют о том, что в ряде стран, включая Польшу и Южную Корею, приверженность к терапии, в частности ССЗ и дислипидемии, в постковидный период осталась стабильной или даже улучшилась [152; 423]. Пациенты, начавшие лечение до пандемии, демонстрировали более высокую устойчивость к длительному соблюдению терапии, что, вероятно, связано с регулярными визитами к врачу и адаптацией системы здравоохранения [412]. Аналогичные результаты были получены в российском проспективном когортном исследовании, включившем 284 пациента с ССЗ, перенесших COVID-19. Приверженность к терапии сохранялась на умеренно высоком уровне: 64,2 % через месяц, 60,4 % – через три и 52,8 % – через шесть месяцев. Более высокая комплаентность отмечалась у пациентов с тяжелым течением инфекции и постковидными осложнениями со стороны ССС ($p < 0,05$). К числу значимых предикторов приверженности также отнесены поствирусная астения, тревожность и субъективная настороженность. Таким образом, несмотря на потенциальные риски снижения комплаентности в условиях эпидемиологического стресса, пациенты с ССЗ в постковидный период зачастую демонстрируют сохранность или рост приверженности, что подчеркивает важность организационно-клинических стратегий поддержки лечения и персонализированного наблюдения.

Анализ актуальных литературных данных свидетельствует о том, что стабильная ИБС в постковидном периоде развивается в условиях многокомпонентного патофизиологического воздействия, включающего персистирующую системную воспалительную активацию, эндотелиальную дисфункцию, активацию тромбо-воспалительных каскадов и нарушение

регуляции липидного обмена. SARS-CoV-2 инициирует стойкие анатомо-функциональные изменения, проявляющиеся прогрессированием атеросклеротического поражения, нарушением коронарной микроциркуляции и ремоделированием миокарда, верифицируемыми методами инвазивной и неинвазивной визуализации. Отдельные ВВП, вовлеченные в регуляцию сосудистого тонуса, гемостаза и воспалительного ответа, ассоциированы с риском сосудистых осложнений и выраженностью постковидных проявлений. Существенное клинико-прогностическое значение приобретают когнитивные и аффективные расстройства, утяжеляющие общее кардиометаболическое состояние и снижающие приверженность к лечению. В современной литературе отсутствуют систематизированные данные о структурно-функциональных особенностях коронарного русла у пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде, сопоставляющие клинико-лабораторные показатели с результатами коронароангиографии и учитывающие вклад генетических факторов в формирование резидуального риска. Недостаток комплексных исследований, интегрирующих клинические, инструментальные и молекулярно-генетические маркеры, существенно ограничивает возможности персонифицированного прогнозирования и профилактики ИБС после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. Настоящее исследование направлено на восполнение этих пробелов и уточнение ключевых факторов, определяющих особенности течения заболевания в постковидном контексте.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и этапы исследования

Дизайн исследования – открытое описательное контролируемое исследование параллельных групп с ретроспективным анализом, представлен на Рисунке 2.1. С целью изучения особенностей течения стабильной ишемической болезни сердца у больных, перенесших COVID-19 давностью более 12 недель, было проведено исследование на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» (ГБУЗ НСО «НОККД») в период с 01.09.2021 по 01.02.2024. Исследование осуществлялось поэтапно в соответствии с утвержденным протоколом.

Критериями включения больных группы активного наблюдения исследования являлись:

- наличие стабильной формы ИБС;
- возраст 40–70 лет;
- наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
- верифицированный факт перенесенной инфекции SARS-CoV-2 (на основании серологических данных) давностью более 12 недель до момента включения

Критерии включения в ретроспективную группу соответствовали вышеуказанным за исключением перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

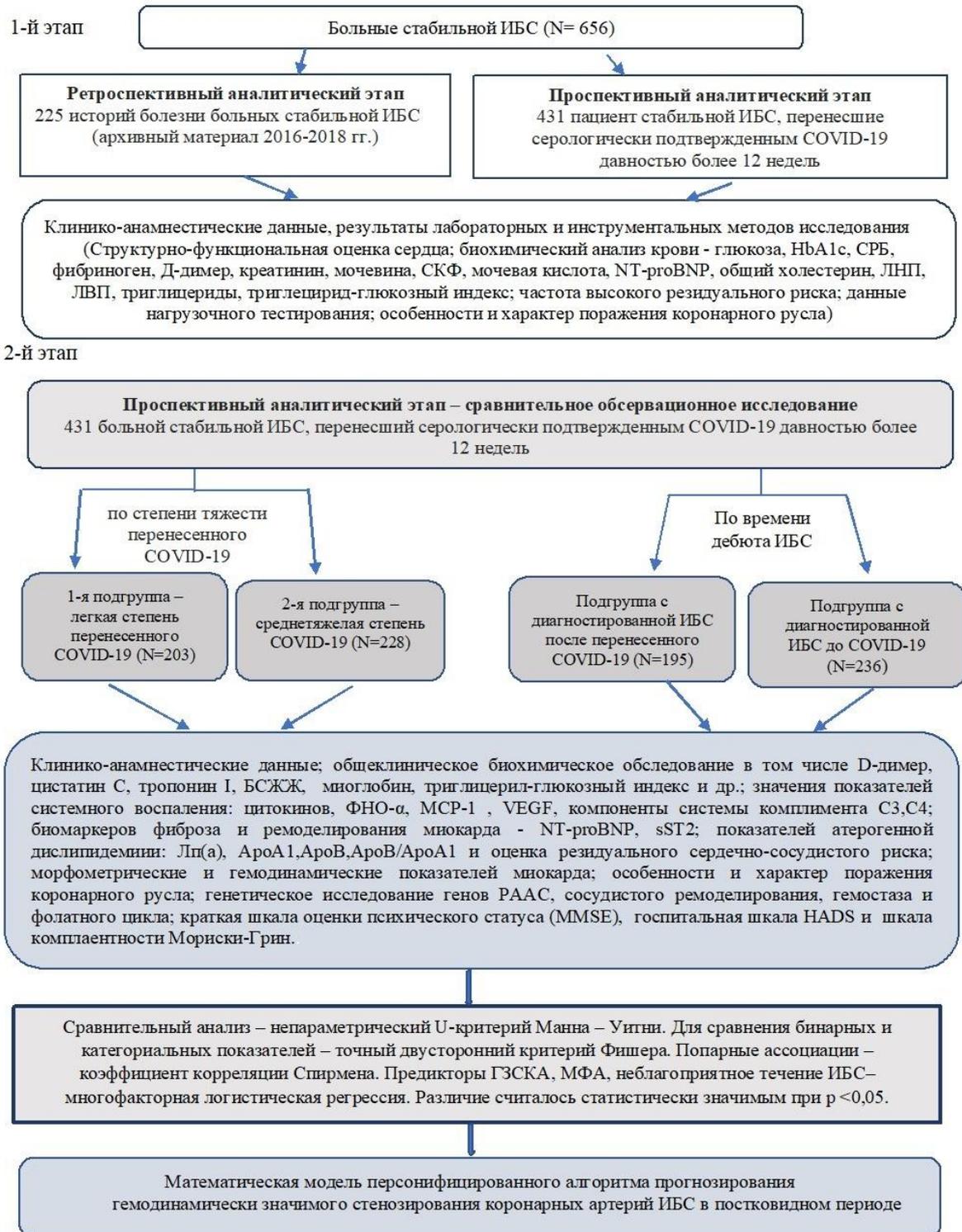


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Давность перенесенной коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у включенных в исследование пациентов на момент включения составляла от 3 до

16 месяцев. В период проведения исследования в Новосибирской области отмечалась последовательная смена преобладающих вариантов вируса SARS-CoV-2. До конца 2021 года среди циркулирующих штаммов доминировал вариант Delta (B.1.617.2), в частности его сублиния AY.122, которая составляла основную долю выявляемых геномов вируса в регионе. С конца декабря 2021 года началось быстрое распространение варианта Omicron (B.1.1.529), который уже к середине января 2022 года стал доминирующим, составляя до 88 % от общего числа выявленных случаев COVID-19. В последующем, в течение 2022 и 2023 годов, в регионе циркулировали преимущественно субварианты Omicron (BA.2, BA.5 и др.), сохранявшие высокую распространенность вплоть до завершения набора пациентов в исследование [49].

Критериями невключения являлись:

- отсутствие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
- клинические или лабораторные признаки, указывающие на возможное сохранение острого периода SARS-CoV-2-инфекции на момент включения в исследование;
- критическая форма COVID-19 в анамнезе;
- инфаркт миокарда и ОКС давностью менее 3 месяцев;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса NYHA, а также ХСН со сниженной фракцией выброса;
- постоянная форма фибрилляции предсердий;
- наличие имплантированного электрокардиостимулятора;
- тяжелые пороки сердца, в том числе с нарушением гемодинамики;
- злокачественные новообразования в активной стадии;
- системные аутоиммунные заболевания;
- обострение хронических соматических заболеваний;
- выраженная анемия (гемоглобин < 90 г/л);
- тяжелая легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии > 50 мм рт. ст.);

- психические расстройства, препятствующие адекватному контакту или соблюдению режима наблюдения;
- морбидное ожирение ($\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$);
- перенесенная реваскуляризация (ЧКВ или АКШ) менее, чем за 3 месяца до включения в исследование;
- сахарный диабет 1 типа;
- хроническая почечная недостаточность 5 стадии или проведение заместительной почечной терапии (гемодиализ/перитонеальный диализ);
- декомпенсированная печеночная недостаточность;
- наличие выраженной алкогольной или наркотической зависимости;
- беременность и период лактации.

На первом этапе был проведен ретроспективный анализ 225 историй болезни (архивный материал ГБУЗ НСО «НОККД») до начала пандемии 2016–2018 гг.) больных стабильной ИБС, госпитализированных в ГБУЗ НСО «НОККД» для определения характера поражения коронарного русла и изучения особенностей течения заболевания.

Использование ретроспективного материала позволило сформировать контрольную выборку, свободную от влияния перенесённой коронавирусной инфекции. При этом целью исследования не являлось формирование полностью идентичных по демографическим и клиническим параметрам групп, поскольку набор пациентов осуществлялся в условиях реальной клинической практики. Сопоставление данной выборки с когортой пациентов, обследованных в постковидный период, создаёт основу для достоверной идентификации различий в гендерных, возрастных, клиничко-anamнестических, ангиографических, морфометрических характеристиках миокарда и фенотипических особенностях стабильной ишемической болезни сердца, обусловленных именно перенесённой инфекцией SARS-CoV-2, а не иными патогенетическими или терапевтическими факторами. Применение в 2016–2018 гг. в ГБУЗ НСО «НОККД» унифицированных диагностических протоколов, включавших коронароангиографию, эхокардиографию и стандартные биохимические панели,

обеспечило сопоставимость данных и придало исследованию необходимую методологическую строгость и аналитическую последовательность

Диагноз стабильной ИБС устанавливается при наличии типичных ангинозных болей (загрудинная боль или дискомфорт, провоцируемые физической/эмоциональной нагрузкой и купирующиеся в покое или после приёма нитратов) в сочетании с объективными признаками ишемии миокарда.

Подтверждение диагноза осуществляется на основании одного или нескольких из следующих критериев: документированный инфаркт миокарда давностью более 6 месяцев; положительный результат нагрузочного тестирования с признаками индуцируемой ишемии (тредмил-тест); выявление ишемии миокарда при суточном мониторинге ЭКГ или визуализирующих методах (стресс-ЭХОКГ, сцинтиграфия миокарда); наличие поражения коронарных артерий по данным коронарной ангиографии.

Функциональный класс (ФК) стенокардии определялся в соответствии с Канадской классификацией (1976 г.).

В исследовании использованы актуальные клинические рекомендации последних редакций, действовавшие на момент проведения анализа и подготовки диссертационной работы. Применение клинических рекомендаций по стабильной ИБС (2024 г.) [82] и классификации хронической сердечной недостаточности (2024 г.) [90] обусловлено необходимостью унификации диагностических критериев и принципов стадийности для всех обследованных пациентов, что обеспечило сопоставимость полученных данных и повысило корректность статистической интерпретации результатов.

Оценивались клиничко-лабораторные характеристики, биохимические параметры, морфометрические и гемодинамические показатели миокарда, а также ангиографическая характеристика коронарного русла.

На последующем этапе была проведена сравнительная оценка клиничко-лабораторных, инструментальных и ангиографических показателей между ретроспективной когортой и основной группой активного наблюдения - пациентами со стабильной ИБС, перенесшими серологически подтвержденную

инфекцию COVID-19 более 12 недель назад.

На следующем этапе исследования проводилось межгрупповое сравнение подгрупп пациентов со стабильной ИБС, перенесших COVID-19 легкой ($n = 203$) и среднетяжелой ($n = 228$) степени тяжести.

Анализ включал клинические характеристики, лабораторно-инструментальные показатели, уровни маркеров системного воспаления, функционального состояния эндотелия, биомаркеров фиброза и ремоделирования миокарда, а также параметры атерогенной дислипидемии и остаточного (резидуального) сердечно-сосудистого риска. Дополнительно оценивались ассоциации с вариантами нуклеотидной последовательности генов, связанных с функционированием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, процессами сосудистого ремоделирования, гемостазом и метаболизмом фолатов. Также исследовались особенности когнитивного статуса, выраженности тревожных и депрессивных симптомов и уровень приверженности к терапии.

Далее осуществлялось межгрупповое сравнение пациентов с ранее диагностированной ИБС до перенесенного COVID-19 ($n = 236$) и пациентов с впервые выявленной ИБС в постковидном периоде ($n = 195$) по совокупности клинических, лабораторно-инструментальных, генетических, психоэмоциональных и поведенческих показателей, для выявления различий, отражающих особенности прогрессирования заболевания.

Все этапы исследования проводились в строгом соответствии с этическими стандартами, установленными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (в редакциях 1964–2000 гг.), руководящими принципами Международной конференции по гармонизации (ICH-GCP), а также в соответствии с положениями Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (Овьедо, 04.04.1997), с соблюдением норм надлежащей клинической практики и гарантией прав, свобод и достоинства участников исследования. Протокол исследования и формы первичной документации утверждены Комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 149

от 20.12.2022) с выводом о соответствии работы современным требованиям биоэтики и морально-этических норм. Все процедуры, включая сбор персональной информации, проводились только после получения добровольного информированного согласия со стороны больных группы проспективного этапа исследования. В соответствии с регламентом ГБУЗ НСО «НОККД», все пациенты ретроспективной группы при госпитализации подписывали информированное добровольное согласие на обработку персональных данных в медицинских целях, что регламентирует дальнейшее использование обезличенных данных в научных исследованиях.

2.2 Общая характеристика обследованных больных ретроспективной группы и группы активного наблюдения

Причины госпитализаций больных со стабильной ИБС включали необходимость проведения плановых интервенций, таких как коронарная ангиография, коронарная ангиопластика и шунтирование, даже несмотря на стабильный характер заболевания. Также больные могли быть направлены на госпитализацию в связи с появлением побочных эффектов или недостаточной эффективности текущей медикаментозной терапии, что требовало пересмотра назначения лекарственных препаратов и их дозировок. Дополнительными причинами госпитализации являлись нестабильность артериального давления, нарастание симптомов стенокардии с переходом на более высокий ФК, снижение толерантности к физической нагрузке, а также результаты нагрузочных тестов, требующие уточнения наличия ишемии миокарда в стационарных условиях. В ряде случаев пациенты направлялись для исключения вазоспастической или микрососудистой формой стенокардии. Кроме того, показанием к госпитализации могли служить прогрессирование структурных изменений миокарда по данным эхокардиографии, необходимость дообследования перед высокотехнологичными методами лечения.

Клинико-anamnestическая характеристики больных ретроспективной

группы и активного наблюдения представлена в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Клиническая характеристика участников исследования, n = 656

Показатель		Значение
Возраст, лет Me [Q1:Q3]		61,0 [55,0; 64,0]
Мужской пол n, (%) [95 % ДИ]		417 (63,6 %) [59,8; 67,2]
ИМТ, кг/м ² Me [Q1:Q3]		29,5 [26,6; 33,3]
Функциональный класс стенокардии напряжения	Безболевая форма	8 (1,2 %) [0,4; 2,1 %]
	ФК I n, (%) [95 % ДИ]	162 (24,7 %) [21,5; 28,1]
	ФК II n, (%) [95 % ДИ]	302 (46,0 %) [42,3; 49,9]
	ФК III n, (%) [95 % ДИ]	184 (28,0 %) [24,7; 31,6]
Стаж ИБС n, (%) [95 % ДИ]		2,00 [1,00; 7,00]
Инфаркт миокарда в анамнезе	Q-позитивный n, (%) [95 % ДИ]	234 (35,7 %) [32,1; 39,4]
	Q-негативный n, (%) [95 % ДИ]	36 (5,5 %) [4,0; 7,5]
ЧКВ в анамнезе n, (%) [95 % ДИ]		171 (26,1 %) [22,9; 29,6]
АКШ в анамнезе n, (%) [95 % ДИ]		36 (5,5 %) [4,0; 7,5]
Частота АГ n, (%) [95 % ДИ]		639 (97,4 %) [95,9; 98,4]
Целевое АД не достигнуто n, (%) [95 % ДИ]		248 (37,8 %) [34,2; 41,6]
Длительность АГ, лет Me [Q1:Q3]		10,00 [4,50; 20,00]
ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ n, (%) [95 % ДИ]		606 (92,4 %) [90,1; 94,2]
ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ n, (%) [95 % ДИ]		50 (7,6 %) [5,8; 9,9]
Предстадия сердечной недостаточности		514 (78,3 %) [74,9; 81,3]
ХСН стадия 1		127 (19,4 %) [16,5; 22,6]
ХСН стадия 2		15 (2,3 %) [1,4; 3,7]
ХБП С3-С4 n, (%) [95 % ДИ]		149 (22,7 %) [19,7; 26,1]
Сахарный диабет 2 типа n, (%) [95 % ДИ]		188 (28,7 %) [25,3; 32,2]
Госпитализация в инфекционный стационар по поводу COVID-19 n, (%) [95 % ДИ]		192 (44,5 %) [40,0; 49,1]
Вакцинация против SARS-CoV-2 n, (%) [95 % ДИ]		195 (45,2 %) [40,7; 49,8]
Степень тяжести перенесенного COVID-19	Легкая (%) [95 % ДИ]	203 (47,1 %) [42,6; 51,7]
	Среднетяжелая (%) [95 % ДИ]	228 (59,9 %) [48,3; 57,4]

Пациенты характеризовались преимущественно пожилым возрастом (Ме возраста составила 61 год), преобладанием мужчин (63,6 %) и избыточным ИМТ (29,5 кг/м²). Артериальная гипертензия диагностирована у подавляющего большинства пациентов (97,4 %), при этом в 37,8 % случаев не были достигнуты целевые значения артериального давления. Стенокардия напряжения II-III ФК регистрировалась у 3/4 обследованных, инфаркт миокарда в анамнезе – у 41,2 %. Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе было выполнено ранее у 26,1 % больных, аортокоронарное шунтирование – у 5,5 %. У большинства пациентов сердечная недостаточность протекала с сохраненной ФВ ЛЖ (92,4 %). Хроническая болезнь почек стадий С3-С4 диагностирована у 22,7 %, СД 2 типа – у 28,7 %. В структуре постковидного анамнеза госпитализация по поводу инфекции потребовалась 44,5 % пациентов, вакцинацию имели 45,2 %. Легкое течение COVID-19 в анамнезе зафиксировано у 47,1 %, среднетяжелое – у 52,9 %.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Методы клинического обследования

Оценка клинической картины проводилась на основании сбора жалоб и анамнеза. Диагноз ИБС устанавливался согласно Клиническим рекомендациям – Стабильная ишемическая болезнь сердца – 2024 г., утвержденным Минздравом России [82].

Факт перенесенного COVID-19 и сроки давности устанавливались исходя из анамнестических данных, наличия положительной серологической пробы, сведений, полученных из выписных эпикризов или иной медицинской документации. Степень тяжести COVID-19 определялась согласно критериям, сформулированным во «Временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции» (16 версия от 18.08.2022), как наиболее полной и клинически устойчивой редакции, в которой уточнены диагностические критерии и дифференцированы

степени тяжести заболевания [17]. Набор пациентов начался 01.09.2021, однако представленные критерии были ретроспективно применены ко всем участникам ГАН для стандартизации оценки степени тяжести перенесённой коронавирусной инфекции и обеспечения сопоставимости данных внутри групп.

Легкая степень тяжести характеризовалась субфебрильной или умеренно повышенной температурой тела (до 38 °С), наличием неспецифических симптомов вирусной инфекции: кашель, слабость, миалгии, боли в горле, без признаков дыхательной недостаточности, гипоксемия без рентгенологических или КТ-признаков пневмонии. Объективные нарушения респираторной и гемодинамической функции у пациентов данной категории отсутствовали.

Среднетяжелое течение диагностировали при повышении температуры тела > 38 °С; числе дыхательных движений (ЧДД) / 22 в 1 мин; клинически значимой одышке при физической нагрузке, $SpO_2 < 95\%$ на воздухе, инфильтративных изменениях на КТ/рентгенографии, характерных для вирусного поражения легких, уровне С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови /10 мг/л, снижении индекса оксигенации ($PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст.), признаках системной гипоперфузии (САД < 90 мм рт. ст. и/или ДАД < 60 мм рт. ст.), нарушении сознания, снижении диуреза менее 20 мл/ч.

Критическая форма COVID-19 характеризовалась развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), септического шока и/или полиорганной недостаточности, требующих лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: $ИМТ (кг/м^2) = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$.

Под табакокурением понимали регулярное употребление табачных изделий (сигареты или иные формы) в течение не менее 5 лет с интенсивностью ≥ 10 сигарет в сутки. Такой порог длительности принят в соответствии с эпидемиологическими критериями, отражающими кумулятивное воздействие табачного дыма на сосудистую стенку и рост сердечно-сосудистого риска. Учитывались как текущие курильщики, так и лица, прекратившие курение менее

чем за 12 месяцев до включения в исследование. Сведения о статусе курения, стаже и интенсивности получены из анамнестических данных и медицинской документации [455].

Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям определялась как наличие у ближайших родственников случаев ИМ, ИБС, ОНМК или внезапной сердечной смерти у мужчин до 55 лет и женщин до 65 лет [33].

Мультифокальный атеросклероз (МФА) определяли как наличие атеросклеротического поражения двух и более артериальных бассейнов, включая коронарные, брахиоцефальные и один из периферических сосудистых бассейнов (почечные артерии, аорты, артерии нижних конечностей). Обследование периферических сосудов проводили при наличии соответствующей клинической симптоматики [52].

Резидуальный риск (РР) по артериальной гипертензии расценивали по уровню систолического артериального давления (САД); недостижение целевых значений САД, несмотря на проводимую многокомпонентную антигипертензивную терапию, расценивалось как высокий РР [231].

Высоким РР, связанным с дислипидемией, считали у больных принимавших статины недостижение целевых значений ХС-ЛПН ($\leq 1,4$ ммоль/л), ТГ ($\leq 1,7$ ммоль/л), не-ХС-ЛВН ($\leq 2,2$ ммоль/л) [106; 220].

Резидуальный воспалительный риск оценивали по уровню вчСРБ: значения < 2 мг/л расценивались как низкий риск, отражающий отсутствие значимой воспалительной активности и ассоциированный с благоприятным прогнозом сердечно-сосудистых исходов; значения ≥ 2 мг/л – как высокий риск [386].

2.3.2 Лабораторные методы диагностики

Забор венозной крови осуществлялся натощак в утренние часы (после 12-часового голодания) с использованием вакуумных пробирок (Vacutainer).

При поступлении всем пациентам в клиничко-диагностической лаборатории ГБУЗ НСО «НОККД» проводилось общее клиническое и расширенное

биохимическое обследование. Стандартный биохимический профиль включал определение концентраций глюкозы, гликированного гемоглобина, показателей липидного спектра, мочевины и креатинина плазмы, мочевой кислоты, фибриногена, калия, натрия, тиреотропного гормона, тироксина (Т4), протромбинового времени и протромбинового индекса.

Липидный профиль включал определение общего холестерина, липопротеидов различной плотности (ХС-ЛВН, ХС-ЛПН, ХС-не-ЛВН), триглицеридов, аполипопротеинов А1 и В с расчетом соотношения $ApoB / ApoA1$, а также липопротеина (а). Дополнительно определялись значения биомаркеров воспаления (вЧСРБ), тромбогенеза (D-димер), а также маркеров нейрогуморальной активации и структурно-функционального ремоделирования миокарда (NT-proBNP, sST2).

Для комплексной оценки воспалительной и иммунной активации определялись концентрации интерлейкинов (Ил-1 β , Ил-4, Ил-6, Ил-8, Ил-10, Ил-18), моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), компонентов системы комплемента C3 и C4, а также уровни миоглобина, тропонина I, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы-МВ (КФК-МВ), свободных жирных кислот (БСЖК) и кортизола.

Исследование липидного состава крови

Концентрацию триглицеридов (ТГ) и общего холестерина (ОХС) определяли ферментативным колориметрическим методом, уровни холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ХС-ЛВН), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПН) в сыворотке крови определяли прямым, ферментативным (избирательная солюбилизация ХС-ЛВН детергентом) методом с помощью наборов реагентов компании «Вектор-Бест» (производство г. Новосибирск). Целевые значения ХС-ЛПН устанавливались индивидуально в соответствии с уровнем сердечно-сосудистого риска пациента на основании действующих клинических рекомендаций по коррекции нарушений липидного обмена. Для пациентов с очень высоким риском целевое значение ХС-ЛПН составляло менее 1,4 ммоль/л, для пациентов экстремального риска –

менее 1,0 ммоль/л [74].

Определение Аполипопротеина А1 (АроА1), Аполипопротеина В (АроВ) и их соотношение АроВ/АроА1

Определение концентрации аполипопротеинов А1 (АроА1) и В (АроВ), а также расчет их соотношения (АроВ/АроА1) выполнялись в лаборатории компании АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Анализы проводились с использованием иммунотурбидиметрического метода на автоматизированных биохимических анализаторах Charoit (Dyplex, США) в соответствии с утвержденными инструкциями производителя диагностических реагентов. Все лабораторные измерения сопровождались внутренним контролем качества и выполнялись с соблюдением стандартов надлежащей лабораторной практики (GLP). Венозная кровь отбиралась в пробирки с гель-сепаратором, после чего образцы центрифугировались для получения сыворотки, использовавшейся в дальнейшем для биохимического анализа. Целевые значения для АроА1 составляли 101–172 мг/дл для мужчин и 112–222 мг/дл для женщин, а оптимальные значения индекса АроВ/АроА1 $< 0,7$ – $0,8$ для мужчин и $< 0,6$ – $0,7$ для женщин, в соответствии с инструкцией производителя диагностического набора.

Определение уровня липопротеина (а) Лп(а) в сыворотке крови проводилось с использованием набора AssayMax Human Lp(a) ELISA методом сэндвич-иммуноферментного анализа на базе биохимической лаборатории компании АО «Вектор-Бэст» (г. Новосибирск). Результаты определялись в единицах мкг/мл с последующим пересчетом в мг/дл ($1 \text{ мг/дл} = 10 \text{ мкг/мл}$) для сопоставления с международными клиническими рекомендациями по стратификации сердечно-сосудистого риска. Согласно актуальным рекомендациям Европейского общества кардиологии (ESC, 2025), оценка липидного спектра должна включать определение Лп (а) как маркера пожизненного сердечно-сосудистого риска. Концентрации Лп(а) $< 30 \text{ мг/дл}$ ($< 75 \text{ нмоль/л}$) трактуются как низкий риск («rule-out zone»), значения в диапазоне 30 – 50 мг/дл относятся к промежуточной зоне («grey zone») и требуют интерпретации в контексте сопутствующих факторов риска, тогда как

уровни > 50 мг/дл (> 105 нмоль/л) рассматриваются как клинически значимые и ассоциируются с повышенной вероятностью развития атеросклеротических сердечно-сосудистых событий [209].

Триглицерид-глюкозный индекс (ТГИ) рассчитывали по формуле: $[\text{ТГ натошак (мг/дл)} \times \text{глюкоза натошак (мг/дл)}] / 2$. Значения $\text{ТГИ} \geq 8,8$ расцениваются как неблагоприятные, отражающие наличие инсулинорезистентности и ассоциированные с повышенным кардиометаболическим риском [440].

Определение концентрации цитокинов

Методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства АО «Вектор-Бэст» (г. Новосибирск) определялись концентрации фактора некроза опухоли α (ФНО- α); моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1); сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF); интерлейкинов (Ил): Ил-1 β , Ил-4, Ил-6, Ил-8, Ил-10, Ил-18. Определение проводилось методом трехстадийного «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моно- и поликлональных антител. Измерения выполнялись на автоматическом иммуноферментном анализаторе Charoit (Dyplex, США) с технологией автоматизированной загрузки реагентов и расходных материалов в соответствии с инструкциями производителя. Концентрация MCP-1 варьировала в диапазоне 74–760 пг/мл, концентрация VEGF не превышала 691 мЕ/мл, средний уровень ФНО- α составлял 125 [0–250] пг/мл.

Определение содержания компонентов C3 и C4 системы комплемента

Для количественного определения содержания компонентов комплемента C3 и C4 в сыворотке крови человека использовали иммунотурбидиметрический метод на системах производства АО «Вектор-Бэст». Измерения проводились на автоматическом анализаторе Taurus (Instrumentation Laboratory, Италия). Метод основан на формировании иммунного комплекса компонентов комплемента C3 и C4 с антителами к соответствующим антигенам, в результате чего образуется преципитат, рассеивающий свет. Интенсивность рассеивания пропорциональна

концентрации компонентов комплемента и определяется фотометрически. Нормальные значения составляли: для компонента C4 – 9–36 мг/дл, для компонента C3 – 75–135 мг/дл.

Определение уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида

NT-proBNP в образцах сыворотки осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест системы «NTproBNP-ИФА-БЕСТ» производства АО «Вектор-Бэст» (г. Новосибирск). Метод определения основан на одностадийном твердофазном иммуноферментном анализе с применением двух типов моноклональных антител к NTproBNP. В соответствии с клиническими рекомендациями референсное значение NT-proBNP составляет менее 125 пг/мл [90].

Определение уровня растворимого sST2

Концентрацию sST2 определяли в сыворотке крови методом ИФА с помощью тест-систем Вектор Бест, Россия. Ориентиром были нормативные значения, представленные в инструкции к набору для ИФА (0–35 нг/мл).

Определение концентрации D-димера

Концентрация D-димера в плазме крови оценивалась методом «Сэндвич» вариант твердофазного одностадийного ИФА с использованием тест-системы «D-димер-ИФА-БЕСТ» производства АО «Вектор-Бэст» (г. Новосибирск). Референсные значения: ≤ 250 нг/мл

Высокочувствительный C-реактивный белок (СРБ, C-Reactive Protein, CRP)

Концентрация в сыворотке крови оценивалась высокочувствительным методом трехфазного иммуноферментного анализа набором «СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный» производства АО «Вектор-Бэст» «NT-proBNP» (г. Новосибирск). Референсные значения: $< 0,5$ мг/дл

Оценка функции почек проводилась на основании измерения концентрации креатинина в сыворотке крови с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКD-EPI (СКD-EPI калькулятор от KDIGO (на базе клинического калькулятора).

Расчет скорости клубочковой фильтрации

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле:

СКФ – EPI (мл/мин / 1,73 м²):

$$\text{Для мужчин: СКФ} = 141 \times \min(\text{Scr}^* / 0,9), 1)^{-0,411} \times \max(\text{Scr}^* / 0,9), 1)^{-1,209} \times \\ \times 0,993^{\text{Возраст}}$$

$$\text{Для женщин: СКФ} = 144 \times \min(\text{Scr}^* / 0,7), 1)^{-0,329} \times \max(\text{Scr}^* / 0,7), 1)^{-1,209} \times \\ \times 0,993^{\text{Возраст}}$$

где СКФ – скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м²;

Scr – концентрация креатинина в сыворотке крови, мг/дл;

min(x, 1) – минимальное значение между x и 1;

max(x, 1) – максимальное значение между x и 1 [213].

Определение уровня цистатина С

Концентрацию цистатина С определяли в сыворотке крови методом ИФА с помощью тест-систем АО «Вектор-Бэст». Ориентиром были нормативные значения, представленные в инструкции к набору для ИФА (0,5–1,6 мкг/л).

Маркеры повреждения миокарда

Концентрации миоглобина и белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК) в сыворотке крови человека определялась методом твердофазного иммуноферментного анализа набор реагентов «Миоглобин-ИФА-БЕСТ» и «БСЖК-ИФА-БЕСТ». Нормальная концентрация миоглобина в сыворотке крови, согласно инструкции производителя, составляет до 100 нг/мл, нормальная концентрация БСЖК – до 1,0 нг/мл.

Концентрации тропонина I в сыворотке крови выполняли набором Тропонин I-ИФА-БЕСТ (для количественного определения маркера повреждения миокарда – тропонина I в сыворотке (с Li-гепарином) крови человека методом твердофазного иммуноферментного анализа. Метод определения основан на

одностадийном «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител к тропонину I. Согласно инструкции производителя набора нормальная концентрация тропонина I в сыворотке крови не превышает 0,1 нг/мл.

Определение концентрации креатинкиназы-MB (КФК-MB, Creatine Kinase-MB)

Активность MB-фракции креатинкиназы определялась в сыворотке крови кинетическим УФ-методом с использованием набора реагентов «Креатинкиназа MB IFCC». Согласно инструкции производителя, нормальные значения активности КФК-MB составляют до 25 Е/л.

Определение концентрации кортизола

Концентрация кортизола в сыворотке крови определялась методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «Кортизол-ИФА-БЕСТ». Метод основан на твердофазном конкурентном иммуноферментном анализе с применением моноклональных антител. Согласно инструкции производителя, нормальная концентрация кортизола в сыворотке крови, взятой в утренние часы, составляет 190–690 нмоль/л.

2.3.3 Инструментальные методы диагностики

Измерение артериального давления (АД). Измерение АД проводилось по стандартной методике Н.С. Короткова на плечевой артерии. Оценивались средние показатели АД после трех измерений с интервалом 2–3 мин.

Электрокардиография

Запись ЭКГ проводили с помощью портативного 12-ти канального электрокардиографа SCHILLER CARDIOVIT AT-102 (Швейцария) по стандартной общепринятой методике.

Эхокардиография

Оценка структурно-функционального состояния сердца проводилась методом трансторакальной эхокардиографии в соответствии с международными

рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) и протоколами Российского общества кардиологов (РОК, 2020) с использованием ультразвукового аппарата «Acuson Aspen» (Siemens, США), оснащенного мультимодальным секторным датчиком (2,5–5,0 МГц). Пациенты обследовались в положении на левом боку или спине. Исследование включало режимы М- и В-сканирования, цветовую и импульсно-волновую доплерографию, а также режим тканевого доплера (частота датчика 3.5 МГц). Исследования выполнялись в отделении функциональной диагностики ГБУЗ НСО «НОККД» (заведующий отделением – Цыбина Т. Г.).

В процессе исследования оценивались ключевые параметры: размеры и объемы полостей сердца в систолу и диастолу, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), систолическая функция (фракция выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ), а также наличие зон локальной дисфункции (гипо-, акино-, дискинезия) в 17-сегментной модели ЛЖ.

Фракция выброса левого желудочка определялась по модифицированному методу дисков Симпсона (Simpson biplane method of disks) с апикальной четырех- и двухкамерной позиций. По этим же данным рассчитывались конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический объемы (КСО), ударный объем и индекс ударного объема.

Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) вычислялась по формуле ASE:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times ([\text{КДР} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{ТМЖП}]^3 - [\text{КДР}]^3) - 13,6,$$

где КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ (в мм);

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ;

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки.

Площадь поверхности тела (ППТ) рассчитывалась по формуле Мостеллера. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) определялся как отношение ММЛЖ к ППТ (г/м²); его референтные значения составляли ≤ 115 г/м² для мужчин и ≤ 95 г/м² для женщин (РОК, 2020).

Оценка диастолической функции проводилась с применением импульсной доплерографии трансмитрального и транстрикуспидального потоков, тканевой доплерографии кольца митрального клапана (e'), а также анализа венозного кровотока в легочных венах.

Дополнительно рассчитывался индекс объема левого предсердия (LAVI) – как отношение объема левого предсердия, измеренного в апикальной четырех- и двухкамерной проекциях по методу дисков Симпсона, к площади поверхности тела пациента. Величины LAVI интерпретировались в соответствии с международными нормами (ASE/EACVI, 2015): значения < 34 мл/м² считались нормальными; 34–41 мл/м² – умеренным увеличением; > 41 мл/м² – выраженным увеличением, указывающим на диастолическую дисфункцию или хроническую перегрузку объема.

Цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий выполнялось на аппарате Vivid q (General Electric, США) с линейным датчиком 5–7 МГц. Исследовали общие, внутренние и наружные сонные артерии (СА), бифуркацию общей СА и брахиоцефальный ствол в В-режиме с оценкой проходимости, хода и диаметра сосудов, толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), состояния просвета и структуры атеросклеротических бляшек (АСБ). ТКИМ измеряли двусторонне на 1,5–2 см проксимальнее бифуркации общей СА; значение $\geq 1,5$ мм, локальное утолщение > 50 % относительно соседнего участка или наличие выступающей структуры расценивались как наличие АСБ. Степень стеноза определяли при поперечном сканировании по соотношению площади бляшки к площади сосуда [71].

Нагрузочное тестирование проводилось на тредмиле в положении больного стоя, с использованием протокола Брюса (Mod. R. Bruce). Использовалось следующее оборудование: двенадцатиканальный электрокардиограф фирмы «Schiller», тредмил «Megacart» фирмы «Siemens» с компьютерной приставкой для проведения и обработки полученных данных. Все нагрузочные пробы проведены с предварительной отменой антиангинальных препаратов (за 2 суток отменяли нитраты пролонгированного действия, β -адреноблокаторы и антагонисты

кальция). Пробу прекращали при достижении максимальной или субмаксимальной возрастной ЧСС (75 % от максимальной для возраста), либо при появлении критериев, рекомендованных Американской Ассоциацией Сердца (АСА/АНА).

Перфузионная сцинтиграфия миокарда

Для оценки миокардиальной перфузии пациентам проводилась однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с применением радиофармацевтического препарата – технетрил (^{99m}Tc). В большинстве случаев сцинтиграфия выполнялась в отделении радионуклидной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск). В отдельных случаях исследования проводились в отделении функциональной и радионуклидной диагностики в клинике «Мать и дитя» (г. Новосибирск). Однодневный протокол предусматривал введение 200–250 МБк ^{99m}Tc в покое с получением изображений через 30–60 мин. После получения изображений в покое, на высоте нагрузки при проведении тредмил-теста вводилось 600–750 МБк РФП. Нагрузочные изображения также получали через 30–60 мин после инъекции. Изотоп вводился при максимальной физической нагрузке, преимущественно в тот момент, когда у больного имелись симптомы, предполагающие наличие эпизодов ишемии миокарда [373]. Ишемию миокарда или недостаточно перфузируемые участки распознавали как зону со сниженным накоплением изотопов во время физической нагрузки по сравнению с их накоплением в состоянии покоя. Появление нового дефекта накопления (т. е. уменьшение накопления во время нагрузки и нормальное накопление в состоянии покоя) свидетельствовало о преходящей ишемии. Оценка результатов миокардиальной перфузии производится с использованием срезов по длинной и короткой осям сердца, а также 17-сегментарной полярной карте левого желудочка, нормализованной к 100 %. Нарушение перфузии левого желудочка определяют как сумму баллов во всех 17 сегментах полярной карты левого желудочка, а также по показателю площади распространенности дефекта (Extent), вычисленного в процентах от

площади левого желудочка. Сцинтиграфические дефекты перфузии миокарда классифицировались по площади вовлечения миокардиальной массы в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC, 2023) и Американского общества ядерной кардиологии (ASNC) [410]. По распространенности (Extent) дефекты могут оцениваться как малые – зоны сниженного накопления радиофармпрепарата ($< 10\%$), средние – поражают от 10% до 20% миокардиальной массы, охватывают несколько (2-3) анатомических сегмента и крупные – с вовлечением обширных регионов кровоснабжения одной или нескольких коронарных артерий ($\geq 20\%$) от площади левого желудочка.

Коронароангиография

Коронароангиография выполнялась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC, 2024) [208] и Российского кардиологического общества (РКО, 2024) [82] при наличии клинических и/или инструментальных признаков высокого риска ишемических событий. Оценка характера поражения коронарного русла осуществлялась методом коронароангиографии по Judkins M. (1967) на ангиографической установке «PHILIPS Integris ВН 3000». Использовалось контрастное вещество «Омнипак»/«Визипак» (Nycomed, Норвегия). В подавляющем большинстве случаев использовался радиальный доступ, реже бедренный. Анализ поражения коронарных артерий основывался на следующем: рассматривались основные ветви коронарного русла – ствол левой коронарной артерии (ЛКА), проксимальный отдел передней нисходящей артерии (ПНА), правая коронарная артерия (ПКА), а также крупные ветви второго порядка – диагональная артерия (ДА) и ветвь тупого края (ВТК), огибающая артерия (ОА). Стенозы 70% и выше рассматривались как гемодинамически значимые. Пограничными стенозами считались показатели $50\text{--}69\%$. Гемодинамически незначимыми считались стенозы менее 50% .

2.3.4 Методы молекулярно-генетического анализа

Забор и подготовка биологических образцов. Для проведения исследования были отобраны образцы венозной крови. Обработка и криоконсервация образцов выполнялись в соответствии со стандартными операционными процедурами биобанка. Протокол подготовки включал этапы центрифугирования, разделения на фракции (плазма, сыворотка, клеточный осадок) и последующей криоконсервации при температуре $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ сроком не более 30 суток. После этапа первичного хранения образцы с хладагентом были транспортированы в научно-исследовательскую лабораторию АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) для проведения лабораторных исследований. В лаборатории образцы были размещены на долгосрочное криохранилище при температуре $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ответственный исполнитель: Аглетдинов Эдуард Феликсович, д-р мед. наук, доцент, заместитель генерального директора по научной работе АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Комплексное генетическое исследование включало определение делеционных вариантов нуклеотидной последовательности генов, вовлеченных в регуляцию сосудистого тонуса, процессов фиброза, гемостаза, обмена фолатов и воспаления.

Анализируемые локусы включали:

Гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы:

287 *INS/DEL(rs1799752) гена ACE (ангиотензин-превращающего фермента);*

521 *C/ T (rs4762) гена AGT (ангиотензиногена);*

704 *T/C (rs699) гена AGT (ангиотензиногена);*

344 *C/T (rs1799998) гена CYP11B2 (альдостеронсинтазы);*

1166 *A/C (rs5186) гена AGTR1 (рецептор ангиотензина II типа 1);*

1675 *G/A (rs1403543) гена AGTR2 (рецептор ангиотензина II типа 2).*

Гены, кодирующие компоненты сигнальных и вазоактивных систем:

825 *C/T (rs5443) гена GNB3 (бета-3 субъединицы G-белка);*

-786 T/C (*rs2070744*) гена *eNOS* (эндотелиальной NO-синтазы);
 894 G/T (*rs1799983*) гена *eNOS* (эндотелиальной NO-синтазы);
 594 G/T (*p.Lys198Asn*) (*rs5370*) гена *EDN1* (эндотелина-1);
 1378 G/T (*rs4961*) гена *ADD1* (аддуцина-1).

Ген воспалительного медиатора: -1082 A/G (*rs1800896*) гена *IL-10* (интерлейкина-10).

Гены системы гемостаза:

20210 G/A (*rs1799963*) гена *F2* (протромбина);
 1691 G/A (*rs6025*) гена *F5* (фактора V Лейдена);
 10976 G/A (*rs6046*) гена *F7* (фактора VII проконвертина);
 103 G/T (*rs5985*) гена *F13A1* (фактора XIII A-субъединицы);
 -455 G/A (*rs1800790*) гена *FGB* (бета-цепи фибриногена);
 C/T (*rs1126643*) гена *ITGA2* (интегрин альфа-2);
 1565 T/C (*rs5918*) гена *ITGB3* (интегрин бета-3);
 -6755 G/4G (*rs1799889*) гена *PAI-1* (ингибитора активатора плазминогена-1).

Гены фолатного цикла:

2756 A/G (*rs1805087*) гена *MTR* (метионин-синтаза);
 66 A/G (*rs1801394*) гена *MTRR* (метионин-синтаза редуктаза);
 677C/T (*rs1801133*) гена *MTHFR* (метилентетрагидрофолатредуктаза);
 1298A/C (*rs1801131*) гена *MTHFR* (метилентетрагидрофолатредуктаза).

Выделение геномной ДНК осуществлялось из венозной крови, предварительно размороженной и обработанной буфером для лизиса эритроцитов (155 мМ NH₄Cl, 10 мМ KHCO₃, 0,1 мМ EDTA) в соотношении 1 : 10. После двукратного центрифугирования (1 500 g, 5 минут, при комнатной температуре) осадок растворяли в фосфатно-солевом буфере. Экстракция ДНК проводилась фенол-хлороформным методом. Концентрацию и чистоту ДНК оценивали спектрофотометрически с использованием прибора NanoDrop (Thermo Fisher Scientific, США).

Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с применением оборудования

CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США) и набора реагентов производства АО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Амплификация выполнялась по следующей программе: предварительная денатурация – 94 °С в течение 2 минут; 50 циклов: 94 °С – 10 секунд (денатурация), 60 °С – 20 секунд (отжиг и элонгация). Для детекции использовали флуоресцентный краситель SYBR Green.

Для каждого исследуемого образца готовили две реакции: с реакгентной смесью для аллеля 1 и для аллеля 2. Состав реакционной смеси на пробу включал 17,5 мкл разбавителя, 2,5 мкл реакционной смеси, 0,2 мкл SYBR Green, 0,2 мкл Taq-полимеразы. В реакционные пробирки добавляли по 5 мкл ДНК, минеральное масло и контрольные образцы (отрицательный – разбавитель, положительный – ДНК-стандарт). Амплификация и анализ кривых плавления проводились на приборе RealFly (АО «Вектор-Бест») по следующему протоколу:

- 50 °С – 2 мин (предварительная гибридизация);
- 95 °С – 2 мин (денатурация);
- 50 циклов: 94 °С – 10 с, 60 °С – 20 с (амплификация);
- постаmplификационный анализ: кривая плавления от 27 °С до 75 °С с шагом 1 °С каждые 5 секунд с измерением флуоресценции;
- завершение: 10 °С – 1 мин.

Результаты регистрации сигнала в режиме реального времени и анализа кривых плавления позволяли достоверно определять аллельные варианты исследуемых полиморфизмов. Все исследования проводились в соответствии с внутренними стандартами качества лаборатории и требованиями к молекулярно-генетической диагностике.

2.3.5 Нейропсихологическое исследование

Для оценки состояния когнитивной сферы проводили анкетирование больных с помощью методики «Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE)».

Методика включает ряд шкал: определение ориентирования; восприятия; внимания и способности к счету; функций памяти; функций речи, чтения и письма.

Совокупно за весь тест максимально возможное число баллов – 30. Согласно показателям шкалы MMSE (от 0 до 30) сумма баллов, равная или превышающая 28, указывает на нормальное состояние когнитивных функций, 27–24 балла – синдром умеренных когнитивных нарушений, оценка ниже 24 баллов – тяжелое когнитивное нарушение.

Для первичного выявления депрессии и тревоги среди больных проспективной выборки использовали методику «Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)».

Каждому из 14 утверждений (по 7 на оценку тревоги и депрессии соответственно) шкалы HADS соответствуют четыре варианта ответа от 0 до 3. Все ответы суммируются в рамках 7 вопросов по соответствующим шкалам. Интерпретация проводится по каждой шкале от 0 до 21: наличие 0–7 баллов – «норма» (отсутствие статистически значимо выраженных симптомов тревоги и депрессии); 8–10 баллов – «субклинически выраженная тревога/депрессия»; 11 баллов и выше – «клинически выраженная тревога/депрессия».

Для предварительной оценки комплаентности и скринингового выявления недостаточно комплаентных больных применяли методику «Шкала комплаентности Мориски-Грин».

Шкала Мориски-Грин состоит из 4 пунктов, касающихся отношения пациента к приему препаратов. В оригинальной шкале каждый пункт оценивается по принципу «Да–Нет», при этом ответ «Да» оценивается в 0 баллов, а ответ «Нет» – в 1 балл.

Комплаентными (приверженными) считаются больные, набравшие 0 баллов. Больные, набравшие 2 и более балла считаются неприверженными. Больные, набравшие 1 балл, считаются недостаточно приверженными и находящимися в группе риска по развитию неприверженности.

2.3.6 Методы статистической обработки результатов исследования

Расчет размера выборки проведен в рамках дизайна преимущества (superiority design). Согласно формуле расчета размера выборки, для выявления разницы рисков негативных событий более 15 % односторонним точным тестом Фишера (с 5 % ошибкой первого рода и 20 % ошибкой второго рода) требуется минимально по 112 больных в каждой группе. Ниже приводится информация (лог) о всех входных и выходных параметрах расчета выборки в свободной программе G*Power (версии 3.1.9.7):

Exact - Proportions: Inequality, two independent groups (Fisher's exact test)

Options:	Exact distribution	
Analysis:	A priori: Compute required sample size	
Input:	Tail(s)	= One
	Proportion p1	= 0.17
	Proportion p2	= 0.32
	α err prob	= 0.05
	Power (1- β err prob)	= 0.80
	Allocation ratio N2/N1	= 1
Output:	Sample size group 1	= 112
	Sample size group 2	= 112
	Total sample size	= 224
	Actual power	= 0.8017806
	Actual α	= 0.0374935

На Рисунке 2.2 показана зависимость мощности точного критерия Фишера от общего размера выборки. График иллюстрирует, что при малых объёмах выборки чувствительность теста ограничена, однако по мере увеличения числа наблюдений мощность существенно возрастает, что подтверждает корректность выбранного объёма выборки в исследовании.

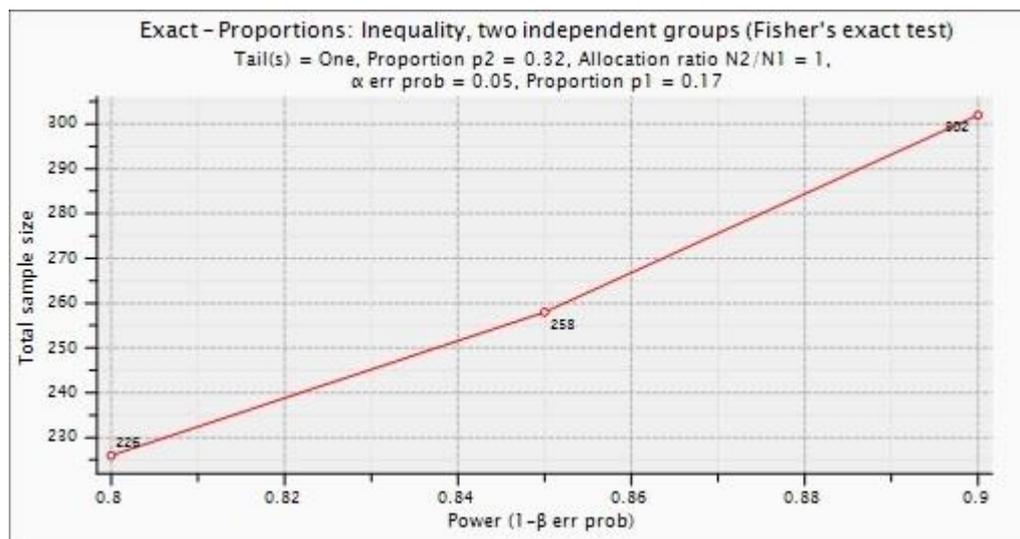


Рисунок 2.2 – Зависимость общего размера выборки от мощности точного теста Фишера

Согласно полученным расчетам, объем выборки больных являются достаточными для получения надежных выводов о течении ИБС в постковидном периоде.

После сбора данных в таблицы частотным анализом была проведена проверка на ошибки и полноту для различных типов переменных. Для выявления «выбросов», т. е. значительно отклоняющихся значений, использовались различные методы анализа, такие как правило Хэмпела, тест Граббса и тест хи-квадрат. Пробелы в данных измерений не заполнялись с помощью средних значений или уравнений регрессии, а оставлялись без изменений. Тесты на соответствие нормальному распределению проводились для эмпирических данных как численно (тест Шапиро – Уилка), так и с помощью графиков гистограмм и плотности распределений. Также были рассчитаны дополнительные статистики, такие как минимум, Q1, медиана, Q3, максимум, среднее, стандартное отклонение.

Из 50 непрерывных показателей только один показал соответствие нормальному распределению как в группе «перенесли COVID-19», так и без него после проверки с помощью критерия Шапиро – Уилка и теста на

гомоскедантичность. Среди всех пациентов в группе с COVID-19 анализ нормальности был проведен для 83 непрерывных показателей, и только у 3 из них (3,6 %) было выявлено распределение значений, соответствующее нормальному распределению. Из 84 показателей, подвергнутых тестам на нормальность и гомоскедастичность в группах легкой и среднетяжелой степени тяжести, 6 из них (7,14 %) имели значения, соответствующие нормальному распределению в обеих группах, а вариации статистически значимо не различались.

На Рисунках 2.3, 2.4, 2.5 и 2.6 в качестве примера приведены построенные диаграммы у нормальных и ненормальных распределений с различными характеристиками в сравниваемых группах. Сравнение вариаций переменных в группах проводилось с помощью F-критерия Фишера. В группах пациентов с COVID-19 и без него не было непрерывной переменной, которая одновременно удовлетворяла бы критериям нормальности и равной дисперсии.

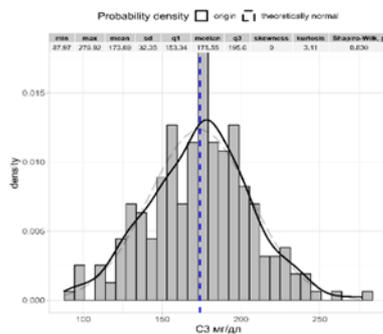


Рисунок 2.3 – Диаграмма нормального распределения C3 в общей группе

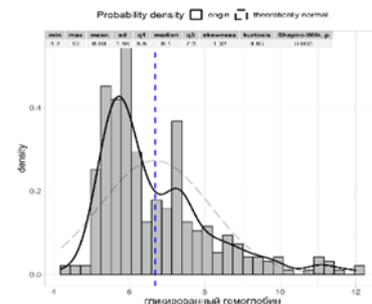


Рисунок 2.4 – Диаграмма ненормального распределение гликированного гемоглобина в общей группе

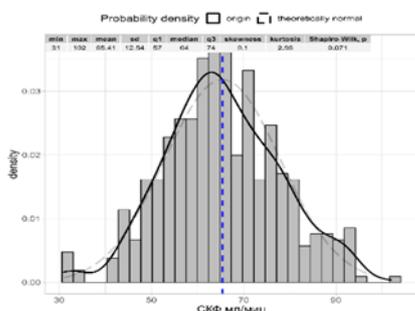


Рисунок 2.5 – Диаграмма нормального распределения СКФ в группе больных, перенесших COVID-19

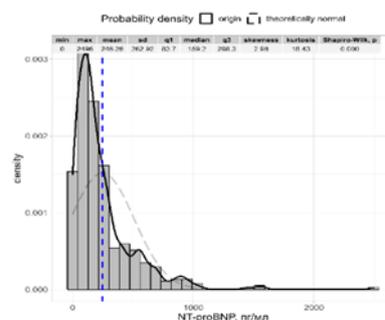


Рисунок 2.6 – Диаграмма ненормального распределения NT proBNP в группе больных, перенесших COVID-19

Переменные вес, площадь поверхности тела, СКФ, гемоглобин, С3 и ХС-ЛПН удовлетворяют условиям нормальности и гомоскедастичности в подгруппах больных COVID-19 легкой и среднетяжелой тяжести (6 из 83 (7,2 %)). Все результаты тестирования на нормальность и гомоскедастичности приведены в Таблице 2.2 и 2.3. С учетом того, что распределения исследуемых непрерывных показателей в большинстве случаев отличались от нормальных для описательной статистики использовались квартили, межгрупповое сравнение производилось непараметрическими критериями. Deskриптивные характеристики были представлены в виде медианы (Me) [первый квартиль; третий квартиль [Q1; Q3], для бинарных показателей категориальных данных характеристики были представлены в виде абсолютных значений количества событий (n), процента (%) [нижней и верхней границ 95 % доверительного интервала (ДИ)] с вычислением границ ДИ по формуле Вильсона.

Таблица 2.2 – Результаты проверки нормальности и гомоскедастичности в группах больных ретроспективного наблюдения и активного наблюдения

Название показателя	Группа активного наблюдения n = 431		Ретроспективная группа n = 225		F-тест Фишера сравнения дисперсий	
	тест Шапиро – Уилка, p	дисперсия [95 % ДИ]	тест Шапиро – Уилка, p	дисперсия [95 % ДИ]	отношение дисперсий [95 % ДИ]	P
Возраст	< 0,001	41,7 [36,6; 47,9]	< 0,001	47,5 [39,8; 57,7]	0,9 [0,7; 1,1]	0,255
Рост	< 0,001	0 [0; 0]	0,245*	0 [0; 0]	2 [1,6; 2,5]	< 0,001*
Вес	0,004	258 [226,8; 296,3]	0,307*	181,3 [151,9; 220,2]	1,4 [1,1; 1,8]	0,003*
Длительность ИБС	< 0,001	29,1 [25,6; 33,5]	< 0,001	20,4 [17,1; 24,8]	1,4 [1,1; 1,8]	0,003*
Давность ИМ	< 0,001	45,9 [36,6; 59,3]	< 0,001	20,9 [15,4; 30]	2,2 [1,4; 3,3]	< 0,001*
Стаж АГ	< 0,001	111,2 [97,6; 127,8]	< 0,001	67,5 [56,3; 82,3]	1,6 [1,3; 2,1]	< 0,001*
ЧСС	< 0,001	104,2 [91,6; 119,6]	0,012	90,3 [75,7; 109,7]	1,2 [0,9; 1,4]	0,229
САД	< 0,001	306,3 [269,2; 351,8]	< 0,001	379,3 [317,8; 460,6]	0,8 [0,6; 1]	0,063
ДАД	< 0,001	108,7 [95,6; 124,9]	< 0,001	116,9 [98; 142]	0,9 [0,7; 1,2]	0,524
не ХС-ЛВН	< 0,001	1,8 [1,6; 2,1]	< 0,001	1,9 [1,6; 2,3]	0,9 [0,7; 1,2]	0,574
Общий холестерин	< 0,001	2,1 [1,8; 2,4]	< 0,001	1,8 [1,5; 2,2]	1,1 [0,9; 1,4]	0,260
ХС-ЛПН	< 0,001	1,1 [1; 1,3]	< 0,001	1,1 [0,9; 1,3]	1 [0,8; 1,3]	0,775
ХС-ЛВН	< 0,001	0,2 [0,1; 0,2]	< 0,001	0,1 [0,1; 0,2]	1,1 [0,9; 1,4]	0,355
ТГ	< 0,001	1,3 [1,2; 1,5]	< 0,001	2,1 [1,7; 2,5]	0,6 [0,5; 0,8]	< 0,001*
Глюкоза натощак СД 2 типа	< 0,001	10,9 [8,7; 14,1]	0,024	12,5 [8,7; 19,4]	0,9 [0,5; 1,4]	0,545

Продолжение Таблицы 2.2

Название показателя	Группа активного наблюдения n = 431		Ретроспективная группа n = 225		F-тест Фишера сравнения дисперсий	
	тест Шапиро – Уилка, p	дисперсия [95 % ДИ]	тест Шапиро – Уилка, p	дисперсия [95 % ДИ]	отношение дисперсий [95 % ДИ]	P
Глюкоза натощак	< 0,001	6,2 [5,4; 7,1]	< 0,001	7,9 [6,6; 9,6]	0,8 [0,6; 1]	0,031*
Гликированный гемоглобин СД 2 типа	< 0,001	0,4 [0,3; 0,5]	0,508*	0,4 [0,2; 0,7]	0,9 [0,5; 1,5]	0,669
Гликированный гемоглобин без СД 2 тип	< 0,001	4,6 [3,6; 6]	< 0,001	0,4 [0,3; 0,6]	11,1 [6,7; 17,3]	< 0,001*
Гликированный гемоглобин	< 0,001	3,5 [3; 4,1]	< 0,001	1,2 [0,9; 1,7]	2,9 [2; 4,1]	< 0,001*
Креатинин	< 0,001	336,8 [295,9; 386,7]	< 0,001	169 [141,6; 205,3]	2 [1,6; 2,5]	< 0,001*
Мочевина	< 0,001	2,9 [2,5; 3,3]	< 0,001	2,4 [2; 2,9]	1,2 [1; 1,5]	0,098
СКФ	0,071*	157,4 [138,3; 180,8]	0,010	153,1 [128,2; 185,9]	1 [0,8; 1,3]	0,821
Мочевая кислота	< 0,001	9 004,5 [7 912,4; 10 340,6]	0,001	5212,3 [4367,2; 6330,3]	1,7 [1,4; 2,2]	< 0,001*
Фибриноген	< 0,001	0,7 [0,6; 0,9]	< 0,001	1,1 [0,9; 1,3]	0,7 [0,5; 0,8]	< 0,001*
вчСРБ	< 0,001	43,7 [38,4; 50,2]	< 0,001	39,9 [33,4; 48,5]	1,1 [0,9; 1,4]	0,444
Гемоглобин	0,045	210 [184,5; 241,1]	< 0,001	261,7 [219,2; 317,8]	0,8 [0,6; 1]	0,055
NT-proBNP	< 0,001	69129,4 [60745,4; 79387]	< 0,001	36 147,9 [30 287,2; 43 900,9]	1,9 [1,5; 2,4]	< 0,001*

Продолжение Таблицы 2.2

Название показателя	Группа активного наблюдения n = 431		Ретроспективная группа n = 225		F-тест Фишера сравнения дисперсий	
	тест Шапиро – Уилка, p	дисперсия [95 % ДИ]	тест Шапиро – Уилка, p	дисперсия [95 % ДИ]	отношение дисперсий [95 % ДИ]	P
Диаметр аорты	< 0,001	0,1 [0,1; 0,1]	< 0,001	0,1 [0,1; 0,1]	1,2 [0,9; 1,5]	0,142
Левое предсердие	< 0,001	0,2 [0,2; 0,2]	0,005	0,2 [0,1; 0,2]	1,2 [1; 1,6]	0,064
КДР ЛЖ	< 0,001	0,2 [0,2; 0,2]	< 0,001	0,2 [0,1; 0,2]	1,2 [1; 1,5]	0,105
КСР ЛЖ	< 0,001	0,2 [0,2; 0,2]	< 0,001	0,2 [0,2; 0,2]	1 [0,8; 1,3]	0,766
ФВ ЛЖ	< 0,001	44,3 [38,9; 50,8]	< 0,001	38,4 [32,1; 46,6]	1,2 [0,9; 1,4]	0,228
ФУ ЛЖ	< 0,001	16,5 [14,5; 19]	< 0,001	19,8 [16,6; 24]	0,8 [0,7; 1]	0,121
ЗСЛЖ	< 0,001	0 [0; 0]	< 0,001	0 [0; 0]	1,1 [0,9; 1,4]	0,452
МЖП	< 0,001	0 [0; 0]	< 0,001	0 [0; 0]	1,2 [0,9; 1,5]	0,184
ММЛЖ	< 0,001	5 467,4 [4 804,4; 6 278,7]	< 0,001	4 576,2 [3 834,2; 5 557,7]	1,2 [0,9; 1,5]	0,134
ИММЛЖ	< 0,001	1 251,6 [1 099,8; 1 437,3]	< 0,001	1 161,2 [972,9; 1 410,2]	1,1 [0,9; 1,3]	0,530
СДЛА	< 0,001	35,3 [31; 40,6]	< 0,001	6,5 [5,4; 7,9]	5,5 [4,3; 6,8]	< 0,001*
ИМТ	< 0,001	26,5 [23,3; 30,4]	0,132*	14,7 [12,3; 17,9]	1,8 [1,4; 2,3]	< 0,001*

Окончание Таблицы 2.2

Название показателя	Группа активного наблюдения n = 431		Ретроспективная группа n = 225		F-тест Фишера сравнения дисперсий	
	тест Шапиро – Уилка, p	дисперсия [95 % ДИ]	тест Шапиро – Уилка, p	дисперсия [95 % ДИ]	отношение дисперсий [95 % ДИ]	P
ИМТ	< 0,001	26,5 [23,3; 30,4]	0,132*	14,7 [12,3; 17,9]	1,8 [1,4; 2,3]	< 0,001*

Примечание: символом «*» в столбце «тест нормальности «Шапиро – Уилка» отмечены показатели с распределениями, согласованными с законом нормального распределения, символом «*» в столбце «F-критерий Фишера» отмечены статистически значимо различающиеся по дисперсиям распределений, соответственно и по среднеквадратичным отклонениям (СО), группы; ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ХС-ЛВН – липопротеины высокой плотности, ХС-ЛПН – липопротеины низкой плотности, ТГ – триглицериды, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок, NT-proBNP – натрийуретический гормон, КДР – конечный диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, КСР – конечный систолический размер, ФВ – фракция выброса, ФУ – фракция укорочения, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ММЛЖ – масса левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2.3 – Результаты проверки нормальности и гомоскедастичности в группах больных легкой и среднетяжелой степенью тяжести COVID-19 в анамнезе

Показатели	Легкая степень n = 203	Среднетяжелая степень n = 228	Легкая степень n = 203	Среднетяжелая степень n = 228	F-тест Фишера равенства дисперсий	
	тест нормальности Шапиро – Уилка, р	тест нормальности Шапиро – Уилка, р	дисперсия [95 % ДИ]	дисперсия [95 % ДИ]	отношение дисперсий [95 % ДИ]	Р
Возраст	< 0,001	< 0,001	47,6 [39,5; 58,4]	35,5 [29,8; 43,1]	1,3 [1; 1,8]	0,033*
Рост	0,002	0,045	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,9 [0,7; 1,2]	0,486
Вес	0,052*	0,092*	245,2 [203,6; 301]	262,7 [220,3; 318,6]	0,9 [0,7; 1,2]	0,616
ИМТ	0,013	0,003	23,6 [19,6; 29]	27,2 [22,8; 33]	0,9 [0,7; 1,1]	0,303
Длительность ИБС	< 0,001	< 0,001	29,8 [24,7; 36,5]	28,4 [23,8; 34,4]	1 [0,8; 1,4]	0,729
Длительность АГ	< 0,001	< 0,001	111,8 [92,7; 137,7]	108,5 [91; 131,7]	1 [0,8; 1,4]	0,826
ЧСС	0,069*	< 0,001	81,3 [67,5; 99,9]	120,9 [101,4; 146,6]	0,7 [0,5; 0,9]	0,004*
САД	< 0,001	0,013	307,1 [255; 377]	303,2 [254,4; 367,8]	1 [0,8; 1,3]	0,924
ДАД	< 0,001	< 0,001	103,8 [86,2; 127,4]	113,6 [95,3; 137,8]	0,9 [0,7; 1,2]	0,513
не ХС-ЛВН	< 0,001	< 0,001	2,4 [2; 2,9]	1,3 [1,1; 1,6]	1,8 [1,4; 2,4]	< 0,001*
общий холестерин	< 0,001	< 0,001	2,6 [2,2; 3,2]	1,6 [1,4; 2]	1,6 [1,2; 2,1]	< 0,001*
ХС-ЛПН	< 0,001	< 0,001	1,3 [1,1; 1,6]	1 [0,8; 1,2]	1,3 [1; 1,7]	0,071

Продолжение Таблицы 2.3

Показатели	Легкая степень n = 203	Среднетяжелая степень n = 228	Легкая степень n = 203	Среднетяжелая степень n = 228	F-тест Фишера равенства дисперсий	
	тест нормальности Шапиро – Уилка, р	тест нормальности Шапиро – Уилка, р	дисперсия [95 % ДИ]	дисперсия [95 % ДИ]	отношение дисперсий [95 % ДИ]	Р
ХС-ЛВН	< 0,001	< 0,001	0,1 [0,1; 0,2]	0,2 [0,1; 0,2]	0,8 [0,6; 1,1]	0,204
ТГ	< 0,001	< 0,001	1,2 [1; 1,5]	1,4 [1,2; 1,7]	0,9 [0,7; 1,1]	0,271
Глюкоза натощак без СД 2 тип	< 0,001	0,140*	0,7 [0,5; 0,9]	0,5 [0,4; 0,7]	1,3 [0,9; 1,8]	0,193
Глюкоза натощак СД 2 типа	< 0,001	< 0,001	13,7 [9,6; 21,1]	9,4 [7,1; 13]	1,5 [0,9; 2,4]	0,120
Глюкоза натощак	< 0,001	< 0,001	5,3 [4,4; 6,5]	6,8 [5,7; 8,3]	0,8 [0,6; 1]	0,069
Глюкоза простпрондиальная без СД 2 тип	< 0,001	0,082*	1,2 [0,9; 1,6]	1,2 [0,9; 1,6]	1 [0,7; 1,5]	0,923
Глюкоза постпрандиальная СД 2	< 0,001	0,024	18,3 [12,8; 28,4]	8 [6; 11,2]	2,3 [1,4; 3,9]	< 0,001*

Продолжение Таблицы 2.3

Показатели	Легкая степень n = 203	Среднетяжелая степень n = 228	Легкая степень n = 203	Среднетяжелая степень n = 228	F-тест Фишера равенства дисперсий	
	тест нормальности Шапиро – Уилка, р	тест нормальности Шапиро – Уилка, р	дисперсия [95 % ДИ]	дисперсия [95 % ДИ]	отношение дисперсий [95 % ДИ]	Р
Гликированный гемоглобин без СД 2	0,004	< 0,001	0,3 [0,2; 0,4]	0,4 [0,3; 0,6]	0,7 [0,4; 1,1]	0,141
Гликированный гемоглобин СД 2 тип	< 0,001	< 0,001	2,9 [2; 4,6]	5,2 [3,9; 7,4]	0,6 [0,3; 1]	0,035*
Гликированный гемоглобин	< 0,001	< 0,001	1,5 [1,2; 2]	4,7 [3,8; 6]	0,3 [0,2; 0,4]	< 0,001*
Т4 св.	< 0,001	< 0,001	10,1 [8,4; 12,4]	12,7 [10,6; 15,4]	0,8 [0,6; 1]	0,096
ТТГ	< 0,001	< 0,001	5 [4,1; 6,1]	9,5 [7,9; 11,6]	0,5 [0,4; 0,7]	< 0,001*
Креатинин	< 0,001	< 0,001	308,3 [256; 378,5]	360,2 [302,2; 436,9]	0,9 [0,7; 1,1]	0,258
Мочевина	< 0,001	< 0,001	2,4 [2; 3]	3,3 [2,7; 3,9]	0,7 [0,6; 1]	0,028*
СКФ	0,667*	0,081*	144,8 [120,3; 177,8]	159,8 [134; 193,9]	0,9 [0,7; 1,2]	0,475

Продолжение Таблицы 2.3

Показатели	Легкая степень n = 203	Среднетяжелая степень n = 228	Легкая степень n = 203	Среднетяжелая степень n = 228	F-тест Фишера равенства дисперсий	
	тест нормальности Шапиро – Уилка, р	тест нормальности Шапиро – Уилка, р	дисперсия [95 % ДИ]	дисперсия [95 % ДИ]	отношение дисперсий [95 % ДИ]	Р
Мочевая кислота	0,082*	< 0,001	7143,2 [5931,7; 8769,8]	10165,4 [8526,8; 12329]	0,7 [0,5; 0,9]	0,011*
Калий	0,020	< 0,001	0,1 [0,1; 0,2]	0,1 [0,1; 0,2]	1 [0,7; 1,2]	0,726
Натрий	< 0,001	< 0,001	9,8 [8,2; 12,1]	8,4 [7; 10,1]	1,2 [0,9; 1,5]	0,241
КФК-МВ	< 0,001	< 0,001	438,6 [364,2; 538,5]	630,1 [528,5; 764,2]	0,7 [0,5; 0,9]	0,009*
ЛДГ	< 0,001	0,024	15 627,2 [12 469,3; 20164,5]	11 639,7 [9 409,5; 14 773,3]	1,3 [1; 1,9]	0,078
БСЖК	< 0,001	< 0,001	0,1 [0; 0,1]	0,1 [0,1; 0,2]	0,5 [0,4; 0,7]	< 0,001*
Миоглобин	< 0,001	< 0,001	408,7 [326,1; 527,3]	235,6 [190,5; 299]	1,7 [1,2; 2,4]	0,001*
Фибриноген	< 0,001	0,004	0,9 [0,7; 1,1]	0,6 [0,5; 0,8]	1,4 [1; 1,8]	0,023*
ПТ время, сек	< 0,001	< 0,001	5 [4,2; 6,2]	13,6 [11,4; 16,5]	0,4 [0,3; 0,5]	< 0,001*
ПТИ, %	< 0,001	< 0,001	291,9 [242,4; 358,3]	320,9 [269,2; 389,2]	0,9 [0,7; 1,2]	0,491
вчСРБ	< 0,001	< 0,001	18,3 [15,2; 22,5]	62,8 [52,7; 76,2]	0,3 [0,2; 0,4]	< 0,001*
Гемоглобин	0,465*	0,097*	198,2 [164,6; 243,4]	221,4 [185,7; 268,5]	0,9 [0,7; 1,2]	0,422

Продолжение Таблицы 2.3

Показатели	Легкая степень n = 203	Среднетяжелая степень n = 228	Легкая степень n = 203	Среднетяжелая степень n = 228	F-тест Фишера равенства дисперсий	
	тест нормальности Шапиро – Уилка, р	тест нормальности Шапиро – Уилка, р	дисперсия [95 % ДИ]	дисперсия [95 % ДИ]	отношение дисперсий [95 % ДИ]	Р
СОЭ	< 0,001	< 0,001	150,1 [124,7; 184,3]	145,9 [122,4; 176,9]	1 [0,8; 1,3]	0,831
NT-proBNP	< 0,001	< 0,001	44251,5 [36746,9; 54328,6]	85591,9 [71795,1; 103809,4]	0,5 [0,4; 0,7]	< 0,001*
МСР-1	< 0,001	< 0,001	21769,6 [17370,5; 28090,4]	46 014,2 [37 197,7; 58 402]	0,5 [0,3; 0,7]	< 0,001*
Ил-6	< 0,001	< 0,001	270,5 [215,8; 349]	22 [17,8; 27,9]	12,3 [8,9; 17,1]	< 0,001*
Ил-10	< 0,001	< 0,001	24,9 [19,8; 32,1]	7 [5,6; 8,9]	3,6 [2,6; 5]	< 0,001*
ФНО-альфа	< 0,001	< 0,001	0,4 [0,3; 0,5]	9,4 [7,6; 12]	0 [0; 0,1]	< 0,001*
ИЛ-18	< 0,001	< 0,001	20722 [16534,5; 26738,5]	27 261,3 [22 038; 34 600,6]	0,8 [0,5; 1,1]	0,105
Ил-1бета	< 0,001	< 0,001	3,2 [2,6; 4,1]	1,6 [1,3; 2]	2,1 [1,5; 2,9]	< 0,001*
Ил-2	< 0,001	< 0,001	52970,7 [42266,5; 68350,5]	83 172,6 [67 236,5; 105 564,2]	0,6 [0,5; 0,9]	0,008*
VEGF	< 0,001	< 0,001	78596,8 [62714; 101417]	110 113,8 [89 015,8; 139 758,6]	0,7 [0,5; 1]	0,046*
Ил-8	< 0,001	< 0,001	51,5 [41,1; 66,4]	44 [35,6; 55,9]	1,2 [0,8; 1,6]	0,349
Кортизол	0,003	< 0,001	21325,6 [17016,2; 27517,4]	33758,4 [27290,2; 42846,7]	0,6 [0,5; 0,9]	0,007*

Продолжение Таблицы 2.3

Показатели	Легкая степень n = 203	Среднетяжелая степень n = 228	Легкая степень n = 203	Среднетяжелая степень n = 228	F-тест Фишера равенства дисперсий	
	тест нормальности Шапиро – Уилка, р	тест нормальности Шапиро – Уилка, р	дисперсия [95 % ДИ]	дисперсия [95 % ДИ]	отношение дисперсий [95 % ДИ]	Р
Тропонин I	< 0,001	< 0,001	0,2 [0,1; 0,2]	0,1 [0,1; 0,1]	1,8 [1,3; 2,5]	< 0,001*
АpoA1	< 0,001	0,616*	1013,3 [808,6; 1307,5]	965,7 [780,7; 1225,7]	1 [0,8; 1,5]	0,772
АpoB	0,145*	< 0,001	570,1 [454,9; 735,6]	916,7 [741,1; 1163,5]	0,6 [0,4; 0,9]	0,005*
АpoB/АpoA	< 0,001	< 0,001	0 [0; 0]	0,2 [0,1; 0,2]	0,2 [0,2; 0,3]	< 0,001*
С3	0,653*	0,782*	1141,6 [892,1; 1513,3]	944,9 [750,9; 1225,6]	1,2 [0,8; 1,7]	0,300
С4	0,170*	< 0,001	82,9 [64,8; 109,9]	89,1 [70,8; 115,6]	0,9 [0,7; 1,3]	0,699
Аорта	0,012	0,012	0,1 [0,1; 0,1]	0,1 [0,1; 0,1]	1,2 [0,9; 1,6]	0,213
Левое предсердие, продольный размер	0,176*	0,042	0,3 [0,2; 0,3]	0,3 [0,3; 0,4]	0,7 [0,6; 1]	0,033*
КДР ЛЖ	< 0,001	< 0,001	0,2 [0,2; 0,3]	0,2 [0,1; 0,2]	1,3 [1; 1,7]	0,040*
КСР ЛЖ	< 0,001	< 0,001	0,2 [0,1; 0,2]	0,2 [0,2; 0,3]	0,7 [0,6; 1]	0,020*
КСО ЛЖ	< 0,001	< 0,001	212,1 [176,1; 260,4]	158,4 [132,8; 192,1]	1,3 [1; 1,8]	0,033*
КДО ЛЖ	< 0,001	< 0,001	482,6 [400,8; 592,6]	451,6 [378,8; 547,8]	1,1 [0,8; 1,4]	0,626

Продолжение Таблицы 2.3

Показатели	Легкая степень n = 203	Среднетяжелая степень n = 228	Легкая степень n = 203	Среднетяжелая степень n = 228	F-тест Фишера равенства дисперсий	
	тест нормальности Шапиро – Уилка, р	тест нормальности Шапиро – Уилка, р	дисперсия [95 % ДИ]	дисперсия [95 % ДИ]	отношение дисперсий [95 % ДИ]	Р
ФВ ЛЖ	< 0,001	< 0,001	36,4 [30,2; 44,7]	44,7 [37,5; 54,3]	0,8 [0,6; 1,1]	0,135
ФУ ЛЖ	< 0,001	0,005	15,9 [13,2; 19,6]	16,9 [14,2; 20,5]	0,9 [0,7; 1,2]	0,666
ЗСЛЖ	< 0,001	< 0,001	0 [0; 0]	0 [0; 0]	1 [0,8; 1,3]	0,896
МЖП	< 0,001	< 0,001	0 [0; 0]	0 [0; 0]	1,1 [0,9; 1,5]	0,343
ММЛЖ	0,002	< 0,001	4780,6 [3969,9; 5869,3]	5953,2 [4993,6; 7220,3]	0,8 [0,6; 1,1]	0,111
ИММЛЖ	0,019	< 0,001	1103,2 [916,1; 1354,5]	1366,3 [1146,1; 1657,2]	0,8 [0,6; 1,1]	0,120
СДЛА	< 0,001	< 0,001	33,3 [27,7; 40,9]	37,2 [31,2; 45,1]	0,9 [0,7; 1,2]	0,425
Шкала HADS тревога	< 0,001	0,007	12,3 [10,1; 15,3]	12,3 [10,3; 14,9]	1 [0,8; 1,3]	0,966
Шкала HADS депрессия	< 0,001	< 0,001	7,3 [6; 9,1]	7 [5,9; 8,5]	1 [0,8; 1,4]	0,774
MMSE	< 0,001	< 0,001	8,1 [6,8; 10]	7,1 [5,9; 8,6]	1,1 [0,9; 1,5]	0,311
D-димер	< 0,001	0,011	20984,8 [16918,3; 26724,8]	26042,1 [21038,4; 33080,8]	0,8 [0,6; 1,1]	0,188

Окончание Таблицы 2.3

Показатели	Легкая степень n = 203	Среднетяжелая степень n = 228	Легкая степень n = 203	Среднетяжелая степень n = 228	F-тест Фишера равенства дисперсий	
	тест нормальности Шапиро – Уилка, р	тест нормальности Шапиро – Уилка, р	дисперсия [95 % ДИ]	дисперсия [95 % ДИ]	отношение дисперсий [95 % ДИ]	Р
D-димер	< 0,001	0,011	20 984,8 [16 918,3; 26 724,8]	26 042,1 [21 038,4; 33 080,8]	0,8 [0,6; 1,1]	0,188
<p>Примечание: символом «*» в столбце «тест нормальности «Шапиро – Уилка» отмечены показатели с распределениями, согласованными с законом нормального распределения, символом «*» в столбце «F-критерий Фишера» отмечены статистически значимо различающиеся по дисперсиям распределений, соответственно и по среднеквадратичным отклонениям (СО), группы; ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ХС-ЛВН – липопротеины высокой плотности, ХС-ЛПН – липопротеины низкой плотности, ТГ – триглицериды, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок, NT-proBNP – натрийуретический гормон, КДР – конечный диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, КСР – конечный систолический размер, ОТС – относительная толщина стенки, ФВ – фракция выброса, ФУ – фракция укорочения, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ММЛЖ – масса левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ИМТ – индекс массы тела,</p>						

В связи с невыполнением условий для использования параметрических методов (например, t-теста Стьюдента) для сравнения числовых распределений групп был применен непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Оценка среднетяжелой абсолютной разницы показателей проводилась путем вычисления псевдомедианы разниц между группами с построением 95 % доверительного интервала. Для оценки относительной разницы рассчитывалось стандартизированное среднее арифметическое с 95 % доверительным интервалом.

Межгрупповые сравнения проводились с помощью точного теста Фишера для бинарных и категориальных данных. Связь между двумя непрерывными переменными изучали с помощью коэффициента корреляции Спирмена, а между бинарными и категориальными переменными – с помощью бисериальных коэффициентов корреляции. С помощью логистической регрессии изучались факторы, связанные с возникновением неблагоприятных событий. Многофакторные модели создавались с помощью методов прямого и обратного шага из однофакторных моделей при условии, что корреляция ковариат и их достигнутый уровень значимости не превышали 0,3.

С помощью анализа ROC-кривой для уравнений многофакторного риска был определен оптимальный порог риска по индексу Youden, а также оценены различные прогностические характеристики с 95 % доверительными интервалами, такие как чувствительность, специфичность, частота положительных и отрицательных результатов теста, положительная и отрицательная предсказательная ценность, положительное и отрицательное отношение правдоподобия, диагностическая точность и диагностическое отношение шансов. Соответствие многомерных моделей предсказанных частот реальным частотам негативных событий проверяли с помощью теста Хосмера – Лемешова. Эффект мультиколлинеарности контролировался на нескольких этапах. Во-первых, при отборе из однофакторных моделей выбирались некоррелируемые ковариаты, что исключало парную коллинеарность, а во-вторых, множественная коллинеарность исключалась применением процедур прямого или обратного шага. Для контроля мультиколлинеарности рассчитывались факторы инфляции дисперсий (VIF).

Рассчитывалась статистика хи-квадрат и общий достигнутый уровень значимости, псевдо коэффициенты детерминации R^2 согласно формулам McFadden, Cox and Snell и Nagelkerke.

Расчет фенотипических частот и частот аллелей и генотипов проводили стандартными методами. Для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди – Вайнберга, использовали критерий χ^2 . Для сравнения частот аллелей и генотипов между различными группами использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Вычисления производили в таблицах сопряженности 2×2 .

Об ассоциации заболевания с предикторами судили по величине фактора риска (ОШ) – показателю, отражающему, во сколько раз вероятность оказаться в группе риска отличается от вероятности оказаться в группе «контроль» для изучаемого фактора. $ОШ > 1$ рассматривали как положительную ассоциацию более тяжелого течения заболевания (возникновения заболевания) с исследуемым фактором риска, $ОШ < 1$ – как отрицательную ассоциацию (фактор устойчивости).

Все сравнительные тесты были двусторонними. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т. е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$.

Статистические расчеты проводились в IDE RStudio (версия 2025.05.0 Build 496 © 2009–2024 Posit Software, PBC, URL <https://posit.co/download/rstudio-desktop/>) на языке R (версия 4.4.2 (2024-10-31 ucrt), URL <https://www.R-project.org/>) с дополнительными, помимо базовых, пакетами программ для обработки таблиц dplyr (версии 1.1.4, URL <https://cran.r-project.org/web/packages/dplyr/index.html>), для работы с бинарными данными binom (версии 1.1-1.1, URL <https://cran.r-project.org/web/packages/binom/index.html>), графики строились с помощью пакета ggplot2 (версия 3.5.1, URL <https://cran.r-project.org/web/packages/ggplot2/index.html>).

ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ, МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

3.1 Сравнение группы активного наблюдения и ретроспективной группы

Согласно полученным результатам сравнения анамнестических данных и клинической картины у больных стабильной ИБС, перенесших серологически подтвержденный COVID-19 давностью более 12 недель (группа активного наблюдения (ГАН), с группой больных, у которых стабильная ИБС была впервые диагностирована до пандемии COVID-19 и не переносивших документированную коронавирусную инфекцию (ретроспективная группа (РГ), в группе лиц, перенесших COVID-19, доля больных мужского пола составила 63,8 % и 63,1 % соответственно ($p = 0,857$) (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Клиническая характеристика больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19 и больных ретроспективной группы

Показатель		ГАН (n = 431)		РГ (n = 225)		Точный критерий Фишера, p
		n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]	
Мужской пол		275	63,8 [59,2; 68,2]	142	63,1 [56,6; 69,1]	0,857
Возраст, лет Me [Q1; Q3], Cp ± CO		62,0 [55,0; 65,0] 60,0 ± 5,5		59,0 [53,0; 63,0] 57,9 ± 6,9		< 0,001*
Ожирение	Ожирение I степени	139	32,3 [28,0; 36,8]	135	60,0 [53,4; 66,2]	< 0,001*
	Ожирение II степени	80	18,6 [15,2; 22,5]	13	5,7 [3,4; 9,6]	< 0,001*
	ИМТ, кг/м ² Me [Q1; Q3]	30,02 [26,80; 34,05]		28,41 [26,30; 31,83]		0,004*

Продолжение Таблицы 3.1

Показатель		ГАН (n = 431)		РГ (n = 225)		Точный критерий Фишера, p
		n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]	
Длительность ИБС, лет, Me [Q1; Q3]		2,00 [1,00; 7,00]		3,00 [1,00; 7,00]		0,655
Функциональный класс стенокардии напряжения	ФК I	91	21,1 [17,5; 25,2]	71	31,6 [25,8; 37,9]	0,004*
	ФК II	199	46,2 [41,5; 50,9]	103	45,8 [39,4; 52,3]	0,934
	ФК III	138	32,0 [27,8; 36,5]	46	20,4 [15,6; 26,2]	0,002*
Другие формы ИБС	Микроциркуляторная ИБС	19	4,4 [2,8; 6,9]	9	4,0 [2,1; 7,6]	0,999
	Вазоспастическая ИБС (перипроцедурная)	8	1,9 [1,0; 3,8]	23	10,2 [6,9; 14,8]	< 0,001*
Инфаркт миокарда в анамнезе	Q-позитивный	157	36,4 [32,0; 41,0]	77	34,2 [28,2; 40,8]	0,607
	Q-негативный	17	3,9 [2,4; 6,3]	19	8,4 [5,5; 12,6]	0,058
Давность ИМ, лет Me [Q1; Q3]		5,00 [1,50; 11,00]		4,00 [2,00; 8,00]		0,507
ЧКВ в анамнезе		132	30,6 [26,5; 35,1]	39	17,3 [12,9; 23,0]	< 0,001*
АКШ в анамнезе		26	6,0 [4,1; 8,7]	10	4,4 [2,4; 8,0]	0,345
АГ	Целевое АД достигнуто	238	55,2 [50,5 %; 59,8 %]	153	68,0 [61,6 %; 73,7 %]	0,002*
	Целевое АД не достигнуто	186	43,2 [38,6 %; 47,9 %]	62	27,6 [22,1 %; 33,7 %]	< 0,001*

Окончание Таблицы 3.1

Показатель	ГАН (n = 431)		РГ (n = 225)		Точный критерий Фишера, p
	n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]	
Длительность АГ, лет Me [Q1; Q3]	11,00 [5,00; 22,00]		8,00 [3,00; 15,50]		< 0,001*
Синдром зависимости от табака	121	28,1 [24,0 %; 32,5 %]	65	28,9 [23,4 %; 35,1 %]	0,855
Отягощенная наследственность ССЗ	281	65,2 [60,6 %; 69,5 %]	114	50,7 [44,2 %; 57,1 %]	< 0,001*

Примечание: * статистически значимое различие показателей; Me – медиана; Q1, Q3 – 1-й и 3-й квартили распределения соответственно; Ср – среднее арифметическое; СО – стандартное отклонение; АГ – артериальная гипертензия; ГАН – группа активного наблюдения; РГ – ретроспективная группа; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аортокоронарное шунтирование.

Статистически значимые возрастные различия между группами выявлены при сравнении РГ (Me 62,0 года [55,0–65,0]) и ГАН (Me = 59,0 года [53,0–63,0]) ($p < 0,001$). Больные ГАН статистически чаще имели ИМТ более 30 кг/м² ($p < 0,001$) и отягощенный анамнез по ССЗ (65,2 % vs 50,7 %, $p < 0,001$). Также больные ГАН характеризовались большей частотой III ФК стенокардии напряжения (32,0 % ФК III у больных ГАН vs 20,4 % у больных РГ, $p = 0,004$), при меньшей частоте стенокардии I ФК (21,1 % vs 31,6 % ($p = 0,002$)) (Рисунок 3.1).

Вазоспастическую (перипроцедурную), форму стенокардии, диагностированную на основании данных коронарографии, значимо чаще регистрировали у больных РГ – (n = 23) 10,2 % vs (n = 8) 1,9 % у больных ГАН ($p < 0,001$). Микроциркуляторная стенокардия, характеризовавшаяся наличием

стенокардии с доказанной ишемией миокарда при отсутствии каких-либо значимых стенозов, встречалась в равной степени у больных обеих групп, составляя 4,4 и 4,0 % соответственно ($p = 0,781$).

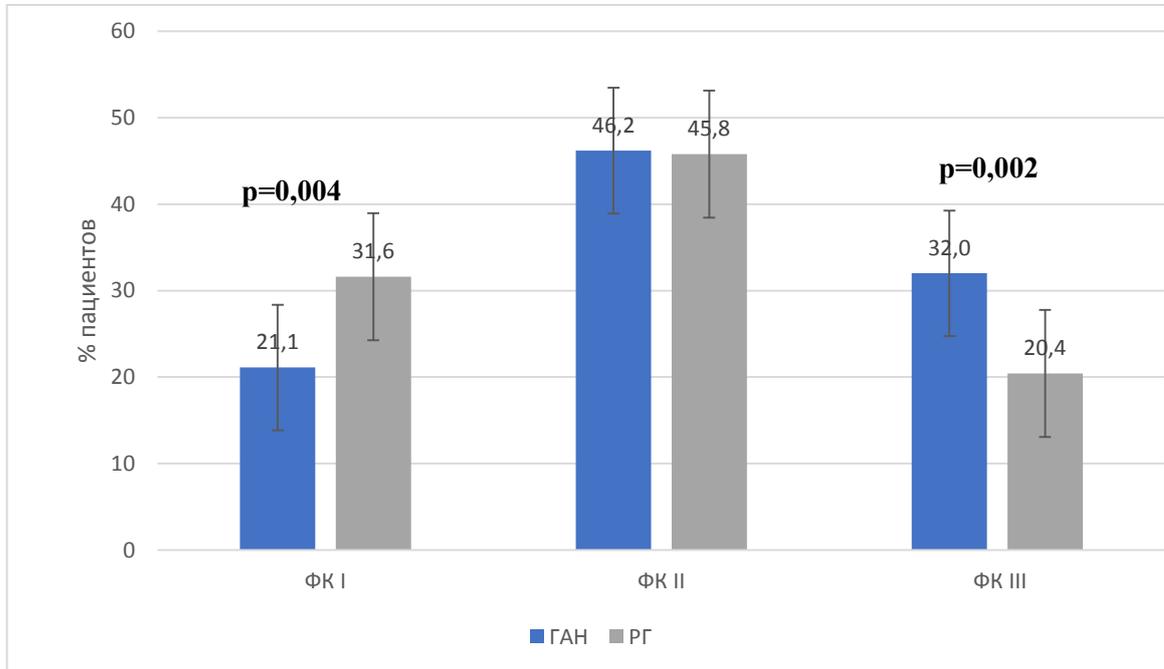


Рисунок 3.1 – Распределение больных ГАН и РГ в зависимости от функционального класса стенокардии напряжения

Перенесенный ранее Q-положительный инфаркт миокарда регистрировали у 157 (36,4 %) больных ГАН и у 77 (34,2 %) пациентов РГ, $p = 0,607$. Перенесенный в прошлом Q-негативный инфаркт миокарда выявлен у 17 (3,9 %) больных ГАН и 19 (8,4 %) больных РГ соответственно, $p = 0,058$. Давность перенесенного инфаркта составила 5,00 [1,50; 11,00] года в ГАН и 4,00 [2,00; 8,00] года в РГ ($p = 0,507$). Больные ГАН значительно чаще подвергались ЧКВ-132 (30,6 %) против 39 (17,3 %) больных РГ ($p < 0,001$), однако частота ранее выполненного аортокоронарного шунтирования (26 (6,0 %) и 10 (4,4 %) соответственно) не различалась статистически значимо ($p = 0,345$).

У подавляющего большинства больных обеих групп была диагностирована гипертоническая болезнь, однако больные ГАН на момент обследования имели

неконтролируемую АГ значительно чаще: у 43,2 %, в сравнении с 27,6 % в РГ ($p < 0,001$). Стаж АГ был выше в ГАН – 11,00 [5,00; 22,00] года vs 8,00 [3,00; 15,50] года в РГ ($p < 0,001$). Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества по артериальной гипертензии (2024) целевыми значениями АД при ИБС являются 130/80 мм рт. ст. [5]. У больных ГАН оказались более высокие значения офисного САД/ДАД на уровне 140,00 [130,00; 155,00] / 86,00 [80,00; 95,00] мм рт. ст., в сравнении с пациентами РГ – 130,00 [120,00; 140,00] / 80,00 [75,00; 92,00] мм рт. ст. ($p < 0,001$) (Таблица 3.2). При этом превышение целевых значений САД (≥ 130 мм рт. ст.) было выявлено у 228 (52,9 %) больных ГАН и у 75 (33,3 %) больных РГ ($p < 0,001$). Превышение ДАД ≥ 80 мм рт. ст. было отмечено у 360 (83,5 %) больных ГАН и у 150 (66,7 %) больных РГ ($p = 0,002$).

Средняя ЧСС покоя была сопоставима между группами и составила 65,00 [65,00; 74,00] уд/мин vs 65,00 [65,00; 73,00] уд/мин ($p = 0,617$), Таблица 3.2.

Таблица 3.2 – Гемодинамические показатели больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19 (ГАН) и больных ретроспективной группы

Показатель	ГАН (n = 431)	РГ (n = 225)	P
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
ЧСС, уд./мин	65,00 [60,00; 74,00]	65,00 [60,00; 73,00]	0,617
САД, мм рт. ст.	140,00 [130,00; 155,00]	130,00 [120,00; 140,00]	$< 0,001^*$
САД > 130 мм рт. ст., %	52,9 % [48,2 %; 57,6 %]	33,3 % [27,5 %; 39,7 %]	$< 0,001^*$
ДАД, мм рт. ст.	86,00 [80,00; 95,00]	80,00 [75,00; 92,00]	$< 0,001^*$
ДАД > 80 мм рт. ст., %	83,5 % [79,7 %; 86,7 %]	66,7 % [60,3 %; 72,5 %]	0,002*

Примечание: * статистически значимое различие показателей; Me – медиана; Q1, Q3 – 1-й и 3-й квартили распределения соответственно; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление

При сравнении групп больных статистически значимых различий по распределению по величине фракции выброса левого желудочка не выявлено: в

обеих группах преобладала сохраненная ФВ. В то же время, у пациентов ГАН чаще встречалась ХСН III ФК по NYHA – у 110 (25,5 %) vs 21 (9,3 %) больного в РГ ($p < 0,001$). В группе ГАН ХСН I ФК выявлена у 59 (13,7 %) и II ФК – у 262 (60,8 %) пациентов, тогда как в РГ I ФК диагностирован у 74 (32,9 %) и II ФК – у 127 (56,4 %) пациентов. Таким образом, у больных ГАН наблюдалось смещение в сторону более тяжелых функциональных классов ХСН (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Заболевания сердечно-сосудистой системы и ХБП у больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших ранее COVID-19 и больных ретроспективной группы

Показатель		ГАН (n = 431)		РГ (n = 225)		p
		n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]	
ХСН	ФВ сохраненная	396	91,9 [88,9 %; 94,1 %]	210	93,3 [89,3 %; 95,9 %]	0,540
	ФВ умеренно сниженная	35	8,1 [5,9 %; 11,1 %]	15	6,7 [4,1 %; 10,7 %]	0,540
ФК ХСН (NYHA)	I	59	13,7 [10,8 %; 17,3 %]	74	32,9 [27,2 %; 39,1 %]	< 0,001*
	II	262	60,8 [56,1 %; 65,3 %]	127	56,4 [49,9 %; 62,7 %]	0,315
	III	110	25,5 [21,5 %; 30,0 %]	21	9,3 [6,1 %; 13,8 %]	< 0,001*
Стадия ХСН	Предстадия СН	318	73,8 [69,5 %; 77,7 %]	195	86,7 [81,6 %; 90,5 %]	< 0,001*
	Стадия 1	102	23,7 [19,9 %; 27,9 %]	25	11,1 [7,6 %; 15,9 %]	< 0,001*
	Стадия 2	10	2,3 [1,3 %; 4,2 %]	5	2,2 [1,0 %; 5,1 %]	0,999

Продолжение Таблицы 3.3

Показатель		ГАН (n = 431)		РГ (n = 225)		p
		n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]	
Стадия ХБП	C1	20	4,7 [3,0 %; 7,2 %]	31	13,8 [9,9 %; 18,9 %]	< 0,001*
	C2	285	66,1 [61,5 %; 70,4 %]	170	75,6 [69,7 %; 80,6 %]	0,013*
	C3	114	26,7 [22,6 %; 31,2 %]	18	8,0 [5,1 %; 12,4 %]	< 0,001*
	C4	11	2,6 [1,4 %; 4,6 %]	6	2,7 [1,2; 5,8]	0,999
Атеросклероз брахиоцефальных артерий		339	78,7 [74,6 %; 82,3 %]	111	49,3 [43,0 %; 55,6 %]	< 0,001*
Мультифокальный атеросклероз, с поражением более 2-х сосудистых бассейнов		336	77,9 [73,8 %; 81,6 %]	115	51,1 [44,6 %; 57,6 %]	< 0,001*
Мультифокальный атеросклероз, с поражением более 3-х сосудистых бассейнов		51	11,8 [9,1 %; 15,2 %]	21	9,3 [6,2 %; 13,8 %]	0,360
Фибрилляция предсердий	пароксизмальная форма	37	8,6 [6,3 %; 11,6 %]	14	6,2 [3,7 %; 10,3 %]	0,357
	персистирующая форма	22	5,1 [3,4 %; 7,6 %]	8	3,6 [1,8 %; 6,9 %]	0,435
Нарушение мозгового кровообращения	ОНМК	19	4,4 [2,8 %; 6,9 %]	9	4,0 [2,1 %; 7,6 %]	0,999
	ТИА	5	1,2 [0,5 %; 2,8 %]	6	2,7 [1,3 %; 5,9 %]	0,053
Примечание: * – статистически значимое различие показателей (p < 0,05); ДИ – доверительный интервал; ФВ – фракция выброса; ФК – функциональный класс; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака.						

При сравнении стадий ХБП почек установлено, что у пациентов ГАН

статистически значимо чаще встречалась ХБП 3 стадии – у 114 (26,7 %) vs 18 (8,0 %) у больных в РГ ($p < 0,001$), а также ХБП 1 стадии – у 102 (23,7 %) vs 25 (11,1 %) пациентов ($p < 0,001$). В то же время, значимо чаще диагностировалась 2 стадия ХБП, ассоциированная с более благоприятным прогнозом, которая выявлялась у 170 (75,6 %) пациентов РГ vs 285 (66,1 %) больных ГАН ($p = 0,013$). Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий значимо чаще выявлялось в ГАН – у 339 (78,7 %) vs 111 (49,3 %) больных в РГ ($p < 0,001$). Частота мультифокального атеросклероза (МФА) (> 2 бассейнов) была выше в группе активного наблюдения (77,9 %; 95 % ДИ 73,8–81,6 %) по сравнению с ретроспективной (51,1 %; 95 % ДИ 44,6–57,6 %; $p < 0,001$). Частота МФА с вовлечением трех и более сосудистых бассейнов (коронарного, брахиоцефального и артерий нижних конечностей или почек) не имела статистически значимых различий между группами (11,8 % vs 9,3 %, $p = 0,360$). Аналогично, пароксизмальная и персистирующая формы фибрилляции предсердий, суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия, а также перенесенные ОНМК и ТИА встречались с сопоставимой частотой.

Сахарный диабет 2 типа значимо чаще выявлялся у больных ГАН – 138 (32,0 %), в сравнении с больными РГ, где заболевание было выявлено у 50 (22,2 %) больных ($p = 0,008$) (Таблица 3.4)

Таблица 3.4 – Некардиоваскулярная коморбинная патология у больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19 и больных ретроспективной группы

Показатель		ГАН (n = 431)		РГ (n = 225)		Точный критерий Фишера, p
		n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]	
Патологии бронхо-легочной системы	БА	23	5,3 [3,6 %; 7,9 %]	11	4,9 [2,7 %; 8,5 %]	0,855
	ХООБЛ	23	5,3 [3,6 %; 7,8 %]	11	4,9 [2,7 %; 8,5 %]	0,855
	БА + ХОБЛ	9	2,1 [1,1 %; 3,9 %]	4	1,8 [0,6 %; 4,4 %]	0,999

Продолжение Таблицы 3.4

Показатель		ГАН (n = 431)		РГ (n = 225)		Точный критерий Фишера, p
		n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]	
Заболевания ЖКТ	ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки	62	14,4 [11,4; 18,0]	30	13,3 [9,5 %; 18,4 %]	0,813
	Гастродуоденит	66	15,3 [12,2 %; 19,0 %]	32	14,2 [10,3 %; 19,4 %]	0,731
ЖКБ		29	6,7 [4,7 %; 9,5 %]	21	9,3 [6,2 %; 13,6 %]	0,235
Хронический пиелонефрит		21	4,9 [3,2 %; 7,3 %]	18	8,0 [5,1 %; 12,3 %]	0,119
Мочекаменная болезнь		45	10,4 [7,9 %; 13,7 %]	30	13,3 [9,5 %; 18,4 %]	0,301
НТкГ		32	7,4 [5,3 %; 10,3 %]	19	8,4 [5,5 %; 12,8 %]	0,647
СД 2 типа		13 8	32,0 [27,8 %; 36,6 %]	50	22,2 [17,3 %; 28,1 %]	0,008*
Подагра		5	1,2 [0,5 %; 2,7 %]	4	1,8 [0,7 %; 4,5 %]	0,501
ВБ н/к		19	4,4 [2,9 %; 6,8 %]	11	4,9 [2,8 %; 8,6 %]	0,844
Анемия		16	3,7 [2,3 %; 5,9 %]	11	4,9 [2,8 %; 8,5 %]	0,535
Заболевания щитовидной железы	гипотиреоз	97	22,5 [19,2 %; 27,2 %]	36	16,0 [11,1 %; 20,9 %]	0,067
	гипертиреоз	9	2,1 [1,1 %; 3,9 %]	1	0,4 [0,1 %; 2,5 %]	0,177

Примечание: * – статистически значимое различие показателей ($p < 0,05$); ДИ – доверительный интервал; БА – бронхиальная астма; ВБ н/к – варикозная болезнь нижних конечностей; ЖКБ – желчекаменная болезнь; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; НТкГ – нарушение толерантности к глюкозе; СД – сахарный диабет; ЯБ – язвенная болезнь.

Каких-либо значимых различий в частоте сопутствующих заболеваний ЖКТ, бронхолегочной системы, щитовидной железы и МКБ не выявляли.

При сравнении биохимических показателей крови у больных ГАН отмечались более высокие значения гликемии: как натощак у пациентов без СД 2 типа (6,25 [5,59; 6,92] vs 5,30 [4,90; 5,80] ммоль/л, $p < 0,001$), так и при наличии СД 2 типа (9,62 [7,78; 11,90] vs 8,00 [6,19; 11,93] ммоль/л, $p = 0,006$). Аналогично, медианные уровни HbA1c оказались значимо выше у пациентов ГАН (7,30 [5,80; 7,30] vs 6,00 [5,60; 7,30] %, $p < 0,001$). В группах без СД 2 типа различий по HbA1c не установлено ($p = 0,199$), а среди больных с СД 2 типа межгрупповые различия также не достигли статистической значимости ($p = 0,180$) (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Данные клинического и биохимического исследования крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде и в ретроспективной группе

Показатель	ГАН (N = 431) Me [Q1; Q3]	РГ (N = 225) Me [Q1; Q3]	U-критерий Манна – Уитни, P
Гемоглобин, г/л	139,00 [129,00; 147,00]	135,00 [125,00; 152,00]	0,937
Глюкоза натощак у больных без СД 2 типа, ммоль/л	6,25 [5,59; 6,92]	5,30 [4,90; 5,80]	< 0,001*
Глюкоза натощак у больных СД 2 типа, ммоль/л	9,62 [7,78; 11,90]	8,00 [6,19; 11,93]	0,006*
HbA1C, %	7,30 [5,80; 7,30]	6,00 [5,60; 7,30]	< 0,001*
HbA1C, % у больных без СД 2 типа	5,70 [5,50; 6,00]	5,60 [5,20; 6,10]	0,199
HbA1C, % у больных с наличием СД 2 типа	7,70 [6,60; 9,10]	7,30 [6,70; 8,20]	0,180
Креатинин крови, мкмоль/л	98,30 [88,81; 109,56]	86,30 [79,20; 94,50]	< 0,001*
Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м ²	64,00 [57,00; 74,00]	77,00 [67,00; 86,00]	< 0,001*

Продолжение Таблицы 3.5

Показатель	ГАН (N = 431) Me [Q1; Q3]	РГ (N = 225) Me [Q1; Q3]	U-критерий Манна – Уитни, P
Мочевина, ммоль/л	5,76 [4,80; 7,07]	6,00 [5,10; 7,07]	0,125
Мочевая кислота, мкмоль/л	335,80 [280,00; 398,00]	341,00 [298,00; 395,00]	0,213
NT-proBNP, пг/мл	159,20 [83,70; 298,30]	70,30 [55,20; 100,20]	< 0,001*
СРБ мг/л	5,83 [2,00; 8,60]	3,30 [0,00; 6,00]	< 0,001*
Фибриноген, г/л	4,00 [3,40; 4,60]	3,33 [2,66; 4,00]	< 0,001*
Общий холестерин, ммоль/л	4,36 [3,56; 5,25]	4,20 [3,60; 5,20]	0,290
ХС-ЛПН, ммоль/л	2,54 [2,06; 3,30]	2,50 [1,92; 3,31]	0,231
ХС-ЛВН, ммоль/л	1,24 [1,02; 1,50]	1,23 [1,00; 1,51]	0,713
Не-ХС-ЛВН, ммоль/л	3,00 [2,40; 3,90]	2,90 [2,30; 3,90]	0,159
ТГ, ммоль/л	1,80 [1,30; 2,30]	1,63 [1,25; 2,24]	0,099
Триглицерид-глюкозный индекс	9,07 [7,61; 10,35]	8,21 [6,32; 9,34]	< 0,001*
Примечание: * – статистически значимое различие показателей; Me – медиана; Q1, Q3 – 1-й и 3-й квартили распределения соответственно; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; HbA1c – гликированный гемоглобин; ХС-ЛВН – липопротеины высокой плотности; ХС-ЛПН – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды.			

У больных ГАН оказался более высокий уровень креатинина – 98,30 [88,81; 109,56] мкмоль/л, чем у больных РГ – 86,30 [79,20; 94,50] мкмоль/л ($p < 0,001$). Закономерно в ГАН больные имели достоверно более низкую расчетную СКФ по сравнению с больными РГ (Me = 64,00 мл/мин/1,73 м²) vs (Me = 77,00 мл/мин/1,73 м²), $p < 0,001$, что соответствует ХБП 2-3 стадии (по критериям KDIGO).

Выявлен статистически более высокий уровень фибриногена плазмы, являющийся частым маркером острой COVID-19-ассоциированной коагулопатии, у больных ГАН по сравнению с больными РГ – 4,00 [3,40; 4,60] г/л и 3,33 [2,66; 4,00] г/л соответственно ($p < 0,001$).

Более тяжелое течение сердечной недостаточности подтверждено, в том числе более высокими значениями NT-proBNP в крови у больных ГАН, составившими 159,20 [83,70; 298,30] пг/мл, а у больных РГ – 70,30 [55,20; 100,20] пг/мл ($p < 0,001$).

Триглицерид-глюкозный индекс, как маркер инсулинорезистентности и независимый предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был значимо выше у больных ГАН 9,07 [7,6; 10,3], что соответствует высокому кардиометаболическому риску, при в 8,2 [6,3; 9,3] у больных РГ ($p < 0,001$).

Концентрация гемоглобина, мочевины, мочевой кислоты между анализируемыми группами не имели статистически значимых отличий.

Анализ показателей липидного спектра не выявил статистически значимых различий между группами по уровням общего холестерина, ТГ, ХС-ЛПН, ХС-ЛВН и не-ХС-ЛВН. При этом медианные значения не-ХС-ЛВН составили 3,00 [2,40; 3,90] ммоль/л в ГАН и 2,90 [2,30; 3,90] ммоль/л в РГ ($p = 0,159$), что превышает рекомендуемые целевые значения для пациентов с ИБС ($< 2,6$ ммоль/л согласно ESC, 2025; РКО, 2024) [75; 210]. Уровень триглицеридов составил 1,80 [1,30; 2,30] ммоль/л в ГАН и 1,63 [1,25; 2,24] ммоль/л в РГ ($p = 0,099$). Таким образом, у пациентов обеих групп регистрировались проатерогенные изменения липидного профиля, проявляющиеся в тенденции к повышенным уровням триглицеридов и не-ХС-ЛВН, что может способствовать усилению атеросклеротического процесса и увеличению резидуального риска у больных стабильной ИБС в постковидном периоде. Наличие сопутствующих метаболических нарушений, таких как ожирение и сахарный диабет 2 типа, усугубляет неблагоприятное влияние дислипидемии на прогноз заболевания.

Подавляющее большинство больных в обеих группах (96,5 % и 92,3 %) сохраняли повышенную частоту РР липидных показателей несмотря на терапию статинами (Таблица 3.6). Частота высокого РР по ХС-ЛПН была значимо выше в ГАН (96,5 % vs 92,3 %; $p = 0,03$). В тоже время РР значений не-ХС-ЛВН и ТГ не показал статистической разницы между группами ($p = 0,154$ и $p = 0,55$).

Таблица 3.6 – Частота резидуального риска связанного с дислипидемией у больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19 и больных ретроспективной группы

Параметр риска	ГАН (n = 351) n (%)	РГ (n = 183) n (%)	ОШ (95 %ДИ)	Точный критерий Фишера, p
РР по ХС-ЛПН	339 (96,5 %)	169 (92,3 %)	2,34 (1,07; 5,10)	0,031*
РР по не-ХС-ЛВН	288 (85,0 %)	141(77,0 %)	1,36 (0,88; 2,11)	0,154
РР по ТГ	173 (49,2 %)	85 (46,4 %)	1,12 (0,77; 1,63)	0,550
Примечание. * статистически значимое различие; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; РР – резидуальный риск; ХС-ЛПН – липопротеины низкой плотности. не-ХС-ЛВН – не-липопротеины высокой плотности; ТГ – триглицериды.				

Актуальной остается оценка структурно-функциональных изменений миокарда в постковидном периоде, особенно у больных с имевшейся сердечно-сосудистой патологией. Ультразвуковое исследование сердца обнаружило сохраненную обеих группах фракцию выброса левого желудочка по Simpson, но при этом ее значения оказались значимо ниже в группе активного наблюдения, составив 61,00 [56,00; 65,00] % по сравнению с 62,00 [58,00; 66,00] % в ретроспективной группе (p = 0,009) (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Данные ультразвукового исследования сердца у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде и в ретроспективной группе

Показатель	ГАН (n = 431)	РГ (n = 225)	пМЕД [95 % ДИ]	U-критерий Манна – Уитни, P
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]		
Левое предсердие, продольный размер, см	4,10 [3,80; 4,30]	4,00 [3,70; 4,20]	0,10 [0,10; 0,20]	< 0,001*
КДР ЛЖ, см	4,80 [4,50; 5,10]	5,10 [4,90; 5,40]	0,30 [0,30; 0,40]	< 0,001*
КСР ЛЖ, см	3,10 [3,00; 3,50]	3,40 [3,15; 3,70]	0,20 [0,10; 0,25]	< 0,001*

Продолжение Таблицы 3.7

Показатель	ГАН (n = 431)	РГ (n = 225)	пМЕД [95 % ДИ]	U-критерий Манна – Уитни, P
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]		
ФВ ЛЖ по Simpson, %	61,00 [56,00; 65,00]	62,00 [58,00; 66,00]	1,00 [0,00; 2,00]	0,009*
СДЛА, мм рт. ст.	25,0 [24,0;26,0]	25,0 [23,0;28,0]	0,00 [-0,05;1,00]	0,486
ЗСЛЖ, см	1,20 [1,10; 1,20]	1,10 [1,00; 1,20]	0,05 [0,00; 0,10]	< 0,001*
МЖП, см	1,20 [1,10; 1,30]	1,10 [1,00; 1,20]	0,10 [0,10; 0,10]	< 0,001*
ИММЛЖ мужчины, г/м ²	130,7 [110,20; 151,01]	124,6 [113,60; 155,80]	1,31 [-6,82;4,17]	0,629
ИММЛЖ женщины, г/м ²	129,9 [106,78; 147,72]	119,4 [104,70; 136,02]	10,50 [0,10; 20,90]	0,048*
Диастолическая дисфункция ЛЖ	393 (91,2 %) [88,1; 93,7]	188 (83,6 %) [78,1; 88,1]	2.8 [1,5; 5.3]	< 0,001*
Нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ	130 (30,2 %) [26,0; 34,7]	60 (26.7 %) [21,3; 32.8]	1,2 [0,8; 1,7]	0,366
Примечание: * – статистически значимое различие показателей при $p < 0,05$; Me – медиана; Q1, Q3 – 1-й и 3-й квартили распределения соответственно; ЛЖ – левый желудочек; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ФВ – фракция выброса; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; пМЕД – разница медианных значений; ОШ – отношение шансов; 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал.				

У больных ГАН оказались значимо больше размеры левого предсердия 4,10 [3,80; 4,30] см vs 4,00 [3,70; 4,20] см по сравнению с больными РГ, $p < 0,001$ в сочетании с чаще встречающимся наличием диастолической дисфункции – у 393 (91,2 %) больных при 188 (83,6 %) больных в РГ ($p < 0,001$). Это может быть связано с совокупностью факторов, специфичных для COVID-19: системное

воспаление, эндотелиальная дисфункция, микрососудистый тромбоз, аритмии, нарушение желудочковой перекрестной связи, а также нарушение потребности и снабжения миокарда кислородом, что может вызвать помимо диастолической дисфункции формирование и прогрессирование сердечной недостаточности.

Индекс массы миокарда левого желудочка в ГАН был значимо выше у женщин и составил 129,9 [106,78; 147,72] г/м² при 119,4 [104,70; 136,02] г/м² в РГ ($p = 0,048$), при этом у мужчин статистической разницы не получено ($p = 0,629$). При анализе нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ (акинез, гипокинез, дискинез) и значений СДЛА не выявлено статистически значимых различий между группами.

Сцинтиграфия миокарда проводилась 245 (58,8 %) пациентам ГАН и 33 (14,6 %) пациентам РГ (Таблица 3.8). В ретроспективной группе, данные которой относятся к 2016-2018 гг., сцинтиграфия миокарда проводилась существенно реже в связи с особенностями организации диагностического процесса в указанный период. У пациентов ГАН малые дефекты перфузии миокарда ЛЖ выявлены у 112 лиц (45,7 %), в то время как в РГ - у 12 пациентов (36,4 %), $p = 0,354$. Средние и большие дефекты перфузии регистрировались у 133 пациентов группы ГАН (54,3 %) и у 21 пациента РГ (63,6 %), различия также не были статистически значимыми ($p = 0,334$).

Таблица 3.8 – Показатели сцинтиграфии миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде и в ретроспективной группе

Результат сцинтиграфии	ГАН (n = 245)		РГ (n = 33)		ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, p
	n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]		
Малые дефекты перфузии ЛЖ	112	45,7 % [39,6 %; 51,9 %]	12	36,4 % [21,0 %; 54,9 %]	1,48 [0,68; 3,21]	0,354
Средние и большие дефекты перфузии ЛЖ	133	54,3 % [48,1 %; 60,4 %]	21	63,6 % [45,1 %; 79,0 %]	0,68 [0,32; 1,44]	0,334

Нагрузочная проба (тредмил-тест) была проведена 216 (50,1 %) пациентам ГАН и 116 (51,6 %) пациентам РГ. Положительная проба была диагностирована у 86 (74,1 %) больных РГ и у 153 (70,8 %) больных ГАН без статистически значимой разницы между группами ($p = 0,495$) (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Результаты тредмил-теста и толерантность к физическим нагрузкам у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде и в ретроспективной группе

Результат теста	ГАН (n = 216)	РГ (n = 116)	ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, p
	n (%) [95 % ДИ]	n (%) [95 % ДИ]		
Тредмил-тест				
Положительная проба	153 (70,8 %) [64,3; 76,5]	86 (74,1 %) [65,3; 81,2]	0,86 [0,51; 1,46]	0,495
Отрицательная проба	17 (7,9 %) [5,0; 12,3]	20 (17,2 %) [11,4; 25,0]	0,41 [0,21; 0,82]	0,012*
Сомнительная проба	46 (21,3 %) [16,3; 27,3]	10 (8,6 %) [4,7; 15,1]	2,87 [1,39; 5,93]	0,008*
Толерантность к физической нагрузке				
Высокая	3 (1,4 %) [0,5; 4,0]	8 (6,9 %) [3,6; 12,9]	0,19 [0,05; 0,73]	< 0,001*
Средняя	63 (29,2 %) [23,6; 35,6]	56 (48,3 %) [39,2; 57,5]	0,44 [0,28; 0,70]	< 0,001*
Низкая	150 (69,4 %) [62,9; 75,3]	54 (46,6 %) [37,5; 55,9]	2,61 [1,64; 4,16]	< 0,001*
Примечание: * статистически значимое различие показателей; ТФН – толерантность к физической нагрузке.				

Отрицательная проба тредмил-теста (достижение заданной ЧСС без возникновения клинично-инструментальных признаков ишемии миокарда) определялась у 17 (7,9 %) больных ГАН и у 20 (17,2 %) больных РГ со статистически значимой разницей ($p = 0,012$). В процессе выполнения тредмил пробы такие симптомы как редкая экстрасистолия (менее 4 в минуту) при достижении возрастной ЧСС, коллаптоидное состояние, головокружение или головная боль, повышение артериального давления выше 230/120 мм рт. ст., изменение формы зубца Т, выраженная одышка и боли в мышцах ног были расценивались как критерии прекращения нагрузки по неишемическим причинам.

Сомнительные пробы определялись у 46 (21,3 %) больных ГАН и у 10 (8,6 %) больных РГ ($p = 0,008$). При анализе толерантности к физической нагрузке у больных ГАН преобладала низкая ТФН – 150 (69,4 %), тогда как в группе РГ значимо чаще встречалась средняя – 56 (48,3 %), $p < 0,001$. Высокая толерантность к нагрузке наблюдалась реже, но чаще у пациентов РГ (6,9 % vs 1,4 %, $p < 0,001$).

Ангиографическое обследование больных обеих групп обнаружило выраженные изменения коронарного русла: гемодинамически незначимые стенозы КА имели место в группе больных ГАН у 22 (5,1 %) [3,4 %; 7,6 %], в РГ больных у 16 (7,1 % [4,4 %; 11,2 %]), $p = 0,296$; пограничные стенозы КА чаще регистрировали у больных РГ – 30 (13,3 %) [9,5 %; 18,4 %], чем у больных ГАН – 47 (10,9 %) [8,3 %; 14,2 %], $p = 0,373$; гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий несколько чаще регистрировали у больных ГАН – 335 (77,5 %) [73,6 %; 81,4 %], чем у больных РГ – 163 (72,4 %) [68,6 %; 79,9 %], $p = 0,383$; (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Данные коронарной ангиографии у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде и в ретроспективной группе

Характер поражения коронарного русла	ГАН (n = 431)		РГ (n = 225)		Различия ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, p
	n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]		
Неизмененные коронарные сосуды	22	5,1 % [3,4; 7,6]	16	7,1 % [4,4; 11,2]	0,7 [0,3; 1,5]	0,296
Поражение гемодинамически незначимое (< 50 % стеноза)	28	6,5 % [4,6; 9,3]	16	7,1 % [4,4; 11,2]	0,9 [0,5; 1,8]	0,745
Пограничное поражение коронарных артерий (50-70 % стеноза)	46	10,6 % [8,3; 14,2]	30	13,3 % [9,5; 18,4]	0,8 [0,5; 1,3]	0,308

Продолжение Таблицы 3.10

Характер поражения коронарного русла	ГАН (n = 431)		РГ (n = 225)		Различия ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, p
	n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]		
Поражение гемодинамически значимое (≥ 70 % стеноза)	335	77,7 % [73,6; 81,4]	163	72,4 % [66,8; 77,5]	1,2 [0,8; 1,8]	0,383
Поражение коронарного русла гемодинамически значимое						
Однососудистое поражение	88	26,3 % [21,6; 31,3]	62	38,0 % [30,6; 46,0]	0,6 [0,4; 0,9]	0,009*
Двухсосудистое поражение	91	27,2 % [17,3; 25,4]	65	39,9 % [32,3; 47,8]	0,6 [0,4; 0,8]	0,005*
Многососудистое поражение (более 3 сосудов)	156	46,6 % [41,1; 52,1]	36	22,1 % [16,0; 29,2]	3,1 [2,0; 4,7]	< 0,001*

У больных ГАН по сравнению с пациентами РГ определялось значимо более частое ($p < 0,001$) гемодинамически значимое многососудистое поражение коронарного русла. В то же время одно- и двухсосудистое поражение коронарных артерий статистически значимо чаще определялось среди больных РГ. Среднее количество коронарных артерий с гемодинамически значимым поражением было достоверно выше в группе ГАН ($2,56 \pm 1,24$) по сравнению с группой РГ ($1,46 \pm 0,84$; $p < 0,001$).

У больных ГАН статистически значимо чаще, чем у больных РГ встречалось гемодинамически значимое стенозирование передней нисходящей артерии (64,8 % и 47,2 % соответственно, $p < 0,001$). Частота поражения других магистральных артерий не имела значимых отличий между группами (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Локализация гемодинамических значимых поражений коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде и в ретроспективной группе

Локализация поражения	ГАН (n = 335)			РГ (n = 163)			Различия ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, p
	n	%	[95 % ДИ]	n	%	[95 % ДИ]		
Ствол левой коронарной артерии	51	15,2	[11,6; 19,5]	20	12,3	[7,7; 18,3]	1,28 [0,74; 2,24]	0,415
Передняя нисходящая артерия	217	64,8	[59,4; 69,9]	77	47,2	[39,4; 55,2]	2,05 [1,40; 3,01]	< 0,001*
Правая коронарная артерия	160	47,8	[42,3; 53,3]	66	40,	[32,9; 48,4]	1,34 [0,92; 1,96]	0,150
Огибающая артерия	119	35,5	[30,4; 40,9]	45	27,6	[20,9; 35,1]	1,44 [0,96; 2,18]	0,085
Диагональная артерия	76	22,7	[18,3; 27,6]	30	18,4	[12,8; 25,2]	1,30 [0,81; 2,08]	0,295
Ветвь тупого края	76	22,7	[18,3; 27,6]	36	22,1	[16,0; 29,2]	1,04 [0,66; 1,62]	0,909
Другие ветви коронарных артерий	56	16,7	[12,9; 21,2]	34	20,9	14,9; 27,9]	0,76 [0,47; 1,22]	0,266
Примечание: * статистически значимое различие показателей.								

Больные ГАН в анамнезе значимо чаще подвергались чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике (ЧКВ), чем больные РГ (n = 132, 30,6 % vs n = 39, 17,3 %; p < 0,001) (Рисунок 3.2). В то же время частота ранее выполненных операций аортокоронарного шунтирования между группами не различалась (n = 15, 3,5 % в ГАН vs n = 5, 2,2 % в РГ; p = 0,477). Рестенозом коронарной артерии считали повторное сужение (окклюзию) просвета сосуда

после ранее выполненного хирургического вмешательства (ангиопластики, стентирования или шунтирования). При анализе частоты рестенозов среди пациентов с ранее выполненными ЧКВ или АКШ установлено, что в ГАН рестенозы диагностировались у 76 из 147 больных (51,7 % [43,5; 59,8]), тогда как в РГ – у 13 из 39 пациентов (33,3 % [20,1; 49,0]). Различия достигли статистической значимости (ОШ 2,14 [1,02; 4,49]; $p = 0,048$), что свидетельствует о более чем двукратном повышении вероятности рестеноза у пациентов ГАН по сравнению с РГ. Такое распределение, может быть связано, с неблагоприятными процессами сосудистого ремоделирования и эндотелиальной дисфункции, индуцированными перенесенной SARS-CoV-2-инфекцией, что обуславливает ускоренное развитие рестенозов после реваскуляризации и подчеркивает необходимость более строгого наблюдения и агрессивной стратегии вторичной профилактики.

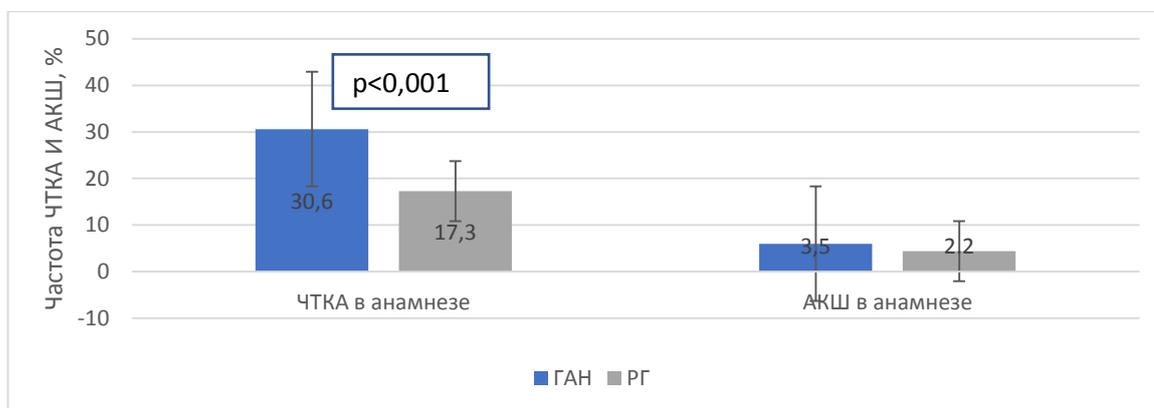


Рисунок 3.2 – Частота выполненных оперативных вмешательств у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде и в ретроспективной группе

На момент исследования большинство больных принимали следующие группы препаратов: иАПФ, БРА, бета-адреноблокаторы, диуретики, антиаритмические препараты, блокаторы кальциевых каналов, антиагреганты, антикоагулянты, статины в индивидуальных комбинациях и дозировках.

Лекарственную терапию по поводу кардиоваскулярной патологии на догоспитальном этапе в течение 6 месяцев в ГАН получали 395 (91,6 %), в РГ – 201 (89,3 %) больных (Таблица 3.12). Статистически значимых различий по характеру медикаментозной терапии выявлено не было, за исключением более частого приема пероральных антикоагулянтов ($p = 0,006$), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа ($p = 0,002$) и ингибиторов рецепторов ангиотензина и неприлизина ($p = 0,007$) в ГАН.

Таблица 3.12 – Медикаментозная терапия на амбулаторном этапе у больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших ранее COVID-19 и больных ретроспективной группы

Препараты/терапия	ГАН (n = 431)			РГ (n = 225)			Точный критерий Фишера, p
	n	%	[95 %ДИ]	n	%	[95 %ДИ]	
Антиагрегант (АСК)	356	82,6	[78,7 %; 85,9 %]	182	80,9	[75,2 %; 85,5 %]	0,594
Антиагрегант (P2Y _{1 2})	124	28,8	[24,7 %; 33,2 %]	52	23,1	[18,1 %; 29,0 %]	0,138
β-адреноблокаторы	317	73,5	[69,2 %; 77,5 %]	157	69,8	[63,5 %; 75,4 %]	0,313
Статины	351	81,4	[77,3 %; 85,2 %]	183	81,3	[76,6 %; 86,5 %]	0,765
Ингибиторы АПФ	175	40,6	[36,1 %; 45,3 %]	87	38,7	[32,5 %; 45,2 %]	0,675
Антагонисты ангиотензина II	167	38,8	[34,3 %; 43,4 %]	84	37,3	[31,3 %; 43,8 %]	0,736
Диуретики	124	28,8	[24,7 %; 33,2 %]	59	26,2	[20,9 %; 32,3 %]	0,522
Блокаторы кальциевых каналов	116	26,9	[22,9 %; 31,3 %]	65	28,9	[23,4 %; 35,1 %]	0,646
Антиаритмические препараты	31	7,2	[5,1 %; 10,0 %]	12	5,3	[3,1 %; 9,1 %]	0,409

Продолжение Таблицы 3.12

Препараты/терапия	ГАН (n = 431)			РГ (n = 225)			Точный критерий Фишера, p
	n	%	[95 %ДИ]	n	%	[95 %ДИ]	
Нитраты	124	28,8	[24,7 %; 33,2 %]	58	25,8	[20,5 %; 31,9 %]	0,463
АМКР	57	13,2	[10,3 %; 16,8 %]	22	9,8	[6,5 %; 14,4 %]	0,209
ПОАК	49	11,4	[9,6 %; 15,9 %]	11	4,9	[3,1 %; 9,3 %]	0,006*
Фиксированные комбинации ЛС	37	8,6	[6,3 %; 11,6 %]	17	7,6	[4,8 %; 11,8 %]	0,765
Ингибиторы SGLT2	32	7,4	[5,3 %; 10,3 %]	4	1,8	[0,7 %; 4,5 %]	0,002*
ARNI	21	4,8	[3,2 %; 7,3 %]	2	0,9	[0,2 %; 3,2 %]	0,007*

Примечание: * статистически значимое различие показателей;
 АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; АСК – ацетилсалициловая кислота; ЛС – лекарственные средства; ПОАК – пероральные антикоагулянты; ARNI – ингибиторы рецепторов ангиотензина и неприлизина; SGLT2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; P2Y₁₂-антагонист рецепторов тромбоцитов.

Проведенный сравнительный анализ клинико-гемодинамических параметров в ретроспективной когорте и ГАН позволяет существенно дополнить существующие представления о клинических особенностях пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде. Полученные данные приобретают особую значимость в связи с крайне ограниченной доказательной базой по данной проблематике в современной медицинской литературе

3.2 Сравнительная характеристика больных группы активного наблюдения в зависимости от тяжести перенесенной инфекции

Следующим этапом работы была сравнительная оценка больных группы активного наблюдения в зависимости от степени тяжести перенесенной инфекции COVID-19 (легкого vs среднетяжелого течения) в остром периоде заболевания (Таблица 3.13). Клиническо-диагностические критерии легкой и среднетяжелой степени тяжести инфекции SARS-CoV-2 была представлена в главе «Материал и методы».

Таблица 3.13 – Клиническая характеристика больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19 легкой степени тяжести и с среднетяжелого течения

Показатель		Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 203)		Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 228)		Точный критерий Фишера, p
		n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]	
Мужчины		132	65,0 [58,1; 71,3]	143	62,7 [56,1; 68,9]	0,688
Возраст, лет Me [Q1; Q3], СРЕД ± СО		61,50 [55,0; 66,0] 59,7 ± 6,9		62,50 [58,0; 66,0] 61,3 ± 5,9		0,026*
Ожирение	Ожирение I степени	62	30,5 [24,2; 37,6]	77	33,8 [27,9; 40,2]	0,536
	Ожирение II степени	26	12,8 [8,9; 18,1]	54	23,7 [18,6; 29,8]	0,004*
	ИМТ, кг/м ² Me [Q1; Q3]	29,06 [25,9; 32,1]		31,40 [27,3; 35,0]		0,001*
Лечение в остром периоде COVID-19	стационарное	3	1,5 [0,4; 5,3]	189	82,9 [77,6; 87,1]	< 0,001*
	амбулаторное	200	98,5 [94,7; 99,6]	39	17,1 [12,9; 22,4]	< 0,001*

Продолжение Таблицы 3.13

Показатель	Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 203)		Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 228)		Точный критерий Фишера, p	
	n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]		
Вакцинированные против COVID-19 ОШ [95 % ДИ]:	101	49,8 [42,9; 56,7]	91	39,9 [33,6; 46,5]	0,042*	
	0,7 [0,4; 1]					
Перенесенная повторно инфекция COVID-19 ОШ [95 % ДИ]	20	9,8 [6,4; 14,7]	39	17,1 [12,7; 22,6]	0,035*	
	1,9 [1; 3,5]					
Целевые цифры АД достигнуты ОШ [95 % ДИ]	131	64,5 [57,6; 70,9]	107	46,9 [40,4; 53,5]	< 0,001*	
	0,5 [0,3; 0,7]					
Целевые цифры АД не достигнуты ОШ [95 % ДИ]	66	32,5 [26,3; 39,4]	120	52,6 [46,0; 59,2]	< 0,001*	
	2,3 [1,5; 3,5]					
Длительность АГ, лет, Me [Q1; Q3]	10,0 [5,0; 20,0]		15,0 [6,0; 24,0]		0,009*	
Функциональный класс стенокардии напряжения	ФК I	53	26,1 [20,4; 32,7]	38	16,7 [12,4; 22,1]	0,018*
	ОШ [95 % ДИ]	0,6 [0,3; 0,9]				
	ФК II	100	49,3 [42,5; 56,2]	99	43,3 [36,9; 50,0]	0,246
	ОШ [95 % ДИ]	0,8 [0,5; 1,2]				
	ФК III	49	24,1 [18,7; 30,5]	86	39,0 [32,8; 45,6]	< 0,001*
	ОШ [95 % ДИ]	2 [1,3; 3,1]				
Длительность стенокардии, лет Me [Q1; Q3]	2,00 [1,00; 6,00]		3,00 [1,00; 9,00]		0,036*	
ИБС диагностирована до перенесенной инфекции COVID-19 ОШ [95 % ДИ]	98	48,2 [41,4; 55,1]	138	60,5 [54,0; 66,7]	0,009*	
	0,61 [0,4–0,9]					

Продолжение Таблицы 3.13

Показатель		Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 203)		Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 228)		Точный критерий Фишера, p
		n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]	
Другие формы ИБС	Микроциркуляторная ИБС	7	3,4 [1,6; 7,1]	1	0,4 [0,1; 2,6]	0,029*
	Вазоспастическая ИБС (перипроцедурная)	10	4,9 [2,5;9,4]	9	3,9 [2,0; 7,4]	0,646
Инфаркт миокарда в анамнезе	Q-положительный ОШ [95 %ДИ]	72	35,5 [29,3; 42,3]	85	37,3 [31,1; 43,9]	0,764
		1,1 [0,7; 1,6]				
	Q-негативный ОШ [95 %ДИ]	5	2,5 [1,1;5,8]	12	5,3 [3,0; 9,3]	0,214
		2,2 [0,7; 8,1]				
Давность ИМ, лет Me [Q1; Q3]		3,0 [1,0; 10,5]		7,0 [2,0; 12,0]		0,068
ИМ после перенесенного COVID-19		20	9,9 [6,4;14,9]	16	7,0 [4,4; 11,1]	0,301
Повторный ИМ в анамнезе		10	4,9 [2,7;8,9]	10	4,5 [2,5; 8,2]	0,999
ЧКВ в анамнезе ОШ [95 % ДИ]		67	33,0 [26,9; 40,0]	65	28,5 [23,2; 34,6]	0,346
		0,8 [0,5; 1,2]				
АКШ в анамнезе ОШ [95 % ДИ]		9	4,4 [2,3;8,2]	17	7,4 [4,6;11,9]	0,226
		1,7 [0,7; 4,5]				
Фибрилляция предсердий	Пароксизмальная форма ОШ [95 % ДИ]	12	5,9 [3,3; 10,4]	25	11,0 [7,3; 16,2]	0,084
		2 [0,9; 4,4]				
	Персистирующая форма ОШ [95 % ДИ]	8	3,9 [2,0; 7,6]	14	6,1 [3,6; 10,3]	0,382
		1,6 [0,6; 4,5]				
Синдром зависимости от табака ОШ [95 % ДИ]		61	30,1 [24,2; 36,7]	60	26,3 [21,0; 32,4]	0,393
		0,8 [0,5; 1,3]				

Окончание Таблицы 3.13

Показатель	Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 203)		Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 228)		Точный критерий Фишера, p
	n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]	
Повторный ИМ в анамнезе	127	62,6 [55,7; 68,9]	154	67,5 [61,2; 73,3]	0,311
	1,2 [0,8; 1,9]				
Примечание: * статистически значимое различие показателей; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ФК – функциональный класс; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аортокоронарное шунтирование.					

Выявлено значимое преобладание мужчин как в подгруппе с легким течением COVID-19 (n = 132, 65,0 %; Me возраста 61,5 года [56,0–66,0]), так и в группе со среднетяжелым течением (n = 143, 62,7 %), где пациенты были старше (62,5 года [58,0–66,0]; p = 0,026)

Средние значения ИМТ были значимо ниже у больных подгруппы легкого течения COVID-19 (29,06 [25,97; 32,08] кг/м²), тогда как у больных подгруппы с среднетяжелым течением COVID-19 – 31,40 [27,36; 35,02] кг/м² (p < 0,001); ожирение II степени значимо чаще наблюдали у больных с среднетяжелым течением COVID-19 (23,7 %), чем у больных с легким течением (12,8 %); p = 0,004.

Лечение больных в остром периоде инфекции осуществлялось в двух режимах – стационарном и амбулаторном. В подгруппе с легким течением COVID-19 только 3 (1,5 %) пациента получили медицинскую помощь в стационаре, тогда как остальные 200 (98,5 %) лечились амбулаторно. В подгруппе больных со среднетяжелым течением COVID-19 стационарное лечение получали 189 (82,9 %), амбулаторное – 39 (17,1 %) больных, p < 0,001. При этом больные подгруппы легкого течения чаще вакцинировались от COVID-19 – 101 (49,8 %) vs 91 (39,9 %) больных среднетяжелого течения инфекции, p < 0,001.

Перенесенную повторно инфекцию COVID-19 значимо чаще регистрировали в подгруппе среднетяжелого течения ($n = 39, 17,1 \%$), чем в подгруппе легкого течения ($n = 20, 9,8 \%$), $p = 0,035$.

Контролируемая АГ имела место у 131 (64,5 %) больных подгруппы легкого течения и у 107 (46,9 %) больных подгруппы среднетяжелого течения COVID-19 ($p < 0,001$). В свою очередь неконтролируемая АГ в подгруппе с среднетяжелым течением регистрировалась более чем в 50 % случаев и встречалась значимо чаще, чем в подгруппе легкого течения ($< 0,001$). Длительность АГ составила 10,00 [5,00; 20,00] и 15,00 [6,00; 24,00] года при легкой и среднетяжелой форме течения COVID-19 соответственно ($p = 0,009$).

Стенокардии напряжения ФК I наблюдалась чаще у больных подгруппы легкого течения – 53 (26,1 %), чем у больных подгруппы среднетяжелого течения COVID-19 ($n = 38, 16,7 \%$), $p = 0,018$, тогда как ФК III стенокардии значимо чаще встречался у больных с среднетяжелым течением COVID-19 в остром периоде ($n = 86, 39,0 \%$) и лишь у 49 (24,1 %) больных в подгруппе легкого течения ($p < 0,001$).

Дебют ИБС после перенесенного COVID-19 чаще регистрировался в подгруппе больных легкого течения ($n = 105; 51,7 \%$), чем у пациентов с перенесенной инфекцией среднетяжелой степени тяжести ($n = 90; 39,5 \%$) ($p = 0,012$). ИБС, диагностированная до перенесенной инфекции COVID-19, статистически значимо чаще выявлялась у пациентов с перенесенной инфекцией среднетяжелой степени тяжести ($n = 138; 60,5 \%$) по сравнению с больными, перенесшими COVID-19 в легкой форме ($n = 98; 48,3 \%$), ($p = 0,009$).

Давность ИБС оказалась более длительной в подгруппе среднетяжелого течения COVID-19, составив 3,00 [1,00; 9,00] года при 2,00 [1,00; 6,00] года в подгруппе легкого течения инфекции ($p = 0,036$). Как вазоспастическую (перипроцедурную), так и микроциркуляторную формы стенокардии в большей доле случаев регистрировали среди больных, перенесших COVID-19 в легкой форме (4,9 % и 3,4 % соответственно), в сравнении с подгруппой среднетяжелого

течения COVID-19, где анализируемые формы ИБС регистрировали у 3,9 % и 0,4 % больных соответственно.

Q-положительный ИМ в анамнезе перенесли 72 (35,5 %) пациента подгруппы легкого течения и 85 (37,3 %) пациента подгруппы среднетяжелого течения ($p = 0,764$). Q-отрицательный ИМ в анамнезе регистрировали у 5 (2,5 %) больных подгруппы легкого течения и 12 (5,3 %) больных подгруппы среднетяжелого течения COVID-19 ($p = 0,214$). У 16 (7,0 %) больных подгруппы среднетяжелого течения и 20 (9,9 %) больных подгруппы легкого течения COVID-19 дебютом ИБС стал ИМ перенесенный после коронавирусной инфекции ($p = 0,301$). Давность перенесенного ИМ значительно не различалась и составила среди больных подгруппы легкого течения 3,00 [1,00; 10,50] года, среди больных подгруппы среднетяжелого течения COVID-19 – 7,00 [2,00; 12,00] года ($p = 0,068$).

Пароксизмальная форма ФП в подгруппе больных с легкой степенью течения инфекции была зарегистрирована в 12 (5,9 %) случаев, персистирующая – в 8 (3,9 %). В подгруппе больных с перенесенной среднетяжелой формой COVID-19 пароксизмальная и персистирующая формы ФП диагностированы в 25 (11,0 %) и 14 (6,1 %) случаях соответственно без статистически значимой разницы.

Холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось избирательно только у пациентов, предъявлявших жалобы (пароксизмальная симптоматика, подозрение на желудочковые нарушения ритма/ФП, оценка аритмической нагрузки). В подгруппе с легким течением COVID-19 исследование было выполнено у 54 пациентов, в подгруппе со среднетяжелым течением – у 95 пациентов. По результатам мониторирования частая желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) (более 30 экстрасистол за 1 час мониторирования) выявлена у 8 больных после легкого течения (14,8 % [96,6; 27,1]) и у 35 пациентов после среднетяжелого течения инфекции (36,8 % [26,9; 47,7]). Таким образом, частая ЖЭ значительно чаще регистрировалась в подгруппе больных со среднетяжелым течением COVID-19 (ОШ 0,30 [0,14; 0,65]; $p < 0,001$). Суправентрикулярная экстрасистолия чаще выявлялась у пациентов, перенесших COVID-19 со среднетяжелым течением:

34,7 % [25,3; 45,2] против 18,5 % [95 % ДИ 9,3; 31,4] после легкого течения инфекции (ОШ 0,43 [0,19; 0,96]; $p = 0,040$).

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной ФВ была диагностирована у 195 (96,1 %) больных в подгруппе с легким течением COVID-19 и у 201 (88,2 %) больных в подгруппе со среднетяжелым течением COVID-19 ($p = 0,003$), Рисунок 3.3. Напротив, ХСН с умеренно сниженной ФВ значительно чаще регистрировалась у больных со среднетяжелым течением COVID-19 ($n = 27$) 11,8 % и лишь у 8 (3,9 %) больных подгруппы легкого течения COVID-19 ($p = 0,003$). Больным подгруппы среднетяжелого течения был присущ более высокий ФК ХСН. Так, ХСН III ФК NYHA встречалась у 74 (32,5 %) больных данной подгруппы и только у 36 (17,7 %) больных с легким течением инфекции ($p < 0,001$). ХСН II ФК NYHA диагностирована у 134 (66,0 %) больных, перенесших COVID-19 инфекцию в легкой форме, что превышало долю больных с ХСН II ФК NYHA в подгруппе со среднетяжелым течением COVID-19 ($n = 128$, 56,1 %) ($p = 0,038$). ХСН I ФК выявлена у 33 (16,3 %) больных в подгруппе легкой степени тяжести течения инфекции и у 26 (11,4 %) больных подгруппы среднетяжелого течения ($p = 0,161$).

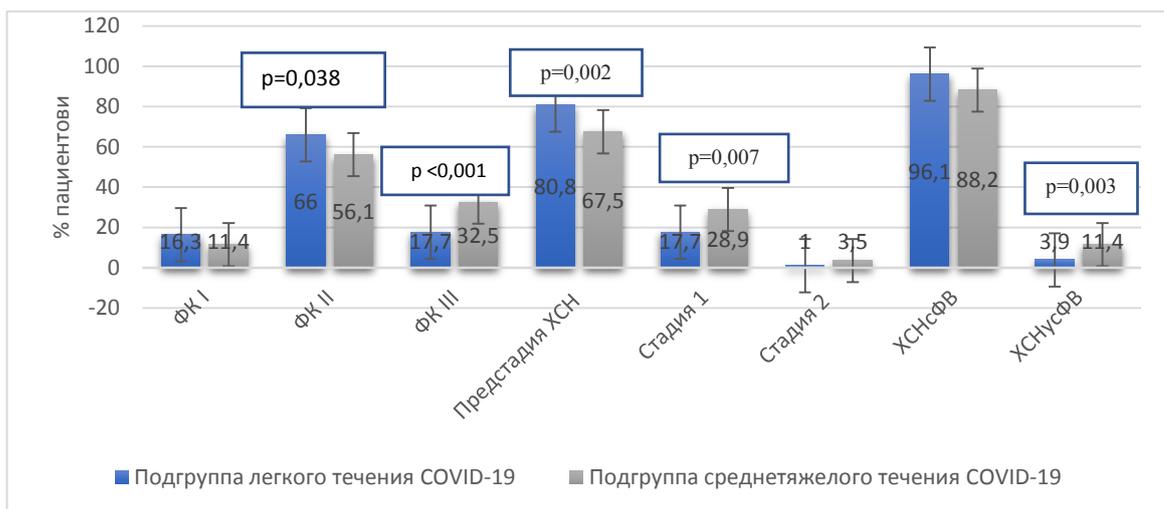


Рисунок 3.3 – Функциональный класс и стадии ХСН у больных стабильной ИБС, перенесшие COVID-19 легкой степени тяжести и с среднетяжелого течения

При оценке ХСН предстация СН была зарегистрирована у 164 (80,8 % [74,8 %; 85,6 %]) больных в подгруппе легкой степени тяжести течения инфекции и у 154 (67,5 % [61,2 %; 73,3 %]) больных со среднетяжелым течением COVID-19 ($p = 0,002$, ОШ 0,5 [0,3; 0,8]), 1-я стадия – у 36 (17,7 % [13,1 %; 23,6 %]) и 66 (28,9 % [23,4 %; 35,1 %]) больных в подгруппе легкой и среднетяжелой степени тяжести течения инфекции соответственно ($p = 0,007$, ОШ 1,9 [1,2; 3,1]), 2-я стадия была выявлена у 2 (1,0 % [0,3 %; 3,5 %]) и 8 (3,5 % [1,8 %; 6,8 %]) больных в подгруппе легкой и среднетяжелой степени тяжести течения COVID-19 соответственно ($p = 0,111$, 3,6 [0,7; 35,6]).

При первичном осмотре больных ЧСС покоя была значимо реже в подгруппе легкого течения (65,00 [60,00; 72,20] уд. в мин), тогда как в подгруппе среднетяжелого течения COVID-19 она составила 67,00 [61,00; 74,00] уд. в мин ($p = 0,013$), Таблица 3.14.

Таблица 3.14 – Гемодинамические показатели больных ИБС различной степени тяжести перенесенного COVID-19

Показатель	Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 203) Me [Q1; Q3]	Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 228) Me [Q1; Q3]	Различие, пМЕД [95 % ДИ]	U-критерий Манна – Уитни, p
ЧСС, уд. в мин	65,00 [60,00;72,00]	67,00 [61,0;74,20]	2,0 [0,0;4,0]	0,013*
САД, мм рт. ст.	139,00 [130,00; 153,50]	142,00 [132,00; 156,25]	4,0 [0,0;6,0]	0,049*
ДАД, мм рт. ст.	86,00 [80,00; 94,50]	87,00 [80,00; 95,00]	0,0 [-1,0;2,0]	0,919
Примечание: * статистически значимое различие показателей; Me – медиана; Q1, Q3 – 1-й и 3-й квартили распределения соответственно; пМЕД – псевдо медиана; ДИ – доверительный интервал; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.				

Значения офисного САД в подгруппе среднетяжелого течения инфекции оказалось статистически значимо выше (142,00 [132,00; 156,25]), чем у больных подгруппы легкого течения COVID-19 (139,00 [130,00; 153,50] мм рт. ст.,

$p = 0,049$. Значения офисного ДАД значимо не различались и составили в подгруппе легкого течения COVID-19 87,00 [80,00; 95,00] мм рт. ст. и 86,00 [80,00; 94,50] мм рт. ст. в подгруппе среднетяжелого течения инфекции ($p = 0,919$). Показатели САД и ДАД были выше целевых значений в обеих подгруппах больных.

Анализ сопутствующей патологии выявил большую частоту СД 2 типа в подгруппе среднетяжелого течения инфекции – 86 (37,7 %), при 52 (25,6 %) случаях в подгруппе легкого течения ($p = 0,007$), Таблица 3.15.

Таблица 3.15 – Сопутствующие заболевания у больных стабильной ИБС, перенесших COVID-19 в легкой и среднетяжелой степени тяжести

Показатель		Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 203)		Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 228)		ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, p
		n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]		
СД 2 типа		52	25,6 [20,1; 32,0]	86	37,7 [31,7; 44,2]	1,8 [1,1; 2,7]	0,007*
Нарушение толерантности к глюкозе		14	6,9 [4,2; 11,2]	18	7,9 [5,1; 12,1]	1,2 [0,5; 2,6]	0,717
Атеросклероз БЦА		163	80,3 [74,3; 85,2]	176	77,2 [71,3; 82,2]	0,8 [0,5; 1,4]	0,480
Заболевания щитовидной железы	гипотиреоз	40	19,7 [14,8; 25,7]	57	25,0 [19,8; 31,0]	1,4 [0,8; 2,2]	0,205
	гипертиреоз	6	3,0 [1,4; 6,3]	3	1,3 [0,4; 3,8]	0,4 [0,1; 2,1]	0,317

Продолжение Таблицы 3.15

Показатель		Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 203)		Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 228)		ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, p
		n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]		
ХБП	C1	10	4,9 [2,4; 8,8]	10	4,4 [2,1; 7,9]	0,9 [0,4; 2,1]	0,822
	C2	151	74,4 [67,7; 80,3]	134	58,8 [52,1; 65,2]	0,49 [0,3; 0,7]	0,001*
	C3	40	19,7 [14,5; 25,9]	74	32,5 [26,5; 39,0]	1,96 [1,3; 3,1]	0,003*
	C4	2	1,0 [0,3; 3,5]	9	3,9 [2,1; 7,3]	4,1 [0,9; 18,6]	0,067
Патологии бронхо-легочной системы	БА	7	3,4 [1,4; 6,9]	16	7,0 [4,0; 11,1]	0,47 [0,19; 1,18]	0,132
	ХОБЛ	12	5,9 [3,1; 10,1]	11	4,8 [2,4; 8,4]	1,24 [0,54; 2,87]	0,671
	БА+ХОБЛ	2	1,0 [0,1; 3,5]	7	3,1 [1,2; 6,2]	0,31 [0,06; 1,54]	0,182
Заболевания ЖКТ	ЯБ желудка и 12-перстной кишки	33	16,3 [11,5; 22,2]	29	12,7 [8,7; 17,8]	1,34 [0,78; 2,30]	0,337
	гастродуоденит	26	12,8 [8,5; 18,3]	40	17,5 [12,8; 23,1]	0,69 [0,40; 1,18]	0,183
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	ОНМК	8	3,9 [1,7; 7,6]	11	4,8 [2,4; 8,4]	0,81 [0,32; 2,08]	0,815
	ТИА	2	1,0 [0,1; 3,5]	3	1,3 [0,3; 3,8]	0,75 [0,12; 4,56]	0,999
ЖКБ		13	6,4 [3,8; 10,6]	16	7,0 [4,4; 11,1]	1,1 [0,5; 2,6]	0,849

Окончание Таблицы 3.15

Показатель	Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 203)		Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 228)		ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, p
	n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]		
Хронический пиелонефрит	8	3,9 [2,0; 7,6]	13	5,7 [3,4; 9,5]	1,5 [0,6; 4,2]	0,503
Мочекаменная болезнь	21	10,3 [6,9; 15,3]	24	10,5 [7,2; 15,2]	1 [0,5; 2]	0,999
Подагра	3	1,5 [0,5; 4,3]	2	0,6 [0,1; 3,6]	0,6 [0,1; 5,2]	0,670
Варикозная болезнь нижних конечностей.	8	3,9 [2,0; 7,6]	11	4,8 [2,7; 8,4]	1,2 [0,4; 3,6]	0,815
Анемия	5	2,5 [1,1; 5,6]	11	4,8 [2,7; 8,4]	2 [0,6; 7,5]	0,214

Примечание: * статистически значимое различие показателей; ОШ – отношение шансов; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; БА – бронхиальная астма; БЦА – брахиоцефальные артерии; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЯБ – язвенная болезнь; ЖКБ – желчнокаменная болезнь; СД – сахарный диабет; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий выявлено у 163 (80,3 %) больных подгруппы легкого течения и у 176 (77,2 %) больных подгруппы среднетяжелого течения COVID-19 ($p = 0,480$). В обеих подгруппах была обнаружена высокая частота мультифокального атеросклероза, затрагивающего более 2-х сосудистых бассейна: у 23 (11,3 %) больных в подгруппе легкой степени тяжести течения инфекции и у 28 (12,3 %) больных со среднетяжелым течением COVID-19 без статистически значимой разницы ($p = 0,881$).

Выявлены статистически значимые различия в распределении стадий ХБП между пациентами с легким и среднетяжелым течением COVID-19. В подгруппе среднетяжелого течения достоверно чаще регистрировалась ХБП С3 стадии –

32,5 % при 19,7 % в группе легкого течения ($p = 0,003$). Напротив, ХБП С2 стадия преобладала среди пациентов с легким течением инфекции – 74,4 % по сравнению с 58,8 % при среднетяжелом течении ($p < 0,001$). Эти данные отражают сдвиг в сторону более тяжелых стадий ХБП при увеличении тяжести перенесенного COVID-19.

Не выявлено значимых различий между группами по таким нозологиям как варикозная болезнь нижних конечностей, хронический пиелонефрит, подагра, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ХОБЛ, бронхиальная астма, желчнокаменная болезнь и анемия.

Оценка состояния углеводного обмена обнаружила более высокие показатели глюкозы натощак (5,80 [5,10; 7,05] ммоль/л) и гликированного гемоглобина (6,30 [5,77; 8,40] %) у больных подгруппы среднетяжелого течения COVID-19 как в сравнении с референсными значениями, так и в сравнении с больными подгруппы легкого течения инфекции (5,50 [5,00; 6,00] ммоль/л и 5,90 [5,50; 6,65] % соответственно ($p < 0,05$) (Таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Данные клинического и биохимического анализов крови у больных с ИБС, перенесших COVID-19, с разной степенью тяжести течения острого периода

Показатель	Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 203) Me [Q1; Q3]	Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 228) Me [Q1; Q3]	U-критерий Манна – Уитни, p
Гемоглобин, г/л	139,00 [129,00; 146,50]	138,00 [128,75; 148,00]	0,956
СОЭ, мм/ч	11,00 [5,00; 16,50]	12,00 [7,00; 18,00]	0,087
Глюкоза натощак у больных СД 2, ммоль/л	5,30 [4,90; 5,74]	5,40 [4,86; 5,80]	0,694
Глюкоза натощак у больных с наличием СД2 тип, ммоль/л	7,60 [5,93; 11,55]	8,00 [6,41; 11,93]	0,340

Продолжение Таблицы 3.16

Показатель	Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 203) Me [Q1; Q3]	Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 228) Me [Q1; Q3]	U-критерий Манна – Уитни, p
Постпрандиальная глюкоза без СД 2 типа, ммоль/л	5,60 [5,01; 6,10]	5,61 [5,10; 6,30]	0,577
Постпрандиальная глюкоза у больных СД 2 типа, ммоль/л	8,10 [6,71; 11,75]	9,21 [6,85; 11,30]	0,575
НbA1C, % у больных без СД 2 типа	5,70 [5,40; 6,00]	5,80 [5,50; 6,00]	0,545
НbA1C, % у больных СД 2 типа	7,20 [6,25; 8,07]	8,20 [6,80; 9,60]	0,005*
Креатинин крови, мкмоль/л,	96,48 [89,00; 107,50]	100,21 [88,73; 110,00]	0,081
Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м ²	67,00 [59,50; 76,00]	63,00 [55,00; 70,50]	< 0,001*
Мочевина, ммоль/л	5,60 [4,70; 6,90]	5,94 [4,82; 7,28]	0,042*
Мочевая кислота, мкмоль/л	321,00 [276,85; 374,45]	355,05 [284,55; 423,73]	< 0,001*
Калий, ммоль/л	4,22 [4,00; 4,46]	4,24 [4,05; 4,44]	0,491
Натрий, ммоль/л	140,20 [138,15; 142,00]	140,00 [138,00; 142,00]	0,106
ПТ, время, сек	14,20 [13,00; 15,00]	14,05 [13,25; 15,20]	0,397
ПТИ, %	85,00 [75,00; 94,25]	86,00 [76,00; 95,40]	0,231
Д-димер мкг/л	144,30 [97,73; 214,60]	381,50 [244,25; 484,28]	< 0,001*
Фибриноген, г/л	3,85 [3,20; 4,40]	4,20 [3,60; 4,60]	< 0,001*
Т4 свободный, пмоль/л	14,84 [12,64; 16,00]	14,43 [12,69; 16,00]	0,585
ТТГ, мЕд/л	2,36 [1,63; 3,45]	2,40 [1,58; 3,60]	0,661
NT-proBNP, пг/мл	123,00 [46,00; 231,99]	201,78 [121,15; 394,54]	< 0,001*
	(n = 112)	(n = 130)	
sST2, нг/мл	34,67 [27,27; 54,74]	37,12 [28,32; 61,80]	0,348
вчСРБ, мг/л	3,90 [1,48; 7,75]	7,10 [3,02; 9,13]	< 0,001*
Цистатин, С мг/л	1,35 [1,18; 1,68]	1,43 [1,19; 1,80]	0,113
Тропонин I, нг/мл	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,01]	0,864
Миоглобин, мкг/л	19,50 [13,40; 28,25]	23,60 [17,50; 33,30]	0,003*

Окончание Таблицы 3.16

Показатель	Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 203) Me [Q1; Q3]	Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 228) Me [Q1; Q3]	U-критерий Манна – Уитни, p
КФК-МВ, Ед/л	12,20 [10,60; 15,60]	13,44 [10,57; 17,32]	0,049*
ЛДГ, Е/л	238,43 [160,89; 317,75]	269,03 [165,06; 322,33]	0,310
БСЖК, нг/мл	0,10 [0,00; 0,10]	0,10 [0,00; 0,10]	0,808
Кортизол, нмоль/л	280,90 [194,50; 400,80]	343,80 [236,70; 485,60]	0,007*
Примечание: * – статистически значимое различие показателей; Me – медиана; Q1, Q3 – 1-й и 3-й квартили распределения соответственно; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; HbA1c – гликированный гемоглобин; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида В-типа; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; КФК – МВ – МВ-фракция креатинфосфокиназы; ПТ – протромбиновое время; ПТИ – протромбиновый индекс; БСЖК – белки, связывающие свободные жирные кислоты; sST2 – растворимый рецептор ST2 (soluble suppression of tumorigenicity 2); Т4 – тироксин; ТТГ – тиреотропный гормон.			

Также больные среднетяжелого течения COVID-19 характеризовались достоверно более высокими показателями мочевины (5,94 [4,82; 7,28] ммоль/л) и мочевой кислоты (355,05 [284,55; 423,73]) мкмоль/л, в сравнении с пациентами подгруппы легкого течения инфекции, где значения данных показателей составили 5,60 [4,70; 6,90] ммоль/л и 321,00 [276,85; 374,45] мкмоль/л соответственно ($p < 0,05$) и более высоким уровнем NT-proBNP, чем больные легкого течения (201,78 [121,15; 394,54] пг/мл vs 123,00 [46,00; 231,99] пг/мл), $p < 0,001$. Однако, при этом концентрация кардиомаркера sST2, отражающего прогнозирование и стратификацию риска развития сердечной недостаточности не имела статистической разницы между группами (34,67 [27,27; 54,74] нг/мл vs 37,12 [28,32; 61,80] нг/мл), ($p = 0,348$), превышая при этом пограничное максимальное значение нормы.

Значения цистаина С были выше в подгруппе больных ИБС

среднетяжелого течения в остром периоде COVID-19 как в сравнении с референсными значениями, так и в сравнении с подгруппой больных с легким течением инфекции, составив 1,43 [1,19; 1,80] мг/л и 1,35 [1,18; 1,68] мг/л соответственно ($p = 0,113$); хотя в подгруппе легкого течения инфекции показатель цистаина С так же превышал референсные значения.

У больных подгруппы среднетяжелого течения COVID-19 оказались более высокие показатели КФК-МВ (13,44 [10,57; 17,32] Ед/л) при 12,20 [10,60; 15,60] Ед/л в подгруппе легкого течения COVID-19, кортизола (343,80 [236,70; 485,60] нмоль/л в подгруппе среднетяжелого течения COVID-19 и 280,90 [194,50; 400,80] нмоль/л в подгруппе легкого течения COVID-19 соответственно) и миоглобина (23,60 [17,50; 33,30] мкг/л в подгруппе среднетяжелого течения COVID-19 и 19,50 [13,40; 28,25] мкг/л в подгруппе легкого течения COVID-19 соответственно). Медианные показатели общей КФК-МВ, БСЖК, ПТИ, концентрации тропонина I у больных сравниваемых подгрупп были в пределах референсных значений и не имели значимых отличий.

Анализ показателей липидного спектра обнаружил значимое увеличение содержания триглицеридов у больных со среднетяжелым течением COVID-19 (1,80 [1,40; 2,40] ммоль/л) в сравнении с пациентами с легким течением инфекции (1,60 [1,30; 2,10] ммоль/л), $p = 0,005$ и с референсными значениями (Таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Показатели липидного спектра у больных ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19 различной степени тяжести острого периода

Показатель	Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 203) Me [Q1; Q3]	Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 228) Me [Q1; Q3]	U-критерий Манна – Уитни, P
Общий холестерин, ммоль/л	4,28 [3,51; 5,14]	4,41 [3,60; 5,30]	0,189
Не-ХС-ЛВН, ммоль/л	3,00 [2,30; 3,85]	3,20 [2,60; 4,10]	0,071
ХС-ЛПН, ммоль/л	2,50 [2,00; 3,18]	2,60 [2,10; 3,39]	0,074
ХС-ЛВН, ммоль/л	1,27 [1,05; 1,50]	1,23 [1,00; 1,45]	0,472
ТГ, ммоль/л	1,60 [1,30; 2,10]	1,80 [1,40; 2,40]	0,005*
	(n = 112)	(n = 130)	
АpoA1, мг/дл	140,76 [121,12; 164,52]	126,34 [104,81; 148,84]	< 0,001*
АpoB, мг/дл	82,75 [70,72; 100,66]	97,32 [80,85; 119,09]	< 0,001*
АpoB/АpoA 1	0,57 [0,46; 0,71]	0,76 [0,59; 1,06]	< 0,001*
Липопротеин(а), мг/дл	19,72 [10,52; 21,31]	32,14 [12,11; 36,54]	< 0,001*
Примечание: * – статистически значимое различие показателей; Me – медиана; Q1, Q3 – 1-й и 3-й квартили распределения соответственно; ХС-ЛВН – липопротеины высокой плотности; ХС-ЛПН – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды; АpoA1, АpoB – аполипопротеины; АpoB/АpoA1 – отношение аполипопротеинов В к А1.			

Уровень ХС-ЛПН в подгруппе легкого течения COVID-19 составил 2,50 [2,00; 3,18] ммоль/л, в подгруппе среднетяжелого течения инфекции этот показатель был выше и составил 2,60 [2,10; 3,39] ммоль/л. При этом у 16,2 % больных в подгруппе легкого течения инфекции и у 56,1 % больных в подгруппе среднетяжелого течения COVID-19 концентрация ХС-ЛПН значимо превышала референсные значения. Содержание не-ХС-ЛВН у больных обеих подгрупп было ниже референсных значений и составило 3,00 [2,30; 3,85] ммоль/л в подгруппе легкого течения инфекции и 3,20 [2,60; 4,10] ммоль/л в подгруппе среднетяжелого течения COVID-19 без статистически значимых отличий. Медиана концентраций

Лп(а) не выходила за пределы референсных значений как у пациентов с легким течением перенесенной инфекции (19,72 [10,52; 21,31] мг/дл), так и у пациентов со среднетяжелым течением заболевания (32,14 [12,11; 36,54] мг/дл), при этом между группами выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Повышение Лп(а) выше референсного уровня (30 мг/дл) выявлено у 20 (17,9 %) пациентов с легким течением и значимо чаще - у 106 (81,5 %) пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 ($p < 0,001$). Повышение Лп(а) выше 50 мг/дл зарегистрировано у 5 (4,5 %) пациентов с легким течением и у 13 (10,0 %) пациентов со среднетяжелым течением COVID-19; различия статистически не значимы ($p = 0,14$; ОШ 0,42 [95 % ДИ: 0,15; 1,22]).

Концентрации АроВ были значимо выше у больных со среднетяжелым течением COVID-19 (97,32 [80,85; 119,09] мг/дл vs 82,75 [70,72; 100,66] мг/дл при легкой форме), тогда как АроА1, напротив, был ниже (126,34 [104,81; 148,84] мг/дл vs 140,76 [121,12; 164,52] мг/дл). Соотношение АроВ/АроА1 также оказалось статистически значимо выше при среднетяжелом течении инфекции (0,76 [0,59; 1,06] vs 0,57 [0,46; 0,71], $p < 0,001$).

Таким образом, у больных обеих подгрупп обнаружены проатерогенные сдвиги липидного профиля, выразившиеся в значимом увеличении содержания триглицеридов, повышении концентрации ХС-ЛПН и Лп(а), АроА1, АроВ и соотношения АроВ/АроА1, при этом выраженность данных сдвигов была более отчетливой в подгруппе больных ИБС со среднетяжелой степенью тяжести COVID-19 в остром периоде инфекции.

В Таблице 3.18 представлены результаты корреляционного анализа компонентов липидного спектра у пациентов со стабильной ИБС, перенесших COVID-19 в легкой форме и среднетяжелой форме

В подгруппе пациентов с легким течением COVID-19 установлены закономерные сильные положительные корреляции между не-ХС-ЛВН и общим холестерином ($r = 0,92$; $p < 0,001$), а также ХС-ЛПН ($r = 0,83$; $p < 0,001$). Средней силы связи выявлены между не-ХС-ЛВН и триглицеридами, АроВ и индексом АроВ/АроА1 ($r = 0,36-0,50$; $p < 0,001$). Общий холестерин достоверно

ассоциировался с ХС-ЛПН ($r = 0,81$), АроВ ($r = 0,43$) и слабо – с ТГ и индексом АроВ/АроА. ХС-ЛПН умеренно коррелировал с АроВ и АроВ/АроА1 ($r = 0,38-0,42$). ХС-ЛВН показал слабую связь с ТГ ($r = 0,22$) и умеренную – с АроА1 ($r = 0,41$). АроА1 достоверно коррелировал с АроВ ($r = 0,21$) и АроВ/АроА1 ($r = 0,47$). Закономерно, максимальная степень сопряженности отмечена между АроВ и индексом АроВ/АроА1 ($r = 0,72$; $p < 0,001$).

В подгруппе пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 выявлены сильные положительные корреляции между не-ХС-ЛВН и общим холестерином ($r = 0,93$; $p < 0,001$), а также ХС-ЛПН ($r = 0,72$; $p < 0,001$). Умеренные ассоциации установлены с триглицеридами, АроВ и индексом АроВ/АроА1 ($r = 0,34-0,50$; $p < 0,001$), слабые – с ХС-ЛВН ($r = 0,26$; $p < 0,001$). Общий холестерин достоверно коррелировал с ХС-ЛПН ($r = 0,76$; $p < 0,001$), ХС-ЛВН ($r = 0,46$; $p < 0,001$), триглицеридами ($r = 0,28$; $p < 0,001$) и соотношением АроВ/АроА1 ($r = 0,34$; $p < 0,001$). ХС-ЛПН демонстрировал средние связи с ХС-ЛВН и АроВ, слабые – с ТГ и индексом АроВ/АроА1. ХС-ЛВН умеренно коррелировал с АроА1 ($r = 0,34$; $p < 0,001$), а АроА1 – с индексом АроВ/АроА1 ($r = 0,63$; $p < 0,001$). Наиболее выраженная корреляция наблюдалась между АроВ и АроВ/АроА1 ($r = 0,75$; $p < 0,001$). Несмотря на схожую направленность взаимосвязей в обеих подгруппах, при легком течении COVID-19 отмечалась более высокая сопряженность между ключевыми атерогенными параметрами, тогда как при среднетяжелом -усиливались связи между ТГ, аполипопротеинами и ХС-ЛВН. Липопротеин(а) не продемонстрировал значимых корреляций с другими липидными показателями, что подтверждает его независимую роль как генетически обусловленного атерогенного фактора, в том числе в условиях постковидного периода.

Таблица 3.18 – Коэффициенты корреляции в липидном профиле у больных в зависимости от степени тяжести острого периода COVID-19

Показатели	Не ХС-ЛВН	Подгруппа «легкое течение COVID-19» r (p)							Подгруппа «среднетяжелое течение COVID-19» r (p)							
		общий холестерин	ХС-ЛПН	ХС-ЛВН	ТГ	АpoA1	АpoB	АpoB/ApoA1	Не ХС-ЛВН	общий холестерин	ХС-ЛПН	ХС-ЛВН	ТГ	АpoA1	АpoB	АpoB/ApoA1
Не ХС-ЛВН	—	0,92 ($< 0,001^*$)	0,83 ($< 0,001^*$)	0,19 (0,006*)	0,36 ($< 0,001^*$)	0,03 (0,724)	0,5 ($< 0,001^*$)	0,38 ($< 0,001^*$)	—	—	0,72 ($< 0,001^*$)	0,26 ($< 0,001^*$)	0,34 ($< 0,001^*$)	0,06 (0,439)	0,5 ($< 0,001^*$)	0,36 ($< 0,001^*$)
общий холестерин	—	—	0,81 ($< 0,001^*$)	0,46 ($< 0,001^*$)	0,23 (0,001*)	0,14 (0,105)	0,43 ($< 0,001^*$)	0,26 (0,002*)	—	—	0,76 ($< 0,001^*$)	0,46 ($< 0,001^*$)	0,28 ($< 0,001^*$)	0,09 (0,265)	0,5 ($< 0,001^*$)	0,34 ($< 0,001^*$)
ХС-ЛПН	—	—	—	0,23 (0,001*)	0,27 ($< 0,001^*$)	-0,04 (0,682)	0,42 ($< 0,001^*$)	0,38 ($< 0,001^*$)	—	—	—	0,31 ($< 0,001^*$)	0,23 ($< 0,001^*$)	0,14 (0,088)	0,36 ($< 0,001^*$)	0,2 (0,016*)
ХС-ЛВН	—	—	—	—	0,22 (0,002*)	0,41 ($< 0,001^*$)	0,16 (0,067)	-0,12 (0,177)	—	—	—	—	-0,07 (0,263)	0,34 ($< 0,001^*$)	0,15 (0,057)	-0,08 (0,311)
ТГ	—	—	—	—	—	-0,08 (0,336)	0,17 (0,048*)	0,2 (0,021*)	—	—	—	—	—	0,1 (0,226)	0,25 (0,002*)	0,15 (0,061)
АpoA1	—	—	—	—	—	—	0,21 (0,012*)	0,47 ($< 0,001^*$)	—	—	—	—	—	—	-0,01 (0,886)	0,63 ($< 0,001^*$)
АpoB	—	—	—	—	—	—	—	0,72 ($< 0,001^*$)	—	—	—	—	—	—	—	—
АpoB/ApoA1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Лп(а)	0,07 (0,304)	0,08 (0,245)	0,08 (0,216)	-0,02 (0,713)	0,03 (0,673)	0,08 (0,414)	0,1 (0,314)	0,01 (0,941)	-0,03 (0,598)	-0,05 (0,432)	-0,08 (0,204)	-0,02 (0,700)	-0,03 (0,683)	-0,03 (0,750)	0,01 (0,873)	0 (0,990)

Примечание: * статистически значимый показатель связи; r – коэффициент корреляции Спирмена; ХС-ЛВН – липопротеины высокой плотности, ХС-ЛПН – липопротеины низкой плотности, ТГ – триглицериды, Аpo – аполипопротеин; Лп(а) – липопротеин (а).

Анализ показателей триглицерид-глюкозного индекса (ТГИ) выявил статистически значимые различия между подгруппами пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 (Рисунок 3.4). В подгруппе со среднетяжелым течением COVID-19 медианное значение ТГИ составило 9,17 [8,75; 9,66], значимо превышая соответствующий показатель в подгруппе с легким течением инфекции – 8,88 [8,52; 9,25] ($p < 0,001$).

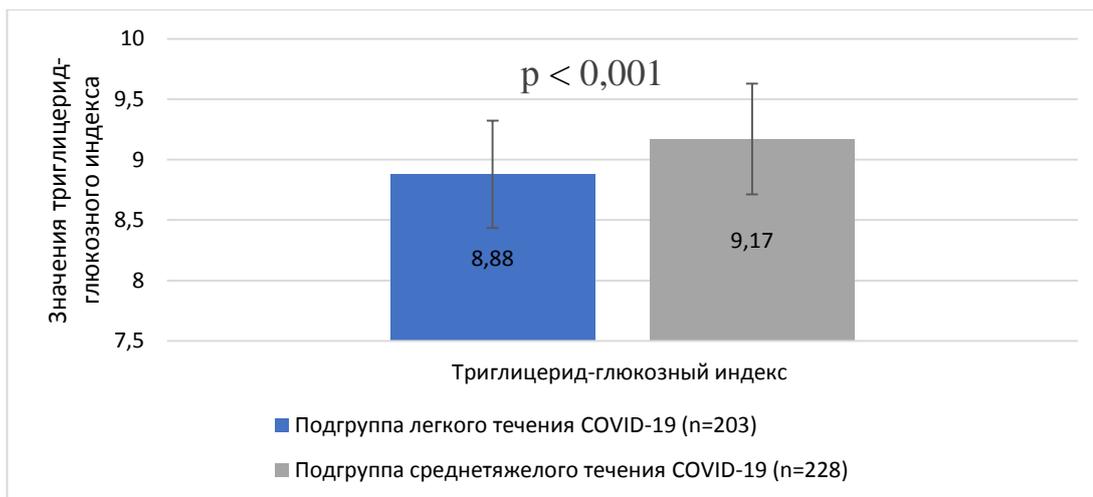


Рисунок 3.4 – Значение триглицерид-глюкозного индекса у больных стабильной ИБС, перенесших COVID-19 различной степени тяжести течения острого периода

Оценка резидуального риска (РР) проводилась посредством анализа показателей 351 больного (160 в подгруппе легкого течения и 191 в подгруппе среднетяжелого течения COVID-19 в анамнезе (Таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Частота резидуального риска у больных стабильной ИБС, перенесших COVID-19 различной степени тяжести течения острого периода

Параметр риска	Резидуальный риск, связанный с дислипидемией			
	подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 160) n (%)	подгруппа среднетяжелого течения COVID- 19 (n = 191) n (%)	ОШ (95 % ДИ)	точный критерий Фишера, p
Резидуальный риск по ХС-ЛПН	153 (95,6 %)	186 (97,4 %)	0,59 (0,19;1,78)	0,242
Резидуальный риск по не-ХС-ЛВН	124 (77,5 %)	164 (85,8 %)	0,58 (0,35;0,95)	0,025*
Резидуальный риск по ТГ	68 (42,5 %)	105 (55,0 %)	0,61 (0,40;0,91)	0,014*
Резидуальный риск, связанный с воспалением				
Параметр риска	легкая степень n = 203	среднетяжелая степень n = 228	—	—
Резидуальный риск по вчСРБ	98 (48,2 %)	169 (74,1 %)	0,33 (0,22;0,49)	< 0,001*
Примечание: * – статистически значимое различие показателей; ХС-ЛПН – липопротеины низкой плотности; не-ХС-ЛВН – не-липопротеины высокой плотности; ТГ – триглицериды; вч СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.				

Подавляющее большинство больных в обеих группах (95,6 % и 97,4 %) сохраняли высокий РР по ХС-ЛПН несмотря на терапию статинами. Частота высокого РР по триглицеридам была значимо выше в группе среднетяжелого течения COVID-19 (55,0 % vs 42,5 %; $p = 0,014$), с абсолютным приростом риска на 12,5 % (ОШ0,61; 95 % ДИ: 0,40; 0,91). Также, РР по показателю не-ХС-ЛВН был значимо выше у больных в подгруппе среднетяжелого течения инфекции – 164 (85,8 %), при 124 (77,5 %) в подгруппе легкого течения COVID-19 ($p = 0,025$).

Особое значение в оценке кардиоваскулярного риска у больных ИБС в

постковидном периоде приобретает определение уровня вЧСРБ, являющимся надежным маркером системного воспаления. Субклиническое воспаление, измеряемое с помощью вЧСРБ может является более сильным предиктором ССЗ по сравнению с уровнем ХС-ЛПН у пациентов, получающих статины [209; 237]. Статистический анализ выявил значимое преобладание высокого воспалительного резидуального риска в подгруппе пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в остром периоде инфекции (68,2 %) по сравнению с группой легкого течения – 53,2 %, ($p < 0,001$).

Системное воспаление, возникающее при инфицировании вирусом SARS-CoV-2, представляет значительный интерес из-за его роли в развитии постковидного синдрома [112; 441]. При оценке провоспалительной активности как показателя высокого сердечно-сосудистого риска у больных стабильной ИБС в подгруппе среднетяжелого течения COVID-19 были выявлены значимо более высокие уровни воспалительных маркеров как в сравнении с подгруппой легкого течения, так и в сравнении с референсными значениями (Таблица 3.20).

Таблица 3.20 – Показатели системного воспаления у больных стабильной ИБС в зависимости от тяжести течения острого периода COVID-19

Показатель	Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 112) Me [Q1; Q3]	Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 130) Me [Q1; Q3]	U-критерий Манна – Уитни, P
МСР-1, пг/мл	188,00 [126,00; 327,50]	308,00 [168,00; 401,00]	< 0,001*
ФНО- α , пг/мл	0,16 [0,00; 0,81]	0,80 [0,16; 1,90]	< 0,001*
Ил-1 β , пг/мл	0,00 [0,00; 1,60]	2,50 [1,30; 5,35]	< 0,001*
Ил-2, пг/мл	0,10 [0,00; 168,00]	0,50 [0,00; 327,00]	0,164
Ил-6, пг/мл	2,50 [1,30; 5,35]	3,00 [1,70; 5,40]	0,257
Ил-8, пг/мл	8,00 [1,00; 12,00]	8,00 [3,00; 12,00]	0,864
Ил-10, пг/мл	2,50 [1,37; 4,13]	2,37 [1,00; 3,90]	0,362
Ил-18, пг/мл	280,00 [210,50; 372,50]	291,00 [218,00; 393,00]	0,612

Продолжение Таблицы 3.20

Показатель	Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 112) Me [Q1; Q3]	Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 130) Me [Q1; Q3]	U-критерий Манна – Уитни, P
С3, мг/дл	173,48 [146,83; 191,24]	175,82 [157,02; 197,58]	0,078
С4, мг/дл	30,91 [25,93; 37,41]	32,18 [26,41; 39,23]	0,212
VEGF, пг/мл	225,00 [12,00; 433,50]	233,00 [29,00; 443,00]	0,263
Примечание: * статистически значимое различие показателей; Me – медиана; Q1, Q3 – 1-й и 3-й квартили распределения соответственно; Ил – интерлейкин; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; ФНО- α – фактор некроза опухоли- α ; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, C -компонент 3 системы комплемента.			

Так, в подгруппе среднетяжелого течения COVID-19 оказались более высокими показатели ФНО- α (0,16 [0,00; 0,81] пг/мл vs 0,80 [0,16; 1,90] пг/мл), $p = 0,001$) и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) (188,00 [126,00; 327,50] пг/мл vs 308,00 [168,00; 401,00] пг/мл), $p = 0,001$. Средний медианный показатель Ил-1 β также был выше в подгруппе среднетяжелого течения инфекции в сравнении с подгруппой больных с легким течением COVID-19 (2,50 [1,30; 5,35] пг/мл vs 0,00 [0,00; 1,60] пг/мл, $p < 0,001$, не превышая при этом референсных значений. Показатели Ил-2, Ил-6, Ил-8, Ил-10, Ил-18, компонентов системы комплемента С3, С4 и VEGF не имели значимых отличий между подгруппами. Система комплемента, являясь компонентом врожденного иммунитета, играет важную роль в регулировании воспалительных процессов. Работами последних лет продемонстрировано, что система комплемента служит ключевым механизмом в развитии тромбо-воспалительных реакций, возникающих при органических повреждениях, связанных с инфекцией COVID-19 [368; 476]. Нам удалось обнаружить превышение референсных уровней показателя компонента системы комплемента С3 со средним медианным значением 173,48 [146,83; 191,24] мг/дл в подгруппе легкого течения и 175,82 [157,02; 197,58] мг/дл в подгруппе среднетяжелого течения инфекции без

значимых различий между группами (см. Таблицу 3.20). В целом полученные результаты позволяют трактовать взаимосвязь среднетяжелого течения инфекции с более высоким уровнем системного воспаления вследствие повреждения тканей и эндотелия, обусловленных инфекцией.

Таблица 3.21 – Корреляционные связи между содержанием различных цитокинов и компонентами С3, С4 системы комплимента у больных ИБС в постковидном периоде

r (p)	Подгруппа «легкого течения COVID-19»		Подгруппа «среднетяжелого течения COVID-19»	
	С3	С4	С3	С4
Ил-6	0,26 (0,006*)	0,29 (0,002*)	0,33 (< 0,001*)	0,36 (< 0,001*)
Ил-18	0,16 (0,101)	0,03 (0,727)	0,16 (0,079)	0,2 (0,029*)
Ил-1 β	0,27 (0,005*)	0,23 (0,013*)	0,09 (0,311)	0,1 (0,266)
VEGF	0,12 (0,211)	0,1 (0,319)	0,23 (0,015*)	0,02 (0,862)
Ил-8	0,23 (0,016*)	0,13 (0,177)	0,03 (0,755)	0,02 (0,865)

Примечание: * статистически значимый показатель связи; r – коэффициент корреляции Спирмена; Ил – интерлейкин; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; С3, С4 – компоненты системы комплимента.

Проведенный корреляционный анализ обнаружил, что в группе больных ИБС легкого течения COVID-19 в остром периоде Ил-6 положительно коррелировал с С3 ($r = 0,26$, $p = 0,006$) и С4 компонентами комплемента ($r = 0,29$, $p = 0,002$), теснота связи по шкале Чеддока слабая; Ил-1 β также положительно коррелировал с С3 ($r = 0,27$, $p = 0,005$) и с С4 компонентами ($r = 0,23$, $p = 0,130$), теснота связи слабая. Ил-8 значимо положительно коррелировал с С3 ($r = 0,23$, $p = 0,016$), теснота связи слабая. Между остальными показателями значимой корреляции не выявлено. В группе больных ИБС среднетяжелого течения в остром периоде значимо Ил-6 положительно коррелирует с С3 ($r = 0,33$, $p < 0,001$) и С4 ($r = 0,36$, $p < 0,001$) теснота связи заметная (средняя); положительно коррелирует VEGF с С3 ($r = 0,23$, $p = 0,015$), теснота связи слабая. Ил-18 значимо

положительно коррелирует с С4 ($r = 0,20$, $p = 0,029$), теснота связи слабая. Между остальными показателями значимой корреляции не выявлено. Сравнительный анализ корреляционных связей между уровнями провоспалительных цитокинов (в частности Ил-6, Ил-1 β) и компонентами системы комплемента (С3, С4) у пациентов с различной тяжестью перенесенной COVID-19 выявил, что при среднетяжелом течении инфекции отмечается более выраженная иммунная активация, что подтверждает системный характер воспалительного процесса в постковидном периоде и подчеркивает потенциальную диагностическую и прогностическую значимость указанных маркеров как предикторов сосудистых осложнений и прогрессирования ИБС (Таблица 3.21).

Подавляющее большинство больных в обеих группах получали по крайней мере один антигипертензивный препарат. Несмотря на это, при сравнительном анализе резидуального сердечно-сосудистого риска, ассоциированного с повышенным САД, было установлено, что его частота в группе пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 была значимо выше (68,2 %) по сравнению с группой лиц, перенесших инфекцию в легкой форме (53,2 %; $p < 0,001$); Таблица 3.22.

Таблица 3.22 – Частота резидуального риска связанного с повышенным АД у больных стабильной ИБС, перенесших COVID-19 различной степени тяжести течения острого периода

Параметр риска	Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 197)	Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 227)	ОШ (95 % ДИ)	Точный критерий Фишера, p
Резидуальный риск по САД	105 (53,2 %)	155 (68,2 %)	1,89 (1,31–2,72)	< 0,001*
Примечание. * статистически значимое различие САД – систолическое артериальное давление.				

Анализ основных эхокардиографических параметров (Таблица 3.23)

обнаружил у пациентов с ИБС, перенесших COVID-19 среднетяжелой степени тяжести, более низкие показатели глобальной систолической функции лж по сравнению с пациентами, перенесшими инфекцию в легкой форме. Медианные значения ФВ ЛЖ в группе среднетяжелого течения COVID-19 составили 59,5 % [55,0; 63,0], в то время как в группе легкого течения – 63,0 % [60,0; 66,0] ($p < 0,001$). Кроме того, у пациентов со среднетяжелым течением инфекции чаще выявлялась диастолическая дисфункция ЛЖ – в 94,7 % случаев по сравнению с 88,2 % в группе легкого течения COVID-19 ($p = 0,015$).

Таблица 3.23 – Показатели ЭХОКГ у больных стабильной ишемической болезни сердца в зависимости от тяжести течения острого периода COVID-19

Показатель	Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 203) Me [Q1; Q3]	Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 228) Me [Q1; Q3]	U-критерий Манна – Уитни, P
Диаметр аорты, см	3,30 [3,10; 3,50]	3,30 [3,10; 3,50]	0,880
Индекс объема левого предсердия (LAVI), мл/м ²	33,9 [31,4; 35,6]	34,2 [32,7; 37,1]	0,483
КДР ЛЖ, см	4,80 [4,50; 5,00]	4,80 [4,50; 5,10]	0,092
КСР ЛЖ, см	3,10 [3,00; 3,40]	3,20 [3,00; 3,50]	0,190
КДО ЛЖ, мл	110,0 [95,0; 115,0]	110,0 [95,0; 115,0]	0,369
КСО ЛЖ, мл	47,0 [37,0; 55,0]	49,0 [39,0; 55,0]	0,745
ФВ ЛЖ по Simpson, %	63,00 [60,00; 66,00]	59,50 [55,00; 63,00]	< 0,001*
ЗСЛЖ, см	1,10 [1,00; 1,20]	1,20 [1,10; 1,20]	0,073
МЖП, см	1,20 [1,10; 1,30]	1,20 [1,14; 1,30]	0,042*
ИММЛЖ, г/м ² мужчины	127,5 [106,0; 149,3]	131,8 [114,8; 151,0]	0,172
ИММЛЖ, г/м ² женщины	118,6 [100,7; 146,3]	120,6 [106,8; 139,6]	0,346
СДЛА, мм рт ст	25,00 [23,00; 27,00]	25,00 [23,00; 29,00]	0,452

Продолжение Таблицы 3.23

Показатель	n (%) [95 % ДИ]	n (%) [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, p
Диастолическая дисфункция ЛЖ	179 (88,2 %) [83,0 %; 91,9 %]	216 (94,7 %) [91,0 %; 97,0 %]	0,015*
Нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ	57 (28,1 %) [22,3 %; 34,62 %]	73 (32,0 %) [26,3 %; 38,3 %]	0,401
Примечание: * статистически значимое различие показателей; Me – медиана; Q1, Q3 – 1-й и 3-й квартили распределения соответственно; ЛЖ – левый желудочек; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер; КСР ЛЖ – конечный систолический размер; КСО ЛЖ – конечный систолический объем; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем; ФВ – фракция выброса; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; LAVI – индекс объема левого предсердия; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.			

Сцинтиграфия миокарда проводилась 88 (43,3 %) пациентам подгруппы легкого течения инфекции и 157 (68,8 %) пациентам подгруппы среднетяжелого течения острого периода COVID-19 (Таблица 3.24). Средние (10–20 %) и большие (> 20 %) дефекты перфузии реже выявлялись у больных подгруппы легкого течения COVID-19 (n = 51, 58,0 %) в сравнении с 95 (60,5 %) больными подгруппы среднетяжелого течения (p < 0,001), то же касается и малых дефектов перфузии (p < 0,012).

Таблица 3.24 – Показатели сцинтиграфии миокарда у больных стабильной ИБС в зависимости от тяжести течения острого периода COVID-19

Результат сцинтиграфии	Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 88)		Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 157)		ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, р
	n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]		
Малые дефекты перфузии ЛЖ	37	42,0 % [31,7; 52,8]	62	39,5 % [31,8; 47,7]	1,11 [0,65; 1,90]	0,012*
Средние и большие дефекты перфузии ЛЖ	51	58,0 % [47,2; 68,3]	95	60,5 % [52,3; 68,2]	0,90 [0,53; 1,55]	0,016*

Примечание: * статистически значимое различие показателей; ЛЖ – левый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Проба с физической нагрузкой (тредмил-тест) была проведена 82 (40,39 %) больным подгруппы легкого течения и 109 (47,8 %) больным подгруппы среднетяжелого течения острого периода COVID-19 (Таблица 3.25).

Таблица 3.25 – Данные тредмил-теста у больных стабильной ишемической болезнью сердца, в зависимости от степени тяжести течения острого периода COVID-19

Результат теста	Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 82)		Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 109)		Точный критерий Фишера, р
	n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]	
Тредмил-тест					
Положительная проба	65	79,3 % [69,0; 87,2]	88	80,7 % [72,0; 87,5]	0,160
Отрицательная проба	10	12,2 % [6,0; 21,2]	7	6,4 % [2,6; 12,7]	0,335
Сомнительная проба	7	8,5 % [3,5; 16,7]	14	12,8 % [7,2; 20,6]	0,002*
Толерантности к физической нагрузке					
Высокая	3	3,7 % [0,8; 10,4]	0	0,0 % [0,0; 3,3]	0,104
Средняя	35	42,7 % [31,7; 54,1]	28	25,7 % [18,0; 34,8]	0,172
Низкая	44	53,7 % [42,3; 64,8]	81	74,3 % [65,2; 81,9]	0,001*

Примечание: * статистически значимое различие показателей; ТФН – толерантность к физической нагрузке; ДИ – доверительный интервал.

С наличием статистической значимости только в отношении преобладания частоты сомнительной пробы в подгруппе среднетяжелого течения (14 – 12,8 % vs 7 (8,5 %), $p = 0,002$. У большей доли больных обеих подгрупп была выявлена низкая толерантность к физической нагрузке (53,7 % и 74,3 % соответственно) с более высокой частотой в подгруппе среднетяжелого течения острого периода COVID-19 ($p = 0,001$).

Изолированное поражение коронарных артерий наблюдалось редко как в 1-й (18 – 8,8 % случаев), так и в подгруппе среднетяжелого течения (6 – 2,6 % случаев, $p < 0,001$, Как правило, был диагностирован МФА с вовлечением двух артериальных бассейнов, реже – трех, без статистически значимых различий (Рисунок 3.5).

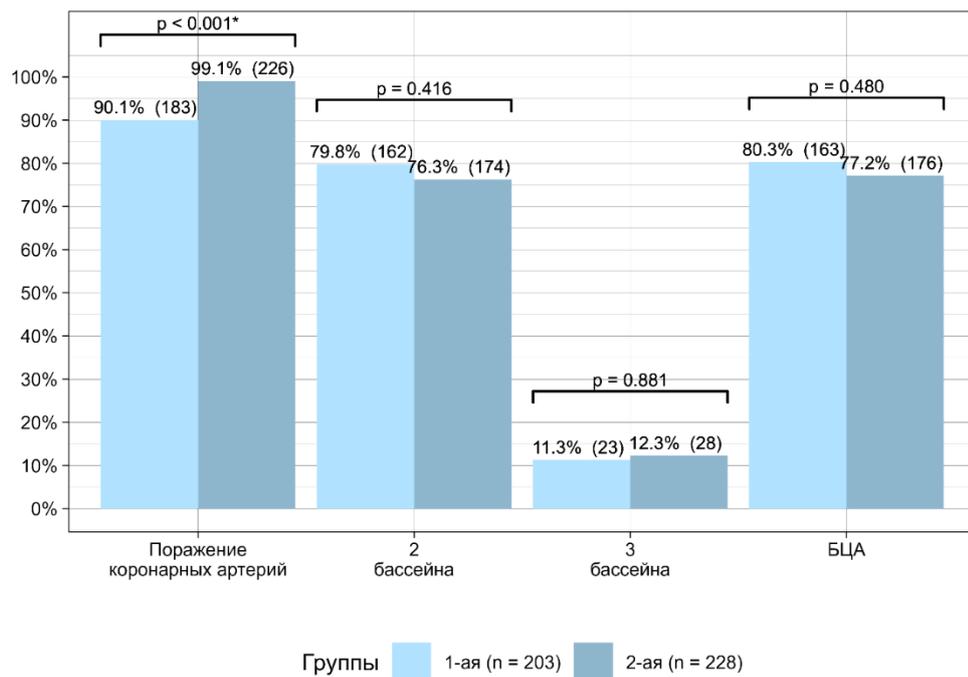


Рисунок 3.5 – Количество пораженных сосудистых бассейнов у пациентов стабильной ИБС в зависимости от степени тяжести течения острого периода COVID-19

Для определения предикторов риска наличия мультифокального атеросклероза использован метод логистической регрессии для однофакторных и

многофакторной моделей (Таблица 3.26). В рамках данного анализа МФА определялся при наличии верифицированного поражения трех артериальных бассейнов (коронарного, брахиоцефального и одного из периферических сосудистых бассейнов – почечного или нижних конечностей). При этом обследование почечного и/или периферического сосудистого бассейна проводилось только у пациентов с соответствующей клинической симптоматикой. Выбор данной модели обусловлен стремлением выявить наиболее значимые клиничко-лабораторные, ангиографические и метаболические предикторы генерализованного атеросклеротического поражения, которое ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, высокой вероятностью повторных ишемических событий и необходимостью интенсификации терапии [52]. Такой подход позволяет выявить факторы, ассоциированные с тяжелым МФА, отражающим высокую степень системного сосудистого ремоделирования, особенно значимого в контексте постковидного воспалительного и эндотелиального дисбаланса.

Таблица 3.26 – Значения ковариат в моделях логистической регрессии, влияющих на риск развития мультифокального атеросклероза у больных стабильной ИБС, перенесших COVID-19 (n = 48)

Ковариаты	Однофакторные модели		Многофакторная модель		
	ОШ [95 % ДИ]	P	ОШ [95 % ДИ]	ФИД	P
Возраст старше 61,5 лет	2,13 [1,17; 4,03]	0,016*	2,31 [1,07; 5,16]	1,13	0,035*
ИМТ > 28,73 кг/м ²	1,82 [1,01; 3,3]	0,045*	2,87 [1,31; 6,5]	1,22	0,010*
Нарушение перфузии миокарда >10 баллов (сцинтиграфия)	2,95 [1,61; 5,38]	< 0,001*	5,04 [2,23; 11,88]	1,22	< 0,001*
Гемодинамически значимое поражение > двух КА	3,36 [1,85; 6,22]	< 0,001*	5,65 [2,44; 13,99]	1,26	< 0,001*
NT-proBNP > 544 пг/мл	3,08 [1,47; 6,18]	0,002*	3,95 [1,48; 10,53]	1,08	0,006*
sST2 > 29,49 нг/мл	2,36 [0,99; 6,57]	0,070	—	—	—

Продолжение Таблицы 3.26

Ковариаты	Однофакторные модели		Многофакторная модель		
	ОШ [95 % ДИ]	Р	ОШ [95 % ДИ]	ФИД	Р
Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий	7,94 [2,4; 49,15]	0,005*	15,84 [3,35; 134,27]	1,19	0,003*
Длительность стенокардии напряжения >8,5 лет	2,26 [1,18; 4,17]	0,011*	—	—	—
ПИКС	2,15 [1,33; 3,46]	0,002*	—	—	—
Диаметр аорты > 3,28 см	2,73 [1,4; 5,74]	0,005*	2,64 [1,14; 6,57]	1,09	0,029*
Дискинезия ЛЖ	1,91 [1,04; 3,46]	0,034*	—	—	—
Мочевая кислота > 321,75 мкмоль/л	2,58 [1,36; 5,17]	0,005*	3,46 [1,46; 8,79]	1,22	0,006*
Ил-6 > 2,75 пг/мл	2,37 [1,1; 5,43]	0,033*	—	—	—
Компонент С3 мг/дл < 145,71 мг/дл	3,16 [1,39; 7]	0,005*	—	—	—
ТГИ > 8,56	2,33 [1,22; 4,34]	0,008*	5,3 [2,17; 13,28]	1,27	< 0,001*

Окончание Таблицы 3.26

Ковариаты	Однофакторные модели		Многофакторная модель		
	ОШ [95 % ДИ]	Р	ОШ [95 % ДИ]	ФИД	Р
ХС-ЛВН < 1,27 ммоль/л	1,89 [1,04; 3,54]	0,040*	Характеристики качества многофакторной регрессионной модели: $\chi^2 = 120,05, p < 0,001$; псевдо R^2 (McFadden) = 0,39, псевдо R^2 (Cox and Snell) = 0,26, псевдо R^2 (Nagelkerke) = 0,48; диагностическая точность – 86,1 %		
Миоглобин > 24 мкг/л	2,38 [1,13; 5,16]	0,024*			
MMSE < 23,5 баллов	1,81 [1,01; 3,3]	0,048*			
Цистатин С > 1,63 мг/л	1,79 [0,83; 3,78]	0,130			

Примечание: в таблицу внесены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе ($p < 0,3$); ОШ – отношение шансов (к развитию мультифокального атеросклероза), ФИД – фактор инфляции дисперсии; ИМТ – индекс массы тела; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИМ – инфаркт миокарда; КА – коронарные артерии; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; С3 – компонент системы комплемента; индекс ТГ – триглицерид-глюкозный индекс; HbA1c – гликированный гемоглобин; NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид; MMSE – шкала Mini-Mental State Examination; sST2 – растворимая форма рецептора интерлейкина-1 семейства ST2; ХС-ЛВН – липопротеины высокой плотности.

По результатам однофакторного анализа статистически значимыми предикторами МФА у больных ИБС в постковидном периоде выступили возраст старше 61,5 года, ИМТ > 28,73 кг/м², суммарная оценка нарушения миокардиальной перфузии > 10 баллов по данным стресс-сцинтиграфии миокарда, гемодинамически значимое поражение более двух коронарных артерий, уровень NT-proBNP > 544 пг/мл, атеросклеротическое поражение БЦА, диаметр восходящего отдела аорты > 3,28 см, ПИКС, анамнез стенокардии > 8,5 года, уровень мочевой кислоты > 321,75 мкмоль/л, Ил-6 > 2,75 пг/мл, снижение уровня компонента С3 системы комплемента < 145,71 мг/дл, увеличение значения

триглицерид-глюкозного индекса, концентрация ХС-ЛВН $< 1,27$ ммоль/л, миоглобин > 24 мкг/л, снижение когнитивной функции (MMSE $< 23,5$ балла). Маркер фиброза и воспаления sST2 демонстрировал тенденцию к ассоциации с МФА ($p = 0,070$).

Многофакторный анализ также подтвердил независимое прогностическое значение ряда параметров. Нарушение перфузии миокарда более 10 баллов ассоциировалось с повышением вероятности МФА в 5,04 раза, гемодинамически значимое поражение более 2 коронарных артерий – в 5,65 раза, NT-proBNP > 544 пг/мл – в 3,95 раза, мочевиная кислота $> 321,75$ мкмоль/л – в 3,46 раза, атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий – в 15,84 раза. Также в модели сохраняли значимость возраст $> 61,5$ года (увеличение риска в 2,31 раза), ИМТ $> 28,73$ кг/м² (в 2,87 раза), индекс Т/Г $> 8,56$ (в 5,3 раза) и диаметр аорты $> 3,28$ см (в 2,64 раза). Таким образом, мультифокальный атеросклероз у пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде формируется на фоне сочетанного воздействия традиционных факторов риска, признаков тяжелого коронарного поражения и системного воспаления. Совокупность выявленных предикторов позволяет говорить о наилучшем прогностическом результате согласно информационному критерию Акаике (AIC). Комплексная метрика AUC (89,4 %) демонстрирует высокое прогностическое качество классификации модели.

Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены наилучшие по индексу Юдена (сумме) показатели чувствительности – 86,6 % и специфичности – 89,4 % (Рисунок 3.6) для порогового значения вероятности мультифокального атеросклероза, равного 19,1 %.

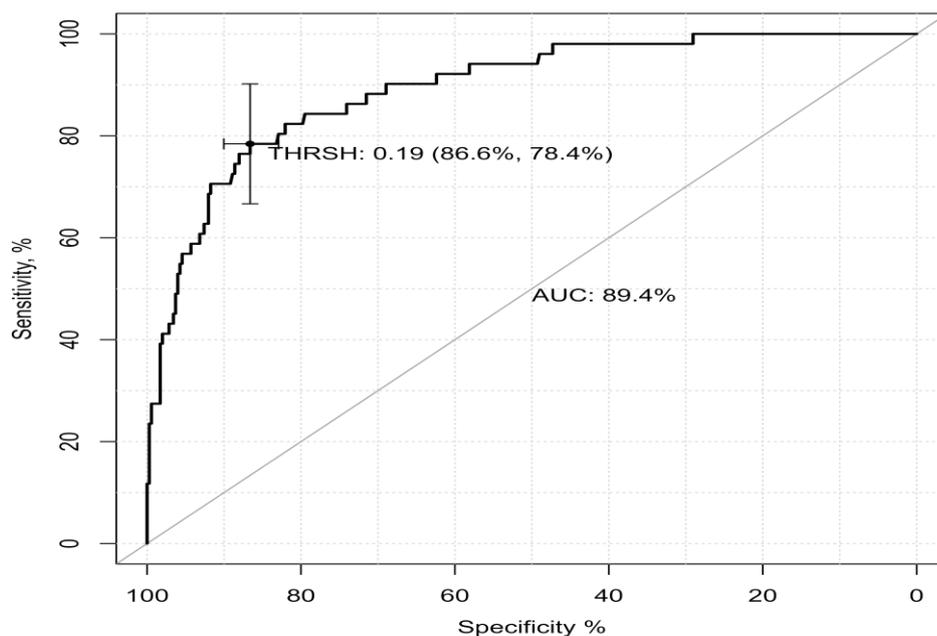


Рисунок 3.6 – ROC-кривая для многофакторной модели вероятности мультифокального атеросклероза

Для исследования прогностических свойств многофакторной модели наличия МФА у больных стабильной ИБС в постковидном периоде составлена таблица соответствия (Таблица 3.27) и рассчитаны прогностические метрики (Таблица 3.28). Суммарное количество больных в многофакторной модели – 402, что на 21 меньше, чем в общей выборке из-за пропущенных данных в ковариатах.

Таблица 3.27 – Таблица соответствия (сопряженности) многофакторной модели МФА (абс. число случаев)

Прогноз МФА	Мультифокальный атеросклероз		Всего
	«+»	«-»	
«+»	39	47	86
«-»	9	307	316
Всего	48	351	402

Полученный уровень значимости теста Hosmer-Lemeshow ($p = 0,19$) свидетельствует о согласованности прогностических частот откалиброванной

модели с фактическими частотами мультифокального атеросклероза.

Таблица 3.28 – Прогностические метрики многофакторной модели МФА

Характеристика	Значение [95 %ДИ]
Частота случаев метода	21,6 % [17,7 %; 26 %]
Фактическая частота случаев	12,7 % [9,6 %; 16,3 %]
Чувствительность	78,4 % [64,7 %; 88,7 %]
Специфичность	86,6 % [82,6 %; 90,0 %]
Положительная прогностическая ценность	46 % [35,2 %; 57 %]
Отрицательное прогностическое значение	96,5 % [93,8 %; 98,2 %]
Положительное отношение правдоподобия	8,5 [5,8; 12,4]
Отрицательное отношение правдоподобия	0,3 [0,2; 0,5]
Диагностическая точность	86,1 % [85,6 %; 91,9 %]
Диагностическое отношение шансов	28,3 [13,8; 58,1]

Ангиографическое исследование обнаружило более выраженные изменения коронарного русла в подгруппе среднетяжелого течения инфекции (Таблица 3.29).

Таблица 3.29 – Данные коронарной ангиографии у больных стабильной ишемической болезнью сердца в зависимости от степени тяжести течения острого периода COVID-19

Показатель	Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 203)			Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 228)			ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, p
	n	%	[95 % ДИ]	n	%	[95 % ДИ]		
Тип кровотока левый	27	13,3	[9 %; 19 %]	26	11,4	[7,9 %; 16,2]	1 [0,5; 1,9]	0,560
Тип кровотока правый	107	52,7	[45,9 %; 59,5 %]	102	44,7	[38,4 %; 51,2 %]	0,7 [0,5; 1,1]	0,102
Тип кровотока сбалансированный	69	33,9	[27,8 %; 40,7 %]	100	43,8	[37,6 %; 50,3 %]	1,5 [1; 2,3]	0,038*

Окончание Таблицы 3.29

Показатель	Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 203)			Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 228)			ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, p
	n	%	[95 % ДИ]	n	%	[95 % ДИ]		
Неизмененные коронарные артерии	20	9,8	[6,5 %; 14,7 %]	2	0,9	[0,2 %; 3,1 %]	0,1 [0; 0,3]	< 0,001*
Поражение гемодинамически незначимое (< 50 % стеноза)	16	7,9	[4,9 %; 12,4 %]	12	5,3	[3,0 %; 9,0 %]	0,6 [0,3; 1,5]	0,329
Пограничное поражение коронарных артерий (50–70 % стеноза)	29	14,3	[10,1 %; 19,8 %]	17	7,5	[4,7 %; 11,7 %]	2,1 [1,1; 4,0]	0,033*
Поражение гемодинамически значимое (\geq 70 % стеноза)	138	68,0	[61,3 %; 74,0 %]	197	86,4	[81,3 %; 90,3 %]	3 [1,8; 5,0]	< 0,001*

Примечание: * статистически значимое различие показателей; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Сравнительная оценка распределения типов коронарного кровотока у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 выявила значимое увеличение частоты сбалансированного типа кровоснабжения в подгруппе среднетяжелого течения (43,8 % vs 33,9 % в группе легкого течения, $p = 0,038$). При этом частота левого (13,3 % vs 11,4 %, $p = 0,102$) и правого (52,7 % vs 44,7 %, $p = 0,560$) типов коронарного кровотока не различалась между группами. Полученные данные позволяют предположить, что перенесенная среднетяжелая форма COVID-19 может сопровождаться компенсаторной перестройкой коронарного кровообращения с увеличением доли сбалансированного типа

кровообращения, что, вероятно, отражает адаптационные механизмы миокарда в ответ на перенесенную гипоксию и системный воспалительный ответ.

Гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий имели 138 (68,0 %) больных подгруппы легкого течения острого периода COVID-19 и у 197 (86,4 %) больных подгруппы среднетяжелого течения COVID-19, $p < 0,001$. Неизмененные коронарные сосуды чаще регистрировались у перенесших легкое течение инфекции ($n = 20$, 9,8 %) в сравнении с подгруппой среднетяжелого течения COVID-19 ($n = 2$, 0,9 %), $p < 0,001$. У больных подгруппы среднетяжелого течения COVID-19 по сравнению с пациентами подгруппы легкого течения COVID-19 значимо чаще выявлялось многососудистое поражение (3 и более коронарных артерий) ($n = 105$, 53,3 % vs $n = 59$, 42,8 %; ОШ 0,65 [0,43; 0,99]; $p = 0,045$). В то же время однососудистое поражение чаще встречалось у больных, перенесших легкое течение COVID-19 ($n = 42$, 30,4 % vs $n = 38$, 27,5 %; ОШ 1,82 [1,09; 3,03]; $p = 0,025$). Частота двухсосудистого поражения была сопоставимой между подгруппами (26,8 % против 39,1 %; ОШ 0,97 [0,59; 1,58]; $p = 0,999$),

Рисунок 3.7.

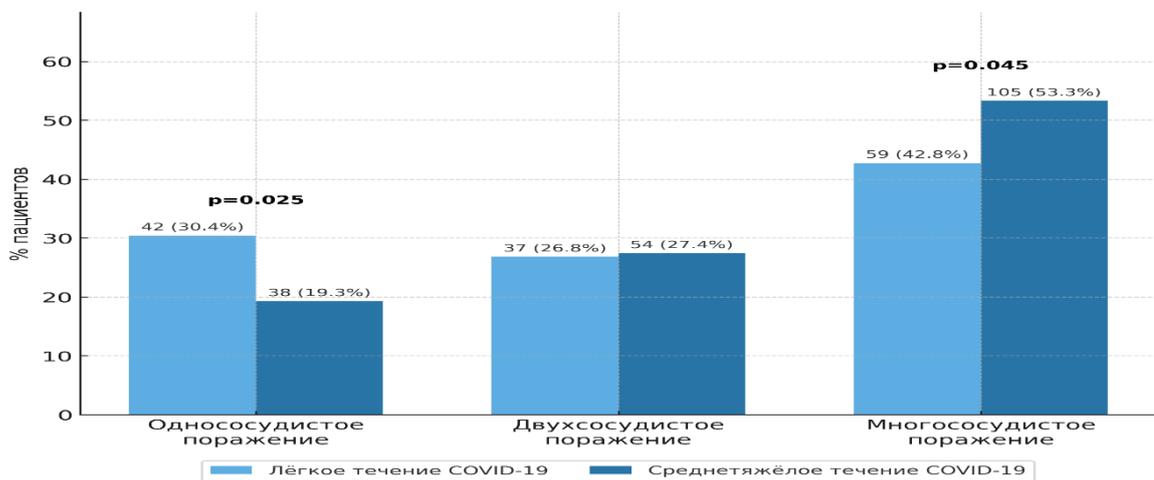


Рисунок 3.7 – Количество гемодинамически значимых пораженных коронарных артерий по данным коронароангиографии у больных стабильной ишемической болезнью сердца, в зависимости от степени тяжести течения острого периода COVID-19

У всех пациентов с ангиографически интактным коронарным руслом наличие ИБС было подтверждено клиническими данными, а также результатами функциональных нагрузочных тестов (тредмил-тест и/или стресс-сцинтиграфии миокарда), что исключает вероятность гипердиагностики и указывает на клинически значимую форму ИБС вне макрососудистого поражения.

При построении однофакторных моделей логистической регрессии выявлены отдельные значимые предикторы увеличения шансов наличия неизменных артерий в группе больных стабильной ИБС в постковидном периоде. Однако при внесении этих ковариат в многофакторную модель их значимость уменьшалась (Таблица 3.30).

Таблица 3.30 – Значения ковариат в моделях логистической регрессии, влияющих на неизменные артерии у больных стабильной ИБС, перенесших COVID-19

Ковариаты	Однофакторные модели		Многофакторная модель		
	ОШ [95 % ДИ]	P	ОШ [95 % ДИ]	ФИД	P
Мочевая кислота < 320,2 мкмоль/л	9,18 [3,07; 39,5]	< 0,001*	11,88 [1,71; 174,91]	1,82	0,030*
NT-proBNP, < 120,91 пг/мл	3,22 [1,35; 8,23]	0,010*	6,98 [1,32; 57,39]	1,48	0,037*
Возраст < 55,5 года	3,86 [1,62; 9,41]	0,002*	16,6 [3,28; 131,67]	1,79	0,002*
вчСРБ < 6,86 мг/л	2,73 [1,06; 8,42]	0,053	10,38 [1,32; 137,54]	2,11	0,044*
КФК < 95,76 Ед/л	4,66 [1,7; 16,33]	0,006*	20,85 [3,48; 202,03]	1,92	0,003*
Давность ИБС < 1,5 года	3,93 [1,63; 9,48]	0,002*	Характеристики качества многофакторной регрессионной модели: $\chi^2 = 96,15, p < 0,001$; псевдо R2 (McFadden) = 0,66, псевдо R2 (Cox and Snell) = 0,22, псевдо R2 (Nagelkerke) = 0,70; диагностическая точность – 95,4 %		
ЧСС покоя < 54,5 уд/мин	4,42 [1,5; 11,59]	0,004*			
Офисное САД < 140,5 мм рт. ст.	4,35 [1,59; 15,25]	0,009*			
Отсутствие атеросклероза брахиоцефальных артерий	3,32 [1,36; 7,97]	0,007*			
КСР ЛЖ < 3,05 мм	2,55 [1,07; 6,31]	0,036*			
ИММЛЖ < 111,27 г/м ²	7,16 [2,87; 20,38]	< 0,001*			
ФВ ЛЖ > 62,5 %	5,75 [2,22; 17,77]	0,001*			
СДЛА < 26,5 мм рт. ст.	6,17 [1,77; 38,96]	0,015*			
Вес < 72,5 кг	3,48 [1,42; 8,36]	0,005*			

Продолжение Таблицы 3.30

Ковариаты	Однофакторные модели		Многофакторная модель		
	ОШ [95 % ДИ]	P	ОШ [95 % ДИ]	ФИД	P
Ил-10 > 6,94 пг/мл	6,26 [1,55; 22,16]	0,006*			
АроА1 > 198,14 мг/дл	18,83 [3,32;98,89]	< 0,001*			
D -димер < 210,1 нг/мл	15,08 [2,86; 278,01]	0,010*			
Лп(а) < 211,4 мкг/мл	5,41 [1,57; 24,91]	0,013*			
МСР-1 менее 131 пг/мл	4 [1,2; 13,35]	0,021*			
СКФ > 61,5 мл/мин	4,2 [1,4; 18,06]	0,023*			
Миоглобин < 19,15 мкг/л	4,67 [1,35; 21,45]	0,024*			
ЛДГ < 124,7 Ед/л	4,1 [1,03; 14,04]	0,029*			
Ил-6 > 7,65 пг/мл	3,61 [1,02; 11,91]	0,036*			
ХС-ЛВН ммоль/л	2,43 [0,98; 5,5]	0,039*			
MMSE > 24,5 баллов	2,51 [1,05; 6,41]	0,043*			
Компонент С4 < 24,38 мг/дл	3,39 [0,96; 11,17]	0,046*			
Компонент С3 < 156,32 мг/дл	3,71 [1,14; 12,94]	0,030*			
<i>GNB3 825 C/T</i>	3,48 [1,06; 13,34]	0,047*			
<i>AGTR1 1166 A/C</i>	5,14 [1,06; 19,6]	0,023*			

Примечание: в таблицу внесены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе; * – $p < 0,05$; ФИД – фактор инфляции дисперсии; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФВ – фракция выброса; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; КФК – креатинфосфокиназа; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; NT-проBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; АроА1 – аполипопротеин А1; Лп(а) – липопротеин(а); MMSE – шкала Mini-Mental State Examination; С3 и С4 – компоненты системы комплемента; МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; AGTR1, GNB3 – генетические маркеры.

Построение многофакторной модели логистической регрессии позволило выявить ряд независимых факторов, ассоциированных с наличием неизмененного коронарного русла у пациентов со стабильной ИБС, перенесших COVID-19. Установлено, что более высокая вероятность отсутствия ангиографически поражения коронарных артерий наблюдается у пациентов с уровнем мочевины $< 320,2$ мкмоль/л ($p = 0,030$), в возрасте $< 55,5$ года ($p = 0,002$), общей КФК $< 95,76$ Ед/л ($p = 0,003$), NT-proBNP $< 120,91$ пг/мл ($p = 0,037$), вчСРБ $< 6,86$ мг/л ($p = 0,044$). Дополнительно по результатам однофакторного анализа были выявлены предикторы, статистически значимо ассоциированные с сохранением интактного коронарного русла. К числу таковых отнесены КДР ЛЖ $< 4,25$ см ($p < 0,001$), КСР ЛЖ $< 3,05$ см ($p = 0,036$), ИММЛЖ $< 111,27$ г/м² ($p < 0,001$), ФУ ЛЖ $> 34,5$ % ($p = 0,005$), ФВ ЛЖ $> 62,5$ % ($p = 0,001$). Среди лабораторных показателей статистически значимую ассоциацию с отсутствием поражения коронарных артерий продемонстрировали ApoA1 $> 198,14$ мг/дл ($p < 0,001$), D-димер $< 210,1$ нг/мл ($p = 0,010$), миоглобин $< 19,15$ мкг/л ($p = 0,024$), Лп(а) $< 211,4$ мкг/мл ($p = 0,013$), мочевины $< 5,61$ ммоль/л ($p = 0,005$), ЛДГ $< 124,7$ Ед/л ($p = 0,029$), МСР-1 < 131 пг/мл ($p = 0,021$), С3 компонент системы комплемента $< 156,32$ мг/дл ($p = 0,030$), С4 $< 24,38$ мг/дл ($p = 0,046$), Ил-10 $> 6,94$ пг/мл ($p = 0,006$) и Ил-6 $> 7,65$ пг/мл ($p = 0,036$), уровень ХС-ЛВН (ОШ 2,43; $p = 0,039$), а также СКФ $> 61,5$ мл/мин ($p = 0,023$). К числу значимых клинических характеристик отнесены стаж ИБС $< 1,5$ года ($p = 0,002$), длительность АГ $< 10,5$ года ($p = 0,005$), масса тела $< 72,5$ кг ($p = 0,005$), ЧСС в покое $< 54,5$ уд./мин ($p = 0,004$), офисное САД $< 140,5$ мм рт. ст. ($p = 0,009$), СДЛА $< 26,5$ мм рт. ст. ($p = 0,015$), а также оценка когнитивной функции по шкале MMSE $> 24,5$ балла ($p = 0,043$). Кроме того, была выявлена ассоциация между отсутствием атеросклеротических изменений в брахиоцефальных артериях и интактным коронарным руслом ($p = 0,007$). Генетическая предрасположенность также играла значимую роль: носительство ВНП гена *AGTR1 1166 A/C* (ОШ 5,14; $p = 0,023$) и *GNB3 825 C/T* (ОШ 3,48; $p = 0,047$) повышало вероятность сохранности коронарных артерий.

Совокупность этих предикторов позволяет говорить о наилучшем прогностическом результате согласно информационному критерию Акаике (AIC). Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены наилучшие по индексу Юдена (сумме) показатели чувствительности – 88,9 % и специфичности – 95,7 % (Рисунок 3.8) для порогового значения вероятности сохранения неизменных артерий равного 16 %.

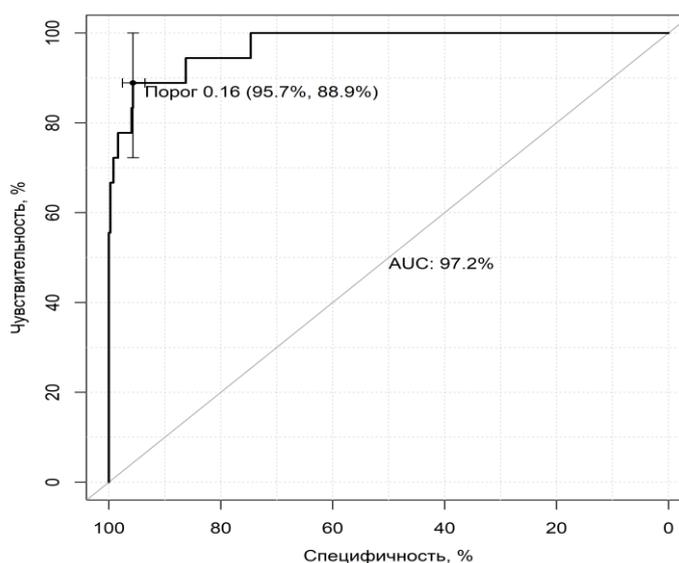


Рисунок 3.8 – ROC-кривая для многофакторной модели вероятности наличия неизменных артерий

Для исследования прогностических свойств многофакторной модели наличия неизменных коронарных артерий у больных стабильной ИБС в постковидном периоде составлена таблица соответствия (Таблица 3.31) и рассчитаны прогностические метрики (Таблица 3.32).

Таблица 3.31 – Таблица соответствия (сопряженности) многофакторной модели неизменных коронарных артерий (абс. число случаев 389)

Прогноз наличия неизменных коронарных артерий	Неизменные коронарные артерии		Всего
	«+»	«-»	
«+»	16	16	32
«-»	2	355	357
Всего	18	371	389

Суммарное количество больных в многофакторной модели – 389. Полученный уровень значимости теста Hosmer – Lemeshow ($p = 0,96$) свидетельствует о согласованности прогностических частот откалиброванной модели с фактическими частотами неизменных коронарных артерий у больных стабильной ИБС в постковидном периоде (Таблица 3.32).

Таблица 3.32 – Прогностические метрики многофакторной модели для наличия неизменных коронарных артерий

Характеристика	Значение [95 % ДИ]
Частота случаев метода	8,2 % [5,7 %; 11,4 %]
Фактическая частота случаев	4,6 % [2,8 %; 7,2 %]
Чувствительность	88,9 % [65,3 %; 98,6 %]
Специфичность	95,7 % [93,1 %; 97,5 %]
Положительная прогностическая ценность	50,0 % [31,9 %; 68,1 %]
Отрицательное прогностическое значение	99,4 % [98 %; 99,9 %]
Положительное отношение правдоподобия	20,6 [12,4; 34,2]
Отрицательное отношение правдоподобия	0,1 [0; 0,4]
Диагностическая точность	95,4 % [92,8 %; 97,2 %]
Диагностическое отношение шансов	177,5 [37,6; 838,8]

Комплексная метрика AUC (97,2 %) демонстрирует высокое прогностическое качество классификации модели. Использование метода логистической регрессии для определения предикторов неизменных артерий позволило выявить дополнительные факторы риска развития ИБС у больных в

постковидном периоде.

Оценка локализации поражения коронарного русла обнаружила в подгруппе среднетяжелого течения COVID-19 большую частоту гемодинамически значимого стенозирования передней нисходящей артерии (57,9 % и 41,9 % соответственно ($p < 0,001$), Таблица 3.33.

Таблица 3.33 – Локализация гемодинамических значимых поражений коронарных артерий у обследованных больных стабильной ишемической болезнью сердца в зависимости от степени тяжести течения острого периода COVID-19

Пораженные сосуды	Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 203)			Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 228)			Различия ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, p
	n	%	[95 % ДИ]	n	%	[95 % ДИ]		
Ствол левой коронарной артерии (LMCA)	17	8,4	[5,3 %; 13,0 %]	34	14,9	[10,9 %; 20,1 %]	1,9 [1; 3,8]	0,038*
Передняя нисходящая артерия (LAD)	85	41,9	[35,3 %; 48,7 %]	132	57,9	[51,4 %; 64,1 %]	1,9 [1,3; 2,9]	0,001*
Правая коронарная артерия (RCA)	68	33,5	[27,4 %; 40,2 %]	92	40,4	[34,2 %; 46,8 %]	1,3 [0,9; 2]	0,162
Огибающая артерия (Cx)	56	27,6	[21,9 %; 34,1 %]	63	27,6	[22,2 %; 33,8 %]	1 [0,6; 1,6]	0,999
Диагональная артерия (D1/D2)	30	14,8	[10,6 %; 20,3 %]	46	20,2	[15,5 %; 25,9 %]	1,5 [0,9; 2,5]	0,164
Ветвь тупого края (OM1/OM2)	25	12,3	[8,5 %; 17,5 %]	51	22,4	[17,4 %; 28,2 %]	2 [1,2; 3,6]	0,008*

Продолжение Таблицы 3.33

Пораженные сосуды	Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 203)			Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 228)			Различия ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, p
	n	%	[95 % ДИ]	n	%	[95 % ДИ]		
Другие коронарные ветви	24	11,8	[8,1 %; 17,0 %]	32	14,0	[10,1 %; 19,1 %]	1,2 [0,7; 2,2]	0,498

Примечание: * статистически значимое различие показателей; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; АСК – ацетилсалициловая кислота; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ЛС – лекарственные средства; ПОАК – пероральные антикоагулянты; ARNI – ингибиторы рецепторов ангиотензина и неприлизина; SGLT2 – натрий-глюкозный котранспортера 2 типа; P2Y₁₂-антагонист рецепторов тромбоцитов.

Несмотря на более благоприятный характер поражения эпикардиальных артерий у пациентов с легким течением COVID-19, в данной подгруппе отмечалась тенденция к более высокой частоте выполнения ЧКВ в анамнезе по сравнению с больными, перенесшими инфекцию среднетяжелой степени тяжести (33,0 % против 28,5 %; $p = 0,689$). В то же время частота выполненных АКШ оказалась выше у пациентов, перенесших COVID-19 среднетяжелой степени тяжести: 17 случаев (7,4 %) против 9 случаев (4,4 %) в подгруппе легкого течения инфекции ($p = 0,226$). Необходимость проведения реваскуляризации КА у больных стабильной ИБС в постковидном периоде отмечалась у 335 из 431 пациента (77,7 %): после перенесённого лёгкого течения COVID-19 необходимость вмешательства отмечалась в 141 из 203 случаев (69,5 %), тогда как при среднетяжёлом течении – в 200 из 228 наблюдений (87,7 %; $p < 0,001$). Среди пациентов с ранее выполненными ЧКВ или АКШ рестенозы выявлены достоверно чаще у больных, перенёвших COVID-19 среднетяжёлой степени: 54 из 82 случаев (65,9 %) против 22 из 76 (28,9 %) при лёгком течении инфекции (ОШ = 4,9; 95 % ДИ: 2,4; 9,9; $p < 0,001$).

В структуре выполненных процедур в постковидном периоде в обеих подгруппах преобладали ЧКВ со стентированием: 98 (48,3 %) пациентов в подгруппе лёгкого течения и 128 (56,1 %) – при среднетяжёлом течении инфекции ($p = 0,120$). Аортокоронарное шунтирование потребовалось у 28 (13,8 %) и 56 (24,6 %) больных соответственно ($p = 0,006$). Однако, у 34 пациентов проведение реваскуляризации признано нецелесообразным из-за неблагоприятных анатомических условий. Частота отказов от вмешательства была сопоставима между подгруппами: 12 (5,9 %) при лёгком и 22 (9,6 %) при среднетяжёлом течении COVID-19 ($p = 0,190$). Причинами отказа являлись диффузное поражение дистальных сегментов коронарных артерий, выраженная извитость сосудов, мелкий калибр дистальных ветвей и наличие хронических окклюзий с неразвитой коллатеральной сетью. С учётом высокого операционного риска и отсутствия ожидаемого прогностического выигрыша в этих случаях реализована стратегия консервативного ведения с интенсификацией медикаментозной терапии. Полученные данные свидетельствуют о выраженном влиянии тяжести перенесённой SARS-CoV-2-инфекции на риск рестенозирования и необходимость проведения аортокоронарного шунтирования у пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде. Более высокая частота повторных вмешательств и случаев рестеноза у больных, перенёвших COVID-19 среднетяжёлого течения, вероятно, отражает совокупное воздействие исходно более выраженного атеросклеротического поражения, персистирующего системного воспалительного ответа и постковидной эндотелиальной дисфункции, что в комплексе способствует прогрессированию сосудистого ремоделирования.

Анализ частоты амбулаторного приема отдельных групп лекарственных средств, влияющих на прогноз ИБС, на протяжении 6 месяцев, предшествующего госпитализации обнаружил, что в подгруппе лёгкого течения инфекции терапию получали 186 (91,6 %), в подгруппе больных со среднетяжелым течением COVID-19 – 198 (92,9 %) больных без значимых различий по всем группам анализированных препаратов (Таблица 3.34). Для пациентов, получающих гиполипидемическую терапию, дополнительно оценивалась её интенсивность.

К высокоинтенсивной терапии относили лекарственные режимы, обеспечивающие снижение уровня ХС-ЛНП не менее чем на 50 %, включая применение аторвастатина в дозах 40–80 мг в сутки, розувастатина в дозах 20–40 мг в сутки, а также комбинированной терапии статином и эзетимибом, эквивалентной по гиполипидемическому эффекту. Высокоинтенсивную терапию получали 40 (25,0 % [18,9; 32,2]) больных подгруппы лёгкого течения и 64 (33,5 % [27,2; 40,5]) пациента подгруппы среднетяжёлого течения (n = 191) (ОШ 0,66 [0,41; 1,06]; p = 0,100).

Таблица 3.34 – Медикаментозная терапия на амбулаторном этапе у больных ИБС в зависимости от степени тяжести течения острого периода COVID-19

Препараты/ терапия	Подгруппа легкого течения COVID-19		Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19		ОШ [95 %ДИ]	Точный критерий Фишера, p
	n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]		
Антиагрегант (АСК)	165	81,3 [75,4 %; 86,0 %]	191	83,8 [78,4 %; 88,0 %]	1,2 [0,7; 2,0]	0,526
Антиагрегант (P2Y _{1 2})	61	30,1 [24,2 %; 36,7 %]	63	27,6 [22,2 %; 33,8 %]	0,9 [0,6; 1,4]	0,595
β-адреноблокаторы	145	71,4 [64,9 %; 77,2 %]	172	75,4 [69,5 %; 80,6 %]	1,2 [0,8; 1,9]	0,382
Статины	160	78,8 [73,2 %; 84,4 %]	191	83,8 [78,0 %; 88,5 %]	0,8 [0,6; 1,3]	0,281
Ингибиторы АПФ	87	42,9 [36,2 %; 49,7 %]	88	38,6 [32,5 %; 45,1 %]	0,8 [0,6; 1,3]	0,378

Продолжение Таблицы 3.34

Препараты/ терапия	Подгруппа легкого течения COVID-19		Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19		ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, р
	п	% [95 % ДИ]	п	% [95 % ДИ]		
Антагонисты ангиотензина II	69	34,0 [27,8 %; 40,7 %]	98	43,0 [36,7 %; 49,5 %]	1,5 [1; 2,2]	0,060
Диуретики	55	27,1 [21,4 %; 33,6 %]	69	30,3 [24,7 %; 36,5 %]	1,2 [0,8; 1,8]	0,523
Блокаторы кальциевых каналов	55	27,1 [21,4 %; 33,6 %]	61	26,8 [21,4 %; 32,9 %]	1 [0,6; 1,5]	0,999
Антиаритмические препараты	12	5,9 [3,4 %; 10,0 %]	19	8,3 [5,4 %; 12,6 %]	1,4 [0,6; 3,4]	0,356
ПОАК	19	9,7 [6,1 %; 14,2 %]	30	13,2 [9,4 %; 18,2 %]	1,5 [0,8; 2,9]	0,228
Нитраты	50	24,6 [19,2 %; 31,0 %]	74	32,5 [26,7 %; 38,8 %]	1,5 [0,9; 2,3]	0,088
Ингибиторы SGLT2	10	4,9 [3,6 %; 9,1 %]	22	9,6 [6,3 %; 14,1 %]	2,1 [0,9; 5]	0,068
ARNI	9	4,4 [2,1 %; 8,3 %]	12	5,2 [3,6 %; 9,5 %]	1,2 [0,5; 3,3]	0,824
Фиксированные комбинации ЛС	14	6,9 [4,2 %; 11,2 %]	23	10,1 [6,8 %; 14,7 %]	1,5 [0,7; 3,3]	0,302
Примечание: * статистически значимое различие показателей; АСК – ацетилсалициловая кислота; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ЛС – лекарственные средства; ПОАК – пероральные антикоагулянты; ARNI – ингибиторы рецепторов ангиотензина и неприлизина; SGLT2 – натрий-глюкозный котранспортера 2 типа; P2Y ₁₂ -антагонист рецепторов тромбоцитов.						

3.3 Сравнение пациентов подгрупп активного наблюдения, с учетом взаимоотношения дебюта ишемической болезни сердца с перенесенной инфекцией COVID-19

Сравнительный анализ был проведен среди 195 пациентов с впервые диагностированной ИБС в постковидном периоде (ИБС-ПКВ) и 236 пациентов с установленным диагнозом ИБС, предшествующим перенесенной инфекции COVID-19 (ИБС-ДКВ). В обеих подгруппах преобладали мужчины в возрасте от 41 до 70 лет. При этом пациенты подгруппы ИБС-ДКВ были значимо старше пациентов ИБС-ПКВ ($p = 0,009$), что может отражать более длительный сердечно-сосудистого анамнез в данной когорте (Таблица 3.35).

Таблица 3.35 – Клиническая характеристика больных с впервые диагностированной ИБС в постковидном периоде и ИБС, диагностированной до перенесенной инфекции

Показатель	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 195)		Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 236)		Точный критерий Фишера, p
	n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]	
Мужчины	116	59,5 [52,6 %; 66,0 %]	159	67,4 [61,0 %; 73,2 %]	0,107
Возраст, лет Me [Q1; Q3] СРЕД ± СО	61,0 [55,0;65,0] 59,5 ± 7,15		62,0 [57,0; 66,0] 61,4 ± 5,7		0,009*

Продолжение Таблицы 3.35

Показатель		Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 195)		Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 236)		Точный критерий Фишера, p	
		n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]		
Ожирение	Ожирение I степени ОШ [95 % ДИ]	51	26,2 [20,2 %; 32,3 %]	88	37,2 [31,8 %; 44,1 %]	0,010*	
	1,7 [1,1; 2,7]						
	Ожирение II степени ОШ [95 % ДИ]	29	14,8 [10,4 %; 20,2 %]	51	21,6 [17,1 %; 27,6 %]	0,062	
		1,6 [1; 2,8]					
ИМТ, кг/м ² Me [Q1; Q3]		28,8 [25,9; 32,3]		31,0 [28,0; 35,0]		< 0,001*	
Лечение в остром периоде COVID-19	Стационарное	75	38,5 [31,9 %; 45,5 %]	117	49,6 [43,2 %; 56,0 %]	0,025*	
	Амбулаторное	120	61,5 [54,5 %; 68,1 %]	119	50,4 [44,0 %; 56,8 %]	0,019*	
Тяжесть течения COVID-19	Легкая	105	53,8 [47,0 %; 60,5 %]	98	41,5 [35,2 %; 48,1 %]	0,012*	
		1,64 [1,12; 2,41]					
	Среднетяжелая ОШ [95 % ДИ]	90	46,2 [39,5 %; 53,0 %]	138	58,5 [51,9 %; 64,8 %]	< 0,001*	
		0,6 [0,42; 0,89]					
Вакцинированные против COVID-19 ОШ [95 % ДИ]		86	44,1 [37,3 %; 51,1 %]	106	44,9 [38,4 %; 51,1 %]	0,922	
		1 [0,6; 1,4]					
Перенесенная повторно инфекция COVID-19 ОШ [95 % ДИ]		27	13,8 [9,7 %; 19,4 %]	32	13,6 [8,5 %; 18,5 %]	0,888	
		1 [0,5; 1,7]					

Продолжение Таблицы 3.35

Показатель		Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 195)		Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 236)		Точный критерий Фишера, p
		n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]	
Целевое АД достигнуто ОШ [95 % ДИ]		77	39,5 [32,9 %; 46,5 %]	109	46,2 [39,9 %; 52,6 %]	0,456
		1,3 [0,9; 1,9]				
Целевое АД не достигнуто ОШ [95 % ДИ]		114	58,5 [51,4 %; 65,1 %]	124	52,5 [46,2 %; 58,8 %]	0,243
		1,3 [0,9; 1,9]				
Длительность АГ, лет, Me [Q1; Q3]		9,5 [4,0; 19,2]		15,0 [8,0; 25,0]		< 0,001*
Функциональный класс стенокардии напряжения	ФК I ОШ [95 % ДИ]	53	27,2 [21,4 %; 33,8 %]	38	16,1 [12,0 %; 21,3 %]	0,006*
		1,9 [1,2; 3,2]				
	ФК II ОШ [95 % ДИ]	84	43,1 [42,4 %; 55,1 %]	115	48,7 [42,4 %; 55,1 %]	0,244
		0,8 [0,5; 1,2]				
	ФК III ОШ [95 % ДИ]	56	28,7 [22,8 %; 35,4 %]	82	34,7 [29,0 %; 41,0 %]	0,213
		0,8 [0,5; 1,2]				
Другие формы ИБС	Микроциркуляторная ИБС	6	3,1 [1,4 %; 6,5 %]	2	0,8 [0,2 %; 3,0 %]	0,149
	Вазоспастическая ИБС (перипроцедурная)	11	5,6 [1,7 %; 6,5 %]	8	3,4 [1,7 %; 6,5 %]	

Продолжение Таблицы 3.35

Показатель		Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 195)		Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 236)		Точный критерий Фишера, p
		n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]	
Инфаркт миокарда в анамнезе	Q-позитивный ОШ [95 % ДИ]	47	24,1 [18,6 %; 30,6 %]	110	46,6 [40,4 %; 53,0 %]	< 0,001*
	0,4 [0,2; 0,6]					
	Q-негативный ОШ [95 % ДИ]	6	3,1 [1,4 %; 6,5 %]	11	4,7 [2,6 %; 8,2 %]	0,463
	0,6 [0,2; 2]					
Повторный ИМ в постковидном периоде ОШ [95 % ДИ]		24	12,3 [7,8 %; 16,8 %]	12	5,1 [2,3 %; 7,9 %]	0,008*
		2,62 [1,42; 5,39]				
Давность ИМ, лет Me [Q1; Q3]		1,0 [0,9; 1,5]		9,0 [4,0; 13,0]		< 0,001*
ЧКВ в анамнезе ОШ [95 % ДИ]		25	12,8 [8,5 %; 18,3 %]	107	45,3 [39,1 %; 51,7 %]	< 0,001*
	0,2 [0,1; 0,3]					
АКШ в анамнезе ОШ [95 % ДИ]		0	0,0	26	11,0 [7,3 %; 15,7 %]	< 0,001*
	0 [0; 0,3]					
Фибрилляция предсердий	пароксизмальная форма ОШ [95 % ДИ]	12	6,2 [3,6 %; 10,4 %]	25	10,6 [7,3 %; 15,2 %]	0,121
	0,6 [0,2; 1,2]					
	персистирующая форма ОШ [95 % ДИ]	8	4,1 [2,1 %; 7,9 %]	14	5,9 [3,6 %; 9,7 %]	0,511
	0,5 [0,2; 1]					

Продолжение Таблицы 3.35

Показатель		Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 195)		Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 236)		Точный критерий Фишера, p
		n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]	
ХСН	ФВ сохраненная ОШ [95 % ДИ]	185	94,9 [90,8 %; 97,2 %]	211	89,4 [84,8 %; 93,0 %]	0,050*
	2,5 [1,2; 5,3]					
ХСН	ФВ умеренно снижена ОШ [95 % ДИ]	10	5,1 [2,8 %; 9,2 %]	25	10,6 [7,3 %; 15,2 %]	0,050*
	0,5 [0,2; 1]					
ФК ХСН (НУНА)	I ОШ [95 % ДИ]	26	13,3 [9,3 %; 18,8 %]	33	14,0 [10,1 %; 19,0 %]	0,889
	0,95 [0,54; 1,65]					
	II ОШ [95 % ДИ]	133	68,2 [61,4 %; 74,3 %]	129	54,7 [48,3 %; 60,9 %]	0,005*
	1,78 [1,20; 2,64]					
ФК ХСН (НУНА)	III ОШ [95 % ДИ]	36	18,5 [13,6 %; 24,5 %]	74	31,4 [25,7 %; 37,7 %]	0,003*
	0,50[0,31; 0,78]					
Стадия ХСН (РКО)	Предстадия СН ОШ [95 % ДИ]	161	82,6 [76,6 %; 87,2 %]	157	66,5 [60,3 %; 72,2 %]	< 0,001*
	2,4 [1,5; 3,9]					
	Стадия 1 ОШ [95 % ДИ]	32	16,4 [11,9 %; 22,2 %]	70	29,7 [24,2 %; 35,8 %]	< 0,001*
	0,5 [0,3; 0,8]					
	Стадия 2 ОШ [95 % ДИ]	1	0,5 [0,1 %; 2,8 %]	9	3,8 [2,0 %; 7,1 %]	0,025*
0,1 [0; 1]						

Окончание Таблицы 3.35

Показатель	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 195)		Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 236)		Точный критерий Фишера, p
	n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]	
Синдром зависимости от табака ОШ [95 % ДИ]	61	31,3 [25,2 %; 38,1 %]	60	25,4 [20,3 %; 31,3 %]	0,159
1,3 [0,9; 2,1]					
Наследственность по ССЗ ОШ [95 % ДИ]	126	64,6 [57,7 %; 71,0 %]	155	65,7 [59,4 %; 71,5 %]	0,839
1,3 [0,9; 2,1]					
Примечание: * статистически значимое различие показателей; Me – медиана; Q1, Q3 – 1-й и 3-й квартили распределения соответственно; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ФК – функциональный класс; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аортокоронарное шунтирование					

У пациентов подгруппы с ИБС-ДКВ ожирение I степени встречалось значимо чаще $n = 88$ (37,2 %) по сравнению с пациентами подгруппы ИБС-ПКВ $n = 51$ (26,2 %), $p = 0,010$. Медианные значения ИМТ оказались выше у пациентов подгруппы ИБС-ДКВ – 31,0 [28,0; 35,0] кг/м² по сравнению с пациентами подгруппы ИБС-ПКВ – 28,8 [25,9; 32,3] кг/м² ($p < 0,001$).

Легкое течение инфекции чаще отмечалось в подгруппе ИБС-ПКВ – 105 (53,8 %) по сравнению с 98 лицами (41,5 %) во подгруппе ИБС-ДКВ ($p = 0,012$). В то же время среднетяжелое течение COVID-19 чаще преобладало среди пациентов с диагностированной ИБС до перенесенной инфекции (ОШ [95 % ДИ] 0,6 [0,42; 0,89], $p < 0,001$). Закономерно, пациенты с ИБС-ДКВ чаще нуждались в стационарном лечении (49,6 % vs 38,5 %; $p = 0,025$). Доля вакцинированных

против COVID-19 в обеих подгруппах была сопоставимой и составила 44,1 % и 44,9 % соответственно, без статистически значимых различий ($p = 0,922$). Повторные эпизоды коронавирусной инфекции также наблюдались с одинаковой частотой в обеих подгруппах – 13,8 % и 13,6 % соответственно ($p = 0,888$).

Достижение целевых значений АД отмечалось реже у пациентов с ИБС-ПКВ (39,5 % [95 % ДИ: 32,9; 46,5 %]) по сравнению с пациентами подгруппы ИБС-ДКВ (46,2 % [95 % ДИ: 39,9; 52,6 %]), но без статистической значимости ($p = 0,456$). Длительность АГ в подгруппе ИБС-ДКВ (15,00 [8,00; 25,00] года) значимо превышала показатели в подгруппе ИБС-ПКВ, (9,50 [4,00; 19,25] года), $p < 0,001$,

Частота стенокардии напряжения ФК I была выше в подгруппе пациентов с ИБС-ПКВ – 27,2 % vs 16,1 % у пациентов с ранее установленным диагнозом ранее ($p = 0,006$). Для стенокардии ФК II и ФК III различия между подгруппами оказались статистически незначимыми.

Доминирующей клинической формой заболевания в обеих подгруппах пациентов являлась ИБС атеросклеротического генеза, что согласуется с современными представлениями о патогенезе заболевания и отражает высокую распространенность атеросклероза среди лиц старших возрастных категорий [83]. Менее распространенными оказались другие клинические варианты заболевания: микроциркуляторная форма была выявлена у 3,1 % пациентов с впервые диагностированной ИБС и лишь у 0,8 % – в подгруппе с ранее установленным диагнозом ($p = 0,149$), а вазоспастическая (перипроцедурная) форма – у 5,6 % и 3,4 % пациентов соответственно ($p = 0,347$). Q-позитивный ИМ значимо чаще регистрировался у пациентов с ранее установленным диагнозом ИБС – 46,6 % vs 24,1 % в подгруппе с впервые диагностированной ИБС в постковидном периоде ($p < 0,001$). Частота Q-негативного ИМ была сопоставимой: 3,1 % vs 4,7 % соответственно ($p = 0,463$). Повторный ИМ в постковидном периоде отмечен у 12,3 % пациентов подгруппы ИБС-ДКВ и у 5,1 % пациентов подгруппы ИБС-ПКВ, $p = 0,003$. Логично, давность перенесенного ИМ значимо отличалась: в

группе с постковидной ИБС медиана составила 1,0 год, тогда как в группе с ранее диагностированной ИБС – 9,0 года ($p < 0,001$).

Чрескожные транслюминальные коронарные вмешательства (ЧКВ) в анамнезе чаще осуществлялись в подгруппе пациентов с ранее установленной ИБС – 45,3 % по сравнению с 12,3 % у пациентов с ИБС-ПКВ. АКШ проводилось исключительно пациентам с ранее диагностированной ИБС. Выявленные различия в частоте проведения ЧКВ и АКШ между подгруппами обусловлены более длительным течением заболевания и соответственно большей выраженностью коронарного атеросклероза у пациентов с ранее установленным диагнозом, что согласуется с данными клинических рекомендаций о возрастающей необходимости в реваскуляризации по мере прогрессирования хронических коронарных синдромов [461]. Фибрилляция предсердий встречалась с сопоставимой частотой в обеих подгруппах: пароксизмальная форма – в 6,2 % и 10,6 % ($p = 0,121$), персистирующая – в 4,1 % и 5,9 % ($p = 0,511$) без значимых различий.

Холтеровское мониторирование ЭКГ было выполнено у 42 (21,5 %) больных ИБС-ПКВ и у 107 (45,3 %) пациентов ИБС-ДКВ на основании предъявляемых жалоб на нарушения сердечного ритма. Частая ЖЭ (> 30 в час) выявлялась у 23,8 % больных ИБС-ПКВ и у 30,8 % пациентов ИБС-ДКВ, при этом статистически значимых различий между подгруппами не получено (ОШ 0,70 [95 % ДИ: 0,31; 1,59]; $p = 0,429$). В то же время суправентрикулярная экстрасистолия регистрировалась у 42,9 % больных ИБС-ПКВ и у 23,4 % пациентов ИБС-ДКВ, статистически значимо чаще в подгруппе ИБС-ПКВ (ОШ 2,46 [95 % ДИ: 1,15; 5,25]; $p = 0,026$).

Предстадия ХСН значимо чаще диагностирована у пациентов с ИБС-ПКВ (82,6 % vs 66,5 %; $p < 0,001$; ОШ 2,4 [95 % ДИ: 1,5; 3,9]). Напротив, стадии 1 и 2 чаще выявлялись у пациентов с длительно существующей ИБС. Стадия 1 регистрировалась у 29,7 % пациентов данной подгруппы по сравнению с 16,4 % в группе с ИБС-ПКВ ($p < 0,001$; ОШ 0,5 [95 % ДИ: 0,3; 0,8]), а стадия 2 – у 3,8 % vs 0,5 % соответственно ($p = 0,025$; ОШ 0,1 [95 % ДИ: 0; 1,0]). ХСН с сохраненной

ФВ чаще отмечена у пациентов с впервые диагностированной ИБС (94,9 % [95 % ДИ: 88,7; 98,3]) по сравнению с подгруппой ИБС-ДКВ (89,4 % [84,8; 93,0], $p = 0,050$). В то же время ХСН с умеренно сниженной ФВ чаще встречалась в подгруппе ИБС-ДКВ – 10,6 % vs 5,1 % ($p = 0,050$), ОШ 0,5 [95 % ДИ: 0,2; 1,0].

Частота курения и наследственной отягощенности по ССЗ была сопоставимой в обеих подгруппах без статистически значимых различий.

Медианные значения ЧСС, офисного САД и ДАД также были сопоставимы в обеих подгруппах: ЧСС – 77 [65; 89] и 78 [65; 89] уд/мин ($p = 0,588$), САД – 139 [130; 152,5] и 140 [131; 157] мм рт. ст. ($p = 0,110$), ДАД – 87 [80; 95] и 86 [80; 95] мм рт. ст. ($p = 0,793$), Таблица 3.36.

Таблица 3.36 – Гемодинамические показатели больных стабильной ишемической болезнью сердца с впервые диагностированной ИБС в постковидном периоде и диагностированной ИБС до перенесенной инфекции

Показатель	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 195)	Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 236)	U-критерий Манна – Уитни, p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
ЧСС, уд/мин	77,00 [65,00; 89,00]	78,00 [65,00; 89,00]	0,588
Офисное САД, мм рт. ст.	139,00 [130,00; 152,50]	140,00 [131,00; 157,00]	0,110
Офисное ДАД, мм рт. ст.	87,00 [80,00; 95,00]	86,00 [80,00; 95,00]	0,793

Примечание: * статистически значимое различие показателей; Me – медиана; Q1, Q3 – 1-й и 3-й квартили распределения соответственно; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Анализ коморбидной патологии продемонстрировал в целом сопоставимую частоту большинства сопутствующих заболеваний, за исключением ХБП СЗ, которая являлась значимо чаще при ИБС-ДКВ (30,9 % vs 21,0 %, $p = 0,022$; ОШ 0,51 [95 % ДИ: 0,4; 0,9]), Таблица 3.37.

Таблица 3.37 – Сопутствующие заболевания у больных стабильной ишемической болезнью сердца, с впервые диагностированной ИБС в постковидном периоде и диагностированной ИБС до перенесенной инфекции

Показатель		Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 195)		Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 236)		ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, p
		n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]		
СД 2 типа		57	29,2 [23,3 % ; 36,0 %]	81	34,3 [28,5 % ; 40,6 %]	0,8 [0,5; 1,2]	0,300
Нарушение толерантности к глюкозе		12	6,2 [3,6 % ; 10,4 %]	20	8,5 [5,6 % ; 12,9 %]	1,4 [0,6; 3,3]	0,363
Атеросклеротическое поражение БЦА		147	75,4 [68,9 % ; 80,9 %]	192	81,4 [75,9 % ; 85,8 %]	0,7 [0,4; 1,1]	0,156
Инсульт в анамнезе	ОНМК	11	5,6 [3,4 % ; 9,5 %]	8	3,4 [1,4 % ; 6,5 %]	1,6 [0,5; 5,1]	0,347
	ТИА	3	1,5 [0,3 % ; 4,5 %]	2	0,9 [0,1 % ; 2,3 %]	0,7 [0,2; 2]	0,663
Патология бронхо-легочной системы	БА	14	7,1 [4,3 % ; 10,9 %]	9	3,9 [2,1 % ; 7,9 %]	1,8 [0,8; 4,3]	0,751
	ХОБЛ	10	5,1 [2,7 % ; 7,9 %]	13	5,5 [3,0 % ; 8,7 %]	0,7 [0,2; 2]	0,785
	БА+ХОБЛ	3	1,5 [0,2; 3,6]	6	2,5 [1,9; 6,3]	0,5 [0,2; 1,7]	0,893
Заболевания ЖКТ	ЯБ желудка и 12-ПК	27	13,8 [9,2 % ; 18,9 %]	35	14,8 [12,2 % ; 20,4 %]	0,9 [0,4; 1,9]	0,785
	гастродуоденит	29	14,9 [8,2 % ; 17,9 %]	37	15,7 [11,2 % ; 20,4 %]	1,5 [0,6; 3,6]	0,893
ЖКБ		12	6,2 [3,6 % ; 10,4 %]	17	7,2 [4,5 % ; 11,2 %]	0,8 [0,4; 1,9]	0,704
Хронический пиелонефрит		9	4,6 [2,4 % ; 8,5 %]	12	5,1 [2,9 % ; 8,7 %]	0,9 [0,3; 2,4]	0,899

Продолжение Таблицы 3.37

Показатель		Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 195)		Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 236)		ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, p
		n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]		
Мочекаменная болезнь		17	8,7 [5,5 %; 13,5 %]	28	11,9 [8,4 %; 16,8 %]	0,7 [0,4; 1,4]	0,343
Стадия ХБП	C1	11	5,6 [2,7; 8,9]	9	3,8 [2,0; 7,4]	0,9 [0,4; 2,0]	0,491
	C2	136	69,7 [61,3–78,2]	149	63,1 [56,8–71,6]	1,34 [0,91; 1,98]	0,154
	C3	41	21,0 [14,1–24,3]	73	30,9 [22,5–39,8]	0,51 [0,4; 0,9]	0,022*
	C4	7	3,6 [1,5–6,9]	4	1,7 [0,5–3,9]	2,1 [0,6; 7,4]	0,236
Подагра		1	0,5 [0,1 %; 2,8 %]	4	1,7 [0,7 %; 4,3 %]	0,3 [0; 3,1]	0,382
ВБ н/к		7	3,6 [1,8 %; 7,3 %]	12	5,1 [3,0 %; 8,7 %]	0,7 [0,2; 2]	0,490
Анемия		9	4,6 [2,4 %; 8,5 %]	7	3,0 [1,5 %; 6,1 %]	1,6 [0,5; 5,1]	0,448

Окончание Таблицы 3.37

Показатель		Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 195)		Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 236)		ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, р
		n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]		
Заболевания щитовидной железы	гипотиреоз	38	19,5 [14,5 %; 25,6 %]	59	25,0 [19,9 %; 30,9 %]	0,7 [0,4; 1,2]	0,201
	гипертиреоз	6	3,1 [1,4 %; 6,5 %]	3	1,3 [0,4 %; 3,7 %]	2,5 [0,5; 15,4]	0,311
Примечание: * статистически значимое различие показателей; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; 12-ПК – двенадцатиперстная кишка; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; БА – бронхиальная астма; БЦА – брахиоцефальные артерии; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЯБ – язвенная болезнь; ЖКБ – желчнокаменная болезнь; СД – сахарный диабет; ВБ н/к – варикозная болезнь нижних конечностей; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака.							

При оценке углеводного обмена значимые различия между подгруппами зафиксированы только по уровню глюкозы натощак у пациентов без СД 2 типа: в группе с ИБС-ДКВ, он был статистически выше (5,40 vs 5,21 ммоль/л; $p = 0,027$), оставаясь в пределах референсных значений. Остальные показатели, включая постпрандиальную гликемию и уровень HbA1c как у пациентов с СД 2 типа, так и без него, были сопоставимы, Таблица 3.38

Таблица 3.38 – Результаты клинического и биохимического исследования крови у больных с впервые диагностированной ИБС в постковидном периоде и диагностированной ИБС до перенесенной инфекции

Показатель	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 195) Me [Q1; Q3]	Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 236) Me [Q1; Q3]	U-критерий Манна – Уитни, P
Гемоглобин, г/л	137,00 [129,00; 147,00]	139,00 [128,00; 147,00]	0,394
СОЭ, мм/ч	11,00 [6,00;17,00]	12,00 [6,00; 18,00]	0,713
Глюкоза натощак у больных без СД 2 типа, ммоль/л	5,21 [4,80; 5,70]	5,40 [4,99; 5,81]	0,027*
Глюкоза натощак у больных с наличием СД2 типа, ммоль/л	8,08 [6,04; 12,00]	8,00 [6,27; 10,38]	0,913
Постпрандиальная глюкоза без СД 2 типа, ммоль/л	5,53 [5,01; 6,03]	5,61 [5,12; 6,20]	0,179
Постпрандиальная глюкоза с СД 2 типа, ммоль/л	8,32 [6,95;11,70]	9,20 [6,70; 11,15]	0,905
НbA1C, % у больных без СД 2 типа	5,70 [5,50; 6,00]	5,80 [5,50; 6,00]	0,545
НbA1C, % у больных наличие СД 2 типа	7,90 [6,95; 9,05]	7,50 [6,50; 8,95]	0,268
Креатинин сыворотки, мкмоль/л,	95,00 [85,00; 109,00]	100,49 [91,61; 110,00]	0,004*
Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м ²	67,00 [57,00; 77,00]	63,00 [57,00; 70,00]	< 0,001*
Мочевина, ммоль/л	5,70 [4,83; 7,00]	5,80 [4,75; 7,13]	0,633
Мочевая кислота, мкмоль/л	315,80 [260,30; 375,00]	355,10 [290,00; 417,00]	< 0,001*

Продолжение Таблицы 3.38

Показатель	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 195) Me [Q1; Q3]	Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 236) Me [Q1; Q3]	U-критерий Манна – Уитни, P
Калий, ммоль/л,	4,22 [4,00; 4,45]	4,23 [4,03; 4,45]	0,478
Натрий, ммоль/л,	140,00 [138,00; 142,00]	140,00 [138,20; 142,00]	0,286
Т4 свободный, пмоль/л	14,75 [12,92; 16,21]	14,40 [12,57; 16,00]	0,311
ТТГ, мЕд/л	2,39 [1,60; 3,12]	2,40 [1,62; 3,63]	0,476
Фибриноген, г/л	4,10 [3,40; 4,60]	4,00 [3,40; 4,50]	0,342
ПТ время, сек	14,00 [13,00; 15,00]	14,20 [13,30; 15,10]	0,146
ПТИ, %	86,00 [78,00; 95,70]	85,00 [70,60; 94,00]	0,051
NT-proBNP, пг/мл	136,00 [72,17; 293,00]	190,34 [100,24; 341,20]	0,010*
	(n = 117)	(n = 124)	
sST2, нг/мл	34,70 [27,27; 61,16]	36,45 [28,28; 55,30]	0,764
вЧСРБ, мг/л	5,60 [2,00; 8,95]	6,50 [2,17; 8,20]	0,012*
Цистатин С, мг/л	1,35 [1,11; 1,5]	1,55 [1,26; 1,83]	0,001*
D-димер, мкг/л	187,80 [114,60; 378,40]	278,00 [165,18; 453,73]	< 0,001*

Окончание Таблицы 3.38

Показатель	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 195) Me [Q1; Q3]	Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 236) Me [Q1; Q3]	U-критерий Манна – Уитни, P
Миоглобин, мкг/л	19,10 [14,30; 29,10]	24,00 [17,45; 33,43]	0,003*
Тропонин I, нг/мл	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,01]	0,899
КФК-МВ, Ед/л	12,60 [10,90; 16,84]	13,00 [10,50; 16,50]	0,938
Кортизол, нмоль/л	292,20 [220,40; 406,50]	321,35 [218,07; 464,48]	0,528
БСЖК, нг/мл	0,10 [0,00; 0,10]	0,10 [0,00; 0,10]	0,126
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	245,19 [160,06; 317,24]	254,72 [164,45; 323,40]	0,637
Примечание: * статистически значимое различие показателей; Me – медиана; Q1, Q3 – 1-й и 3-й квартили распределения соответственно; HbA1c – гликированный гемоглобин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КФК – креатинфосфокиназа; ПТ – протромбиновое время; ПТИ – протромбиновый индекс; NT-proBNP – N-концевой фрагмент пропептида мозгового натрийуретического пептида; sST2 – растворимая форма рецептора ST2; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; БСЖК – белок, связывающий жирные кислоты; Т4 – свободный тироксин; ТТГ – тиреотропный гормон.			

Концентрация NT-proBNP, являющегося чувствительным биомаркером гемодинамической перегрузки и объемного перенапряжения миокарда, была выше у пациентов с ранее установленной ИБС по сравнению с подгруппой с впервые выявленной ИБС в постковидном периоде (190,34 vs 136,00 пг/мл; $p = 0,010$), что отражает более выраженную степень ремоделирования миокарда у лиц с длительным анамнезом заболевания. В то же время уровень растворимого

рецептора sST2, ассоциированного с миокардиальным фиброзом и неблагоприятным прогнозом при ХСН, не продемонстрировал достоверных различий между подгруппами ($p = 0,764$).

Уровень цистатина С, высокочувствительного маркера снижения СКФ, был значимо выше у пациентов ИБС-ДКВ – 1,55 [1,26; 1,83] мг/л по сравнению с 1,35 [1,11; 1,50] мг/л в подгруппе ИБС-ПКВ ($p < 0,001$). Повышенные значения данного показателя ассоциированы с ранними стадиями нарушения фильтрационной способности почек и, в отличие от креатинина, менее подвержены влиянию мышечной массы, что делает его особенно ценным в кардионефрологической практике (KDIGO, 2024) [213]. Аналогичная тенденция наблюдалась и по уровню креатинина сыворотки крови, который был статистически выше у пациентов с длительным анамнезом ИБС (100,49 [91,61; 110,00] vs 95,00 [85,00; 109,00] мкмоль/л; $p = 0,004$). Определенная по формуле СКД-ЕРІ расчетная СКФ, была значимо ниже в той же подгруппе – 63,00 [57,00; 70,00] мл/мин/1,73 м² vs 67,00 [57,00; 77,00] мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$).

Анализ маркеров миокардиального повреждения показал, что уровень миоглобина был значимо выше у пациентов с ранее диагностированной ИБС – 24,00 [17,45; 33,43] мкг/л по сравнению с 19,10 [14,30; 29,10] мкг/л в подгруппе с ИБС-ПКВ ($p = 0,003$). В то же время тропонина I и КФК-МВ, более специфичные показатели острого повреждения миокарда, не различались между подгруппами ($p = 0,899$ и $p = 0,938$ соответственно).

Показатели липидного спектра у пациентов обеих подгрупп оказались в целом сопоставимыми за исключением триглицеридов, АпоВ и Лп(а), по которым были выявлены статистически значимые различия (Таблица 3.39). У пациентов с ранее диагностированной ИБС отмечались значимо более высокие значения триглицеридов ($p = 0,003$), АпоВ ($p = 0,022$) и Лп(а) ($p = 0,023$) по сравнению с подгруппой ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде. Аналогичная тенденция прослеживалась и для триглицерид-глюкозного индекса, уровень которого оказался значимо выше в подгруппе ИБС-ДКВ (9,12 [8,70; 9,57]) по сравнению с пациентами ИБС-ПКВ (8,88 [8,56; 9,32]; $p < 0,001$). В подгруппе

пациентов с ИБС-ДКВ повышение уровня Лп(а) > 30 мг/дл отмечено у 72 (61,5 %) лиц, тогда как среди пациентов с ИБС-ПКВ данный показатель составил 54 (43,5 %) случая ($p = 0,007$). Повышение уровня Лп(а) > 50 мг/дл выявлено у 9 (7,7 %) пациентов с ИБС-ДКВ и у 9 (7,3 %) пациентов с ИБС-ПКВ; различия между группами статистически не значимые ($p = 0,90$).

Таблица 3.39 – Показатели липидного спектра крови у больных с впервые диагностированной ИБС в постковидном периоде и диагностированной ИБС до перенесенной инфекции

Показатель	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 195) Me [Q1; Q3]	Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 236) Me [Q1; Q3]	U-критерий Манна – Уитни, p
Общий холестерин, ммоль/л	4,30 [3,50; 5,20]	4,40 [3,62; 5,30]	0,295
не ХС-ЛВН, ммоль/л	2,90 [2,40; 3,90]	3,20 [2,50; 3,90]	0,135
ХС-ЛПН, ммоль/л	2,46 [2,04; 3,33]	2,60 [2,10; 3,30]	0,367
ХС-ЛВН, ммоль/л	1,27 [1,02; 1,54]	1,24 [1,04; 1,40]	0,275
ТГ, ммоль/л	1,60 [1,30; 2,15]	1,90 [1,40; 2,50]	0,003*
Триглицерид-глюкозный индекс	8,88 [8,56; 9,32]	9,12 [8,70; 9,57]	< 0,001*
	(n = 117)	(n = 124)	
АpoA1, мг/дл	131,36 [114,33; 151,68]	136,00 [116,07; 154,74]	0,291
АpoB, мг/дл	84,20 [71,14; 104,38]	91,08 [76,08; 111,23]	0,022*
АpoB/АpoA 1	0,63 [0,52; 0,79]	0,66 [0,57; 0,86]	0,107
Липопротеин (а), мг/дл	24,78 [14,03; 33,78]	32,14 [19,55; 36,54]	0,023*
Примечание: * статистически значимое различие показателей; Me – медиана; Q1, Q3 – 1-й и 3-й квартили распределения соответственно; ХС-ЛВН – липопротеины высокой плотности; ХС-ЛПН – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды; Аpo – аполипопротеин.			

Анализ показателей системного воспаления и функции эндотелия у пациентов со стабильной ИБС, диагностированной до и после перенесенной коронавирусной инфекции, продемонстрировал в целом сопоставимые уровни большинства цитокинов и белков воспаления за исключением VEGF который был значимо выше в подгруппе пациентов ИБС-ДКВ: 273,00 [66,75; 526,25] пг/мл vs 204,00 [12,00; 400,00] пг/мл в подгруппе с ИБС-ПКВ ($p = 0,029$). Уровни компонентов комплемента (С3, С4) также статистически не различались между подгруппами (Таблица 3.40). При этом абсолютные значения Ил-6, Ил-8, Ил-18, а также вчСРБ, в обеих подгруппах находились на верхней границе нормы или превышали референсные значения, что указывает на персистирующее хроническое системное воспаление, характерное для больных ИБС в постковидном периоде независимо от сроков ее манифестации. В отношении интерлейкинов (Ил-1 β , Ил-2, Ил-8) медианные значения в обеих подгруппах составили 0,00 пг/мл, что, вероятнее всего, связано с порогом чувствительности применяемого метода, а не с полным отсутствием продукции данных цитокинов.

Таблица 3.40 – Показатели системного воспаления у больных стабильной ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде и ИБС, диагностированной до перенесенной инфекции

Показатель	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 195) Me [Q1; Q3]	Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 236) Me [Q1; Q3]	U-критерий Манна – Уитни, P
МСР-1, пг/мл	228,00 [148,00; 380,00]	250,00 [133,75; 362,50]	0,710
ФНО- α , пг/мл	0,29 [0,00; 0,83]	0,41 [0,00; 1,21]	0,110
Ил-1 β , пг/мл	0,00 [0,00; 0,90]	0,00 [0,00; 1,00]	0,418
Ил-2, пг/мл	0,10 [0,00; 327,00]	0,00 [0,00; 218,25]	0,295
Ил-6, пг/мл	2,90 [1,40; 6,10]	2,80 [1,70; 5,05]	0,930
Ил-8, пг/мл	7,00 [0,00; 12,00]	7,00 [0,00; 12,00]	0,104

Продолжение Таблицы 3.40

Показатель	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 195) Me [Q1; Q3]	Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 236) Me [Q1; Q3]	U-критерий Манна – Уитни, P
Ил-10, пг/мл	2,63 [1,50; 4,31]	2,37 [1,25; 3,94]	0,241
Ил-18, пг/мл	297,00 [207,00; 394,00]	279,50 [214,75; 393,50]	0,799
С3, мг/дл	174,01 [149,72; 194,54]	176,45 [154,75; 196,04]	0,421
С4, мг/дл	31,75 [26,50; 37,77]	31,19 [25,40; 38,93]	0,746
VEGF, пг/мл	204,00 [12,00; 400,00]	273,00 [66,75; 526,25]	0,029*
Примечание: * статистически значимое различие показателей; Me – медиана; Q1, Q3 – 1-й и 3-й квартили распределения соответственно; Ил – интерлейкин; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; ФНО- α – фактор некроза опухоли- α ; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1.			

При анализе эхокардиографических показателей у пациентов с ИБС-ДКВ отмечались более высокие значения индекса объема левого предсердия (LAVI) (34,13 vs 32,76 мл/м²; p = 0,001) и увеличенные линейные и объемные размеры левого желудочка: КДР (p = 0,004), КСР (p = 0,002), КДО (p = 0,024), КСО (p = 0,007). Это сопровождалось закономерным уменьшением ФВ ЛЖ по Simpson (p = 0,004), (Таблица 3.31). Также в данной подгруппе оказалась выше толщина стенок миокарда – ЗСЛЖ (p = 0,041) и МЖП (p < 0,001), однако при расчете индекса массы миокарда ЛЖ у мужчин и женщин, показатель не различался статистически между группами. Частота диастолической дисфункции ЛЖ была значимо выше у пациентов с ранее установленной ИБС (94 % vs 87,7 %; p = 0,026), Таблица 3.41.

Таким образом, у пациентов с ранее диагностированной ИБС, перенесших коронавирусную инфекцию, были выявлены более выраженные изменения геометрии и функции левого желудочка, включая увеличение объемов, снижение

фракции выброса и утолщение миокардиальных стенок, что может отражать более длительное течение и прогрессирование АГ И ИБС.

Таблица 3.41 – Данные ультразвукового исследования сердца у больных с впервые диагностированной ИБС в постковидном периоде и диагностированной ИБС до перенесенной инфекции

Показатель	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 195) Me [Q1; Q3]	Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» Me [Q1; Q3] (n = 236)	U-критерий Манна – Уитни, P
Диаметр аорты, см	3,30 [3,10; 3,50]	3,40 [3,20; 3,60]	0,001*
Индекс объема левого предсердия (LAVI), мл/м ²	32,76 [27,71; 37,82]	34,13 [29,08; 39,19]	0,001*
КДР ЛЖ, см	4,70 [4,50; 5,00]	4,80 [4,50; 5,10]	0,004*
КСР ЛЖ, см	3,10 [2,90; 3,40]	3,20 [3,00; 3,50]	0,002*
КСО ЛЖ, мл	45,00 [35,00; 55,00]	50,00 [40,00; 55,00]	0,007*
КДО ЛЖ, мл	105,00 [93,00; 115,00]	115,00 [96,00; 115,00]	0,024*
ФВ ЛЖ по Simpson, %	62,00 [58,00; 66,00]	60,00 [55,00; 64,00]	0,004*
СДЛА мм рт. ст.	25,00 [22,00; 28,00]	25,00 [23,00; 28,00]	0,317
Толщина ЗСЛЖ, см	1,10 [1,02; 1,20]	1,20 [1,10; 1,20]	0,041*
Толщина МЖП, см	1,20 [1,10; 1,30]	1,20 [1,20; 1,30]	< 0,001*
ИММЛЖ, г/м ² , мужчины	128,7 [106,9; 147,0]	131,8 [114,4; 153,9]	0,255
ИММЛЖ, г/м ² , женщины	115,2 [102,5; 143,0]	124,3 [109,0; 146,3]	0,150
Показатель	n (%) [95 % ДИ]	n (%) [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, p
Диастолическая дисфункция ЛЖ	171 (87,7 %) [82,3 %; 91,6 %]	222 (94,1 %) [90,3 %; 96,4 %]	0,026*

Продолжение Таблицы 3.41

Показатель	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 195) Me [Q1; Q3]	Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» Me [Q1; Q3] (n = 236)	U-критерий Манна – Уитни, P
Нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ	43 (22,0 %) [16,8 %; 28,4 %]	87 (36,9 %) [31,0 %; 43,2 %]	< 0,001*
Примечание: * статистически значимое различие показателей; Me – медиана; Q1, Q3 – 1-й и 3-й квартили распределения соответственно; LAVI – индекс объема левого предсердия; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; КДР/КСР ЛЖ – конечный диастолический/систолический размер левого желудочка; КДО/КСО ЛЖ – конечный диастолический/систолический объем левого желудочка; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.			

Сцинтиграфия миокарда для оценки миокардиальной перфузии была проведена 99 (50,7 %) пациентам с ИБС-ПКВ и 146 (61,8 %) пациентам с ИБС-ДКВ, Рисунок 3.9. Малые дефекты перфузии значимо реже диагностировались у пациентов ИБС-ПКВ 42 (21,5 %) по сравнению с 70 пациентами (29,6 %) ИБС-ДКВ, ($p = 0,047$). В то же время средние и крупные зоны нарушенной перфузии чаще выявлялись у пациентов с ИБС-ДКВ ($n = 76$, 32,3 %) vs 57 пациентов (29,2 %) с ИБС-ПКВ, однако эта разница не достигла статистической значимости ($p = 0,404$).

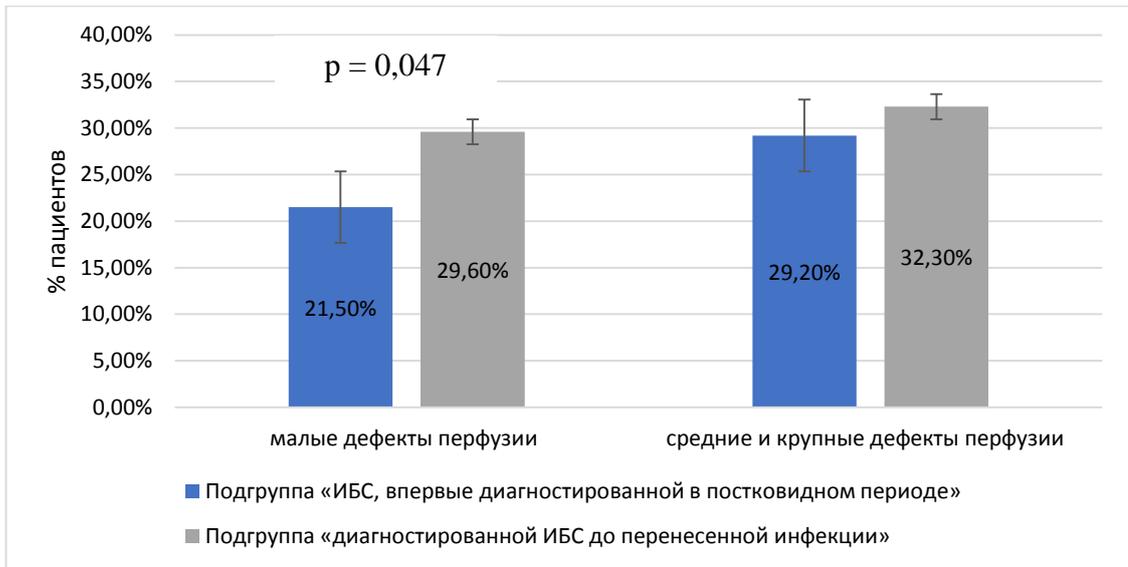


Рисунок 3.9 – Показатели скintiграфии миокарда у больных ИБС с впервые диагностированной ИБС в постковидном периоде и диагностированной ИБС до перенесенной инфекции

Нагрузочное тестирование проводилось с использованием тредмил-теста по стандартному протоколу Bruce. Проба была проведена 103 пациентам (52,8 %) подгруппы ИБС-ПКВ и 112 пациентам (47,4 %) подгруппы ИБС-ДКВ. (Таблица 3.32).

Таблица 3.42 – Данные тредмил-теста у больных ИБС с впервые диагностированной ИБС в постковидном периоде и диагностированной ИБС до перенесенной инфекции

Результат теста	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 130)		Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 112)		Точный критерий Фишера, p
	n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]	
Тредмил-тест					
Положительная проба	66	33,8 [27,0 %; 41,2 %]	87	37,3 [28,4 %; 43,7 %]	0,479
Отрицательная проба	8	4,1 [1,8 %; 7,9 %]	9	3,9 [1,8 %; 7,7 %]	0,999

Продолжение Таблицы 3.42

Результат теста	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 130)		Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 112)		Точный критерий Фишера, p
	n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]	
Сомнительная проба	29	14,9 [10,2 %; 20,8 %]	16	6,9 [1,8 %; 7,7 %]	0,011*
Толерантности к физической нагрузке					
Высокая	2	1,0 [0,1 %; 3,6 %]	1	0,4 [0,0 %; 3,2 %]	0,595
Средняя	24	12,3 [8,1 %; 17,8 %]	39	16,7 [12,1 %; 22,4 %]	0,219
Низкая	58	29,7 [23,0 %; 37,1 %]	63	26,7 [21,0 %; 34,2 %]	0,592
Примечание: * статистически значимое различие показателей.					

Доля положительных проб не различалась значимо между подгруппами ($p = 0,479$). Отрицательная проба также регистрировалась с сопоставимой частотой ($p < 0,999$). В то же время сомнительная проба тредмил-теста значимо чаще наблюдались в подгруппе с дебютом ИБС после перенесенной инфекции – у 14,9 % vs 6,9 % в подгруппе ИБС-ДКВ ($p = 0,011$). Оценка толерантности к физической нагрузке (ТФН) не выявила статистически значимых различий между подгруппами: низкий уровень ТФН зафиксирован у 29,7 % и 26,7 % пациентов ($p = 0,592$), средний – у 12,3 % и 16,7 % ($p = 0,219$) соответственно, высокий – менее чем у 1 % больных в каждой подгруппе ($p = 0,595$).

Ангиографическое исследование обнаружило гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий значимо чаще в подгруппе ИБС-ДКВ – у 86,0 % vs 67,7 % в подгруппе с ИБС-ПКВ ($p = 0,003$). У больных с дебютом ИБС в постковидном периоде значимо чаще выявлялись неизмененные коронарные артерии (7,7 % vs 3,0 %; $p = 0,029$) и гемодинамически незначимые стенозы – 11,3 % vs 2,5 % соответственно ($p < 0,001$) (Таблица 3.43).

Распределение вариантов коронарного кровотока (левый, правый, сбалансированный тип) оказалось статистически сопоставимым между подгруппами пациентов. Полученные результаты дают основание предположить,

что вариабельность тяжести коронарного поражения в подгруппах в большей степени обусловлена не врожденными типами коронарного кровоснабжения, а приобретенными факторами.

Таблица 3.43 – Данные коронароангиографии у больных ИБС с впервые диагностированной ИБС в постковидном периоде и диагностированной ИБС до перенесенной инфекции

Характер поражения коронарного русла	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 195)			Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 236)			ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, p
	n	%	[95 % ДИ]	n	%	[95 % ДИ]		
Тип кровотока левый	23	11,8	[8,0 %; 17,1 %]	30	12,7	[9,1 %; 17,6 %]	0,9 [0,5; 1,7]	0,883
Тип кровотока правый	94	48,2	[41,9 %; 55,5 %]	115	48,7	[42,4 %; 55,2 %]	1 [0,7; 1,5]	0,923
Тип кровотока сбалансированный	78	40,0	[27,8 %; 40,7 %]	91	38,6	[37,6 %; 50,3 %]	1,5 [1; 2,3]	0,767
Неизмененные коронарные сосуды	15	7,7	[4,4 %; 12,4 %]	7	3,0	[1,2 %; 12,4 %]	2,7 [1,1; 6,8]	0,029*
Поражение гемодинамически незначимое (< 50 % стеноза)	22	11,3	[7,2 %; 16,6 %]	6	2,5	[0,9 %; 5,5 %]	4,9 [1,9; 12,3]	< 0,001*
Пограничное поражение коронарных артерий (50–70 % стеноза)	26	13,3	[8,9 %; 18,9 %]	20	8,5	[5,6 %; 12,4 %]	1,7 [0,9; 3,1]	0,118

Продолжение Таблицы 3.43

Характер поражения коронарного русла	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 195)			Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 236)			ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, p
	n	%	[95 % ДИ]	n	%	[95 % ДИ]		
Поражение гемодинамически значимое (≥ 70 % стеноза)	132	67,7	[60,8 %; 73,9 %]	203	86,0	[81,3 %; 89,9]	0,3 [0,2; 0,6]	0,003*
Поражение коронарного русла гемодинамически значимое								
Однососудистое поражение	33	25,0	[17,9; 33,3]	55	23,3	[18,4 %; 29,1 %]	0,7 [0,4; 1,1]	0,119
Двухсосудистое поражение	34	25,8	[18,5 %; 34,1 %]	59	29,1	[22,9; 35,8]	0,9 [0,5; 1,4]	0,535
Многососудистое поражение (3 и более сосудов)	65	49,2	[40,4 %; 58,1 %]	89	43,8	[36,9 %; 51,0 %]	1,2 [0,8; 1,9]	0,370
Примечание: * статистически значимое различие показателей								

В подгрупповом анализе, проведенном среди пациентов с гемодинамически значимыми стенозами (132 и 203 соответственно), частота однососудистого и двухсосудистого поражения коронарных артерий не различалась между группами. Доля многососудистого поражения (≥ 3 сосудов) также оказалась сопоставимой, $p = 0,370$.

При анализе локализации гемодинамически значимых поражений коронарных артерий у пациентов обеих подгрупп статистически значимых различий не выявлено. Частота вовлечения ствола ЛКА, передней нисходящей и правой коронарной артерий, огибающей артерии, а также ее ветвей и других сосудов оказалась сопоставимой между больными с впервые диагностированной

ИБС в постковидном периоде и пациентами с ранее установленной ИБС,
Таблица 3.44.

Таблица 3.44 – Локализация гемодинамических значимых поражений коронарных артерий у больных ИБС с впервые диагностированной ИБС в постковидном периоде и диагностированной ИБС до перенесенной инфекции

Пораженные сосуды	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированная в постковидном периоде» (n = 132)			Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 203)			ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, p
	n	%	95 % ДИ	n	%	95 % ДИ		
Ствол левой коронарной артерии (LMCA)	21	15,9	[10,1 %; 23,3 %]	30	14,8	[10,2 %; 20,4 %]	1,1 [0,6; 2,0]	0,876
Передняя нисходящая артерия (LAD)	89	67,4	[58,7 %; 75,3 %]	128	63,1	[56,0 %; 69,7 %]	1,2 [0,8; 1,9]	0,483
Правая коронарная артерия (RCA)	68	51,5	[42,7 %; 60,3 %]	92	45,3	[38,3 %; 52,4 %]	1,3 [0,8; 2,0]	0,314
Огибающая артерия (Cx)	46	34,8	[26,8 %; 43,6 %]	72	35,5	[28,9 %; 42,5 %]	0,9 [0,6; 1,5]	0,999
Диагональная ветвь ПНА (D1/D2)	32	24,2	[17,2 %; 32,5 %]	43	21,2	[15,8 %; 27,5 %]	1,2 [0,6; 1,5]	0,999
Ветвь тупого края (OM1/OM2)	25	18,9	[12,6 %; 26,7 %]	51	25,1	[19,3 %; 31,7 %]	0,7 [0,4; 1,2]	0,230

Продолжение Таблицы 3.44

Пораженные сосуды	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированная в постковидном периоде» (n = 132)			Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 203)			ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, p
	n	%	95 % ДИ	n	%	95 % ДИ		
Другие пораженные сосуды	22	16,7	[10,7 %; 24,1 %]	34	16,7	[11,9 %; 22,6 %]	1,0 [0,5; 1,8]	0,999
Примечание: * статистически значимое различие показателей.								

При анализе локализации гемодинамически значимых поражений коронарных артерий у пациентов обеих подгрупп статистически значимых различий не выявлено. Частота вовлечения ствола ЛКА, передней нисходящей и правой коронарной артерий, огибающей артерии, а также её ветвей и других сосудов оказалась сопоставимой между больными с впервые диагностированной ИБС в постковидном периоде и пациентами с ранее установленной ИБС.

Анализ структуры лекарственной терапии на предшествующем амбулаторном этапе обнаружил, что большинство назначаемых препаратов применялись с сопоставимой частотой в обеих подгруппах. Исключение составили статины и блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), значимо чаще назначавшиеся пациентам с ранее диагностированной ИБС – 86,4 % vs 75,4 % (p = 0,002) и 31,8 % vs 21,0 % (p = 0,016) соответственно, по сравнению с подгруппой ИБС-ПКВ (Таблица 3.45). При анализе интенсивности гиполипидемической терапии выявлена тенденция к более частому применению высокоинтенсивных режимов у пациентов с впервые диагностированной стабильной ИБС в постковидном периоде: из 147 больных, получавших статины, 51 (34,7 % [27,5; 42,7 %]), тогда как среди пациентов с ИБС, диагностированной до перенесённой коронавирусной инфекции, – 53 из 204 (26,0 % [20,4; 32,4 %]); ОШ 1,51 [95 % ДИ 0,95; 2,40]; p = 0,097.

Таблица 3.45 – Медикаментозная терапия на амбулаторном этапе у больных с впервые диагностированной ИБС в постковидном периоде и ИБС, диагностированной до перенесенной инфекции

Препараты/терапия	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде»			Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции»			ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, р
	п	%	[95 % ДИ]	п	%	[95 % ДИ]		
Антиагрегант (АСК)	159	81,5	[75,5 %; 86,4 %]	194	83,3	[77,9 %; 87,5 %]	1,1 [0,7; 1,9]	0,702
Антиагрегант (P2Y _{1 2})	57	29,2	[23,3 %; 36,0 %]	65	27,9	[22,5 %; 34,0 %]	0,9 [0,6; 1,5]	0,830
β-адреноблокаторы	136	69,7	[63,0 %; 75,8 %]	178	76,4	[70,5 %; 81,4 %]	1,4 [0,9; 2,2]	0,126
Статины	147	75,4	[68,9 %; 80,9 %]	204	86,4	[81,5 %; 90,2 %]	0,5 [0,3; 0,8]	0,002*
Ингибиторы АПФ	76	39	[32,4 %; 46,0 %]	97	41,6	[35,5 %; 48,0 %]	1,1 [0,7; 1,7]	0,621
Антагонисты ангиотензина II	73	37,4	[30,9 %; 44,4 %]	94	40,3	[34,3 %; 46,7 %]	1,1 [0,8; 1,7]	0,552
Диуретики	46	23,6	[18,2 %; 30,0 %]	75	32,2	[26,5 %; 38,4 %]	1,5 [1; 2,4]	0,053
БМКК	41	21,0	[15,9 %; 27,3 %]	74	31,8	[26,1 %; 38,0 %]	1,7 [1,1; 2,8]	0,016*
Антиаритмические препараты	13	6,7	[3,9 %; 11,1 %]	18	7,7	[4,9 %; 11,9 %]	1,2 [0,5; 2,7]	0,712
Нитраты	48	24,6	[19,1 %; 31,1 %]	76	32,6	[26,9 %; 38,9 %]	1,5 [0,9; 2,3]	0,087
АМКР	21	10,8	[7,2 %; 15,9 %]	36	15,4	[11,4 %; 20,6 %]	1,5 [0,8; 2,8]	0,198
Ингибиторы SGLT2	16	6,8	[4,2 %; 10,7 %]	16	6,8	[4,2 %; 10,7 %]	1,2 [0,6; 2,7]	0,585
ARNI	8	4,1	[2,1 %; 7,9 %]	13	5,5	[3,2 %; 9,2 %]	0,7 [0,3; 2]	0,654

Продолжение Таблицы 3.45

Препараты/терапия	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде»			Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции»			ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, р
	п	%	[95 % ДИ]	п	%	[95 % ДИ]		
ПОАК	19	9,7	[6,3 %; 14,7 %]	30	12,7	[9,1 %; 17,6 %]	0,7 [0,4; 1,4]	0,195
Фиксированные комбинации ЛС	14	7,2	[4,3 %; 11,7 %]	23	9,9	[6,7 %; 14,4 %]	1,4 [0,7; 3,1]	0,389

Примечание: * статистически значимое различие показателей; АСК – ацетилсалициловая кислота; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов; ЛС – лекарственные средства; ПОАК – пероральные антикоагулянты; ARNI – ингибиторы рецепторов ангиотензина и неприлизина; SGLT2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; P2Y₁₂-антагонист рецепторов тромбоцитов.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ клиничко-функциональных, лабораторных и ангиографических характеристик пациентов со стабильной ИБС, стратифицированных по времени установления диагноза относительно перенесенной инфекции COVID-19, позволил выявить ряд существенных различий. У больных ИБС, установленной до перенесенной коронавирусной инфекции, регистрировались статистически значимо более высокая частота гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, более выраженные признаки структурного ремоделирования миокарда, а также повышенные уровни биомаркеров сердечной недостаточности и нарушений липидного обмена. В противоположность этому, у пациентов с дебютом ИБС в постковидном периоде преобладали функциональные изменения или начальные стадии заболевания, характеризующиеся минимальными анатомическими признаками поражения коронарных артерий, более высокой частотой сомнительных результатов нагрузочных проб и меньшей распространенностью поражения коронарного русла.

**ГЛАВА 4 ВАРИАНТЫ НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ
ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ,
СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ, ГЕМОСТАЗА И
ФОЛАТНОГО ЦИКЛА**

4.1 Варианты нуклеотидной последовательности генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, сосудистого ремоделирования, гемостаза и фолатного цикла у больных группы активного наблюдения в зависимости от тяжести перенесенной инфекции

Изучение ассоциации степени тяжести COVID-19 в остром периоде с вариантами нуклеотидной последовательности (ВНП) генов РААС, вазоактивных и сигнальных путей и медиаторов воспаления у больных стабильной ИБС. В анализ включены 112 (46,2 %) пациентов с лёгким течением и 130 (53,7 %) пациентов со среднетяжёлым течением инфекции (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Ассоциация степени тяжести перенесённой COVID-19-инфекции с частотой генотипов и аллелей ВНП генов РААС, вазоактивных и сигнальных путей, а также медиаторов воспаления у больных стабильной ишемической болезни сердца в постковидном периоде

Ген	Генотип, n, %	Подгруппа легкого течения COVID-19, (n = 112)	Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19, (n = 130)	Точный критерий Фишера, P
<i>521 C/T (rs4762) гена AGT</i>	<i>C/C</i>	84 (75,0 %)	102 (78,5 %)	0,544
	<i>C/T</i>	25 (22,3 %)	25 (19,2 %)	0,633
	<i>T/T</i>	3 (2,7 %)	3 (2,3 %)	0,999
	Аллель, %	<i>C</i> 86,2 / <i>T</i> 13,8	<i>C</i> 88,1 / <i>T</i> 11,9	0,533
	Тест ХВГ, p	0,436	0,353	—

Продолжение Таблицы 4.1

Ген	Генотип, n, %	Подгруппа легкого течения COVID-19, (n = 112)	Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19, (n = 130)	Точный критерий Фишера, P
704 T/C (rs699) гена AGT	T/T*	27 (24,1 %)	13 (10,0 %)	0,005*
	T/C	61 (54,5 %)	58 (44,6 %)	0,156
	C/C*	24 (21,4 %)	59 (45,4 %)	< 0,001*
	Аллель, %	T 51,3 / C 48,7	T 32,3 / C 67,7	< 0,001*
	Тест ХБГ, p	0,449	> 0,999	—
1166 A/C (rs5186) гена AGTR1	A/A	66 (58,9 %)	80 (61,5 %)	0,695
	A/C	37 (33,0 %)	42 (32,3 %)	0,999
	C/C	9 (8,0 %)	8 (6,2 %)	0,620
	Аллель, %	A 75,4 / C 24,6	A 77,7 / C 22,3	0,635
	Тест ХБГ, p	0,434	0,645	—
278 INS/DEL(rs1799752) гена ACE	INS/INS	31 (27,7 %)	25 (19,2 %)	0,129
	INS/DEL	64 (57,1 %)	65 (50,0 %)	0,302
	DEL/DEL*	17 (15,2 %)	40 (30,8 %)	0,006*
	Аллель, %	INS 56,2 / DEL 43,8	INS 44,2 / DEL 55,8	0,011*
	Тест ХБГ, p	0,305	0,449	—
1675 G/A (rs1403543) гена AGTR2	G/G	26 (23,2 %)	27 (20,8 %)	0,184
	G/A*	35 (31,3 %)	52 (40,0 %)	0,028*
	A/A	51 (45,5 %)	51 (39,2 %)	0,795
	Аллель, %	G 38,8 / A 61,2	G 40,8 / A 59,2	0,734
	Тест ХБГ, p	0,056	0,065	—
-344 C/T (rs1799998) гена CYP11B2	C/C	29 (25,9 %)	35 (26,9 %)	0,885
	C/T	55 (49,1 %)	63 (48,5 %)	0,999
	T/T	28 (25,0 %)	32 (24,6 %)	0,999
	Аллель, %	C 50,4 / T 49,6	C 51,2 / T 48,8	0,921
	Тест ХБГ, p	0,851	0,728	—

Продолжение Таблицы 4.1

Ген	Генотип, n, %	Подгруппа легкого течения COVID-19, (n = 112)	Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19, (n = 130)	Точный критерий Фишера, P
786 T/C (rs2070744) гена eNOS	C/C	8 (7,1 %)	18 (13,8 %)	0,101
	C/T	56 (50,0 %)	51 (39,2 %)	0,119
	T/T	48 (42,9 %)	61 (46,9 %)	0,604
	Аллель, %	C 32,1/ T 67,9	C 33,5/ T 66,5	0,833
	Тест ХВГ, p	0,192	0,172	—
894 G/T (rs1799983) гена eNOS	G/G	64 (57,1 %)	72 (55,4 %)	0,796
	G/T	46 (41,1 %)	46 (35,4 %)	0,426
	T/T*	2(1,8 %)	12 (9,2 %)	0,014*
	Аллель, %	G 77,7 / T 22,3	G 73,1/ T 26,9	0,288
	Тест ХВГ, p	0,060	0,266	—
-1082 A/G (rs1800896) гена IL-10	A/A	16 (14,3 %)	22 (16,9 %)	0,600
	A/G	46 (41,1 %)	56 (43,1 %)	0,795
	G/G	50 (44,6 %)	52 (40,0 %)	0,515
	Аллель, %	G 34,8 / A 65,2	G 38,5 / A 61,5	0,463
	Тест ХВГ, p	0,304	0,353	—
1378 G/T (rs4961) гена ADD1	G/G	78 (69,6 %)	85 (65,4 %)	0,495
	G/T	29 (25,9 %)	44 (33,8 %)	0,207
	T/T	5 (4,5 %)	1 (0,8 %)	0,098
	Аллель, %	G 82,6 / T 17,4	G 82,3 / T 17,7	0,877
	Тест ХВГ, p	0,319	0,076	—
594 G/T (p, Lys198Asn) гена EDN	G/G	69 (61,6 %)	78 (60,0 %)	0,895
	G/T	34 (30,4 %)	41 (31,5 %)	0,890
	T/T	9 (8,0 %)	11 (8,5 %)	0,999
	Аллель, %	G 76.8 / T 23.2	G 75.8 / T 24.2	0,877
	Тест ХВГ, p	0,116	0,148	—

Окончание Таблицы 4.1

Ген	Генотип, n, %	Подгруппа легкого течения COVID-19, (n = 112)	Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19, (n = 130)	Точный критерий Фишера, P
825 C/T (rs5443) гена GNB3	C/C	39 (32.0 %)	34 (26,9 %)	0,381
	C/T	57 (46.7 %)	66 (50,8 %)	0,156
	T/T	26 (21,3 %)	30 (23,1 %)	0,854
	Аллель, %	C 55,3 / T 44.7	C 51,5 / T 48.5	0,446
	Тест ХВГ, p	0,587	0,861	—

Анализ распределения генотипов показал, что во всех случаях соблюдено равновесие Харди – Вайнберга в обеих сравниваемых подгруппах ($p > 0,05$), за исключением варианта 1675 G/A (rs1403543) гена *AGTR2*, для которого отмечено отклонение от равновесия. Это, вероятно, связано с небольшим числом носителей редкого аллеля и ограниченной численностью выборки у мужчин, поскольку данный ген локализован на X-хромосоме, что снижает статистическую устойчивость распределения генотипов в гендерно смешанной популяции. Генотип *DEL/DEL* по варианту *INS/DEL* 287 (rs1799752) гена *ACE* значимо чаще выявлялся у больных ИБС со среднетяжелым течением COVID-19 (30,8 % vs 15,2 % в 1-й подгруппе; $p = 0,006$). Также была выявлена значимая разница в распределении аллелей: аллель *DEL* преобладал во 2-й подгруппе (55,8 % vs 43,8 %; $p = 0,011$), что может отражать его ассоциацию с неблагоприятными сосудистыми реакциями, обусловленными более высокой экспрессией АПФ. Кроме того, в данной подгруппе значимо чаще встречались генотипы *T/C* и *C/C* варианта 704 *T/C* гена *AGT*, тогда как частота *T/T* генотипа была значимо ниже по сравнению с пациентами с легким течением COVID-19 (10 % vs 24,1 %; $p = 0,005$). Различия по частоте *C/C* генотипа также достигали статистической значимости ($p < 0,001$), что может свидетельствовать о потенциальной роли данного ВНП в регуляции активности ангиотензиногена у больных ИБС в постковидном периоде.

Частота гомозиготного вариантного генотипа *T/T* гена *eNOS* (894 *G/T*) у пациентов с ИБС, перенесших среднетяжелое течение COVID-19, была значимо выше по сравнению с пациентами, перенесшими инфекцию в легкой форме (9,2 % vs 1,8 %; $p = 0,014$). В обеих подгруппах распределение генотипов по варианту 1675 *G/A* гена *AGTR2* было сопоставимым за исключением гетерозиготного генотипа *G/A*, который значимо чаще встречался у пациентов со среднетяжелым COVID-19 (40,0 % vs 31,3 %, $p = 0,028$). Аллельные частоты различий не выявили ($p = 0,734$).

По ряду изучаемых генов, включая *AGT* (521 *C/T*), *eNOS* (786 *T/C*), *AGTR1* (1166 *A/C*), -1082 *A/G* (*rs1800896*) гена *IL-10*, *CYP11B2* (-344 *C/T*), *ADD1* (1378 *G/T*), *EDN* (594 *G/T*), *GNB* (825 *C/T*) статистически значимых различий между подгруппами выявлено не было, что может свидетельствовать о меньшем влиянии данных ВНП на тяжесть течения перенесенного COVID-19 у больных стабильной ИБС.

Изучение ассоциации степени тяжести COVID-19 в остром периоде с ВНП генов гемостаза, сосудистой регуляции и фолатного цикла у больных ИБС проведено у 112 пациентов с лёгким течением заболевания (55,0 %) и у 130 пациентов со среднетяжёлым течением инфекции (57,0 %) (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Ассоциация степени тяжести перенесённой COVID-19-инфекции с частотой генотипов и аллелей генов гемостаза, сосудистой регуляции и фолатного цикла у больных стабильной ишемической болезнью сердца

Ген	Генотип, n, %	Подгруппа легкого течения COVID-19, (n = 112)	Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19, (n = 130)	Точный критерий Фишера, P
20210 <i>G/A</i> (<i>rs1799963</i>) гена <i>F2</i>	<i>G/G</i>	111 (99,1 %)	128 (98,5 %)	0,999
	<i>G/A</i>	1 (0,9 %)	2 (1,5 %)	0,999
	<i>A/A</i>	0	0	—
	Аллель, %	<i>G</i> 99,5/ <i>A</i> 0,4	<i>G</i> 99,2/ <i>A</i> 0,8	1,000
	Тест ХВГ, p	—	—	—

Продолжение Таблицы 4.2

Ген	Генотип, n, %	Подгруппа легкого течения COVID-19, (n = 112)	Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19, (n = 130)	Точный критерий Фишера, P
1691 G/A (мутация Leiden, rs6025) гена F5	G/G	107 (95,5 %)	126 (96,9 %)	0,737
	G/A	5 (5,4 %)	4 (3,1 %)	0,737
	A/A	0	0	—
	Аллель, %	G 97,7/ A 2,2	G 98,4/ A 1,5	0,821
	Тест ХВГ, p	—	—	—
10976 G/A (rs6046) гена F7	G/G	85 (75,9 %)	96 (73,8 %)	0,768
	G/A	26 (23,2 %)	31 (23,8 %)	0,999
	A/A	1 (0,9 %)	3 (2,3 %)	0,626
	Аллель, %	G 87,5/ A 12,5	G 85,8/ A 14,2	0,672
	Тест ХВГ, p	> 0,999	0,722	—
103 G/T (rs5985) гена F13A1	G/G	59 (52,7 %)	68 (52,3 %)	0,999
	G/T	46 (41,1 %)	57 (43,8 %)	0,697
	T/T	7 (6,2 %)	5 (3,8 %)	0,555
	Аллель, %	G 73,2/ T 26,8	G 74,2/ T 25,8	0,881
	Тест ХВГ, p	0,810	0,114	—
1298A/C (rs1801131) гена MTHFR	A/A	53 (47,3 %)	63 (48,5 %)	0,898
	A/C	45 (40,2 %)	57 (43,8 %)	0,603
	C/C	14 (12,5 %)	10 (7,7 %)	0,281
	Аллель, %	A 67,4/ C 32,6	A 70,4/ C 29,6	0,544
	Тест ХВГ, p	0,4474	0,6567	—
677 C/T (rs1801133) гена MTHFR	C/C	59 (52,7 %)	63 (48,5 %)	0,522
	C/T	48 (42,9 %)	55 (42,3 %)	0,999
	T/T	5 (4,5 %)	12 (9,2 %)	0,207
	Аллель, %	C 74,1/ T 25,9	C 69,6/ T 30,4	0,321
	Тест ХВГ, p	0,323	> 0,999	—
66 A/G (rs1801394) гена MTRR	A/A	18 (16,1 %)	28 (21,5 %)	0,326
	A/G	60 (53,6 %)	65 (50,0 %)	0,607
	G/G	34 (30,4 %)	37 (28,5 %)	0,778
	Аллель, %	A 42,9/ G 57,1	A 46,5/ G 53,5	0,471
	Тест ХВГ, p	0,439	> 0,999	—

Окончание Таблицы 4.2

Ген	Генотип, n, %	Подгруппа легкого течения COVID-19, (n = 112)	Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19, (n = 130)	Точный критерий Фишера, P
2756 A/G (rs1805087) гена MTR	A/A	58 (51,8 %)	80 (61,5 %)	0,152
	A/G	49 (43,8 %)	44 (33,8 %)	0,145
	G/G	5 (4,5 %)	6 (4,6 %)	0,999
	Аллель, %	A 78,5/ G 26,3	A 73,7/ G 21,5	0,258
	Тест ХВГ, p	0,228	> 0,999	—
455 G/A (rs1800790) гена FGB	A/A	1 (0,9 %)	4 (3,1 %)	0,377
	G/A	34 (30,4 %)	55 (42,3 %)	0,062
	G/G	77 (68,8 %)	71 (54,6 %)	0,026*
	Аллель, %	G 83,9/ A 16,1	G 75,8/ A 24,2	0,035*
	Тест ХВГ, p		0,099	—
675 5G/4G (rs1799768) гена SERPINE1 (PAII)	4G/4G	27 (24,1 %)	30 (23,1 %)	0,880
	5G/4G	56 (50,0 %)	72 (55,4 %)	0,440
	5G/5G	29 (25,9 %)	28 (21,5 %)	0,450
	Аллель, %	5G 50,9/ 4G 49,1	5G 49,2/ 4G 50,8	0,784
	Тест ХВГ, p	> 0,999		—
807 C/T (rs1126643) гена ITGA2	C/C*	55 (49,1 %)	38 (29,2 %)	0,002*
	C/T	45 (40,2 %)	59 (45,4 %)	0,437
	T/T*	12 (10,7 %)	33 (25,4 %)	0,005*
	Аллель, %	C 69,2 / T 30,8	C 51,9/ T 48,1	< 0,001*
	Тест ХВГ, p	0,513	0,296	—
1565 T/C (rs5918) гена ITGB3	C/C*	1 (0,9 %)	10 (7,7 %)	0,012*
	T/C	36 (32,1 %)	32 (24,6 %)	0,201
	T/T	75 (67,0 %)	88 (67,7 %)	0,999
	Аллель, %	C 83,0/ T 17,0	C 80,0 / T 20,0	0,460
	Тест ХВГ, p	0,190	0,074	—

В ходе анализа распределения генотипов и аллельных частот исследованных ВВП у пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19 установлено, что большинство ВВП соответствовали равновесию

Харди – Вайнберга в обеих подгруппах, что подтверждает популяционную репрезентативность и корректность полученных генетических данных. Однако, для ВНП 1691 G/A (rs6025) гена *F5* и 20210 G/A (rs1799963) гена *F2* тест на соответствие закону Харди-Вайнберга невозможно корректно рассчитать, поскольку в обеих подгруппах отсутствуют гомозиготы по аллелю (A/A), а частота носительства гетерозигот крайне низка. Такие условия приводят к недостаточной мощности для статистического анализа и нарушению предпосылок точного теста ХВГ. В целом, для большинства исследуемых генов статистически значимых различий в частоте генотипов и аллелей между подгруппами не отмечено, что указывает на сопоставимый генетический фон в отношении ряда про- и антикоагулянтных, фолатметаболических и вазоактивных маркеров. В отношении генов метаболизма фолатов (*MTHFR*, *MTRR*, *MTR*) и факторов коагуляции (*F2*, *F5*, *F7*, *F13A1*) значимых различий по распределению генотипов и аллелей между подгруппами не выявлено, что может свидетельствовать об отсутствии их влияния на вариабельность клинического течения COVID-19 в данной популяции. Генотип С/С ВНП *ITGB3* (rs5918) был чаще представлен во 2-й подгруппе ($p = 0.012$) несмотря на отсутствие различий по аллелям, то может свидетельствовать о потенциальной вовлеченности данного генетического варианта в процессы тромбообразования и регуляции тромбоцитарной функции. Аналогично, для варианта *ITGA2* (rs1126643) было выявлено статистически значимое увеличение частоты гомозиготного генотипа Т/Т у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 ($p = 0,005$), а также различие по аллельным частотам ($p < 0,001$), что позволяет предположить участие данного ВНП в патогенезе тромбообразования и нарушений коагуляционного гомеостаза. Существенные отличия по генотипу G/G и аллельным частотам также были установлены для гена *FGB* (rs1800790), что подтверждает возможную роль фибриногена в формировании системного воспалительного ответа при COVID-19.

Таким образом, на основании полученных данных можно выделить гены-кандидаты, ассоциированные с развитием среднетяжёлого течения COVID-19 у пациентов со стабильной ИБС. К ним относятся варианты *ITGA2* (807 С/Т,

rs1126643), *ITGB3* (1565 T/C, rs5918), *ACE* (Del287 INS/DEL), *AGT* (704 T/C, rs699), *AGTR2* (1675 G/A, rs1403543) и *eNOS* (894 G/T, rs1799983). В то же время более благоприятное – легкое течение коронавирусной инфекции у больных ИБС может быть связано с носительством генотипа *G/G* гена 455 G/A (rs1800790) *FGB* и генотипа *T/T* варианта 704 T/C (rs699) гена *AGT*. Такие ассоциации могут отражать различия в индивидуальной генетически детерминированной реакции на вирусную инфекцию и потенциал к активации воспалительных, вазоактивных и тромботических механизмов.

4.2 Варианты нуклеотидной последовательности генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, сосудистого ремоделирования, гемостаза и фолатного цикла у больных группы активного наблюдения в зависимости от времени дебюта ишемической болезни сердца

Изучение ассоциации времени дебюта ИБС с вариантами нуклеотидной последовательности генов РААС, сосудистого ремоделирования, гемостаза и фолатного цикла проведено у 117 (48,5 %) пациентов подгруппы ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде, и у 124 (51,4 %) пациентов подгруппы ИБС, диагностированной до перенесённой инфекции (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Ассоциация времени дебюта ишемической болезни сердца с частотой генотипов и аллелей вариантов нуклеотидной последовательности генов РААС, вазоактивных и сигнальных путей, а также медиаторов воспаления у больных стабильной ишемической болезнью сердца

Ген	Генотип, n, %	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 117)	Подгруппа «ИБС, диагностированной до перенесенной инфекции» (n = 124)	Точный критерий Фишера, P
521 C/T (rs4762) гена AGT	C/C	87 (74,4 %)	98 (79,0 %)	0,446
	C/T	27(23,1 %)	23(18,5 %)	0,429
	T/T	3 (2,6 %)	3 (2,4 %)	0,999
	Аллель, %	C 85,9/ T 14,1	C 88,3/ T11,7	0,511
	Тест ХВГ, p	0,698	0,213	—
704 T/C (rs699) гена AGT	T/T	21 (17,9 %)	19 (15,3 %)	0,607
	T/C	62 (53,0 %)	56 (45,2 %)	0,247
	C/C	34 (29,1 %)	49 (39,5 %)	0,104
	Аллель, %	T44,4/ C 55,6	T37,9/ C 69,1	0,171
	Тест ХВГ, p	0,582	0,718	—
1166 A/C (rs5186) гена AGTR1	A/A	69 (59,0 %)	76 (61,3 %)	0,792
	A/C	38 (32,5 %)	41 (33,1 %)	0,999
	C/C	10 (8,5 %)	7 (5,6 %)	0,455
	Аллель, %	A 75,4 / C 24,8	A 77,8/ C 22,2	0,514
	Тест ХВГ, p	0,211	0,607	—
287 INS/DEL(rs1799752) гена ACE	INS/INS	32 (27,4 %)	24 (19,4 %)	0,170
	INS/DEL	60 (51,3 %)	68 (54,8 %)	0,607
	DEL/DEL	25 (21,4 %)	32 (25,8 %)	0,451
	Аллель, %	INS 53,0/ DEL 47,0	INS 46,8 / DEL 53,2	0,211
	Тест ХВГ, p	0,853	0,283	—

Продолжение Таблицы 4.3

Ген	Генотип, n, %	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 117)	Подгруппа «ИБС, диагностированной до перенесенной инфекции» (n = 124)	Точный критерий Фишера, P
<i>-344 C/T (rs1799998) гена CYP11B2</i>	<i>C/C</i>	30 (25,6 %)	34 (27,4 %)	0,790
	<i>C/T</i>	53 (45,3 %)	65 (52,4 %)	0,427
	<i>T/T</i>	34 (29,1 %)	25 (20,2 %)	0,180
	<i>Аллель, %</i>	C 59,0/ C 41,0	C 54,0/46,0	0,341
	<i>Тест ХВГ, p</i>	0,355	0,593	—
<i>786 T/C (rs2070744) гена eNOS</i>	<i>T/T*</i>	45 (38,5 %)	64 (51,6 %)	0,048*
	<i>C/T*</i>	59 (50,4 %)	47 (37,9 %)	0,050*
	<i>C/C</i>	13 (11,1 %)	13 (10,5 %)	0,999
	<i>Аллель, %</i>	T 63,7 /C 36,3	T 70,6 /C 29,4	0,123
	<i>Тест ХВГ, p</i>	0,425	0,386	—
<i>894 G/T (rs1799983) гена eNOS</i>	<i>G/G*</i>	58 (49,6 %)	77 (62,1 %)	0,049*
	<i>G/T*</i>	53 (45,3 %)	39 (31,5 %)	0,034*
	<i>T/T</i>	6 (5,1 %)	8 (6,5 %)	0,779
	<i>Аллель, %</i>	G 27,8 /T 72,2	G 22,2 / T 77,8	0,162
	<i>Тест ХВГ, p</i>	0,247	0,305	—
<i>-1082 A/G (rs1800896) гена IL-10</i>	<i>A/A</i>	19 (16,2 %)	19 (15,3 %)	0,861
	<i>A/G*</i>	42 (35,9 %)	60 (48,4 %)	0,050*
	<i>G/G</i>	56 (47,9 %)	45 (36,3 %)	0,089
	<i>Аллель, %</i>	A 34,2/ G 65,8	A 39,5/ G 60,5	0,278
	<i>Тест ХВГ, p</i>	0,039	>0,999	—
<i>1378 G/T (rs4961) гена ADD1</i>	<i>G/G*</i>	72 (61,5 %)	91 (73,4 %)	0,050*
	<i>G/T*</i>	42 (35,9 %)	30 (24,2 %)	0,050*
	<i>T/T</i>	3 (2,6 %)	3 (2,4 %)	0,999
	<i>Аллель, %</i>	G 79,5/ T 20,5	G 85,5/ T 14,5	0,116
	<i>Тест ХВГ, p</i>	0,398	0,719	—

Окончание Таблицы 4.3

Ген	Генотип, n, %	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 117)	Подгруппа «ИБС, диагностированной до перенесенной инфекции» (n = 124)	Точный критерий Фишера, P
<i>594 G/T (p. Lys198Asn) гена EDN</i>	<i>G/G</i>	71 (60,7 %)	76 (61,3 %)	0,923
	<i>G/T</i>	40 (34,2 %)	42 (33,9 %)	0,959
	<i>T/T</i>	6 (5,1 %)	6 (4,8 %)	0,999
	<i>Алель, %</i>	G 77,8 / T 22,2	G 78,2 / T 21,8	0,869
	<i>Тест ХВГ, p</i>	0,905		—
<i>825 C/T (rs5443) гена GNB3</i>	<i>C/C</i>	39 (33,3 %)	32 (25,8 %)	0,236
	<i>C/T</i>	54 (46,2 %)	63 (50,8 %)	0,479
	<i>T/T</i>	24 (20,5 %)	24 (23,4 %)	0,624
	<i>Алель, %</i>	C 56,4 / T 43,6	C 51,2 / T 48,8	0,217
	<i>Тест ХВГ, p</i>	0,125	0,849	—

Статистическая проверка соответствия распределения генотипов закону Харди-Вайнберга (ХВГ) показала, что для большинства исследуемых ВВП равновесие соблюдалось в обеих подгруппах ($p > 0,05$), за исключением варианта *-1082 A/G (rs1800896)* гена *IL-10* в подгруппе с впервые диагностированной ИБС, где наблюдалось статистически значимое отклонение от ХВГ ($p = 0,039$), что может указывать на селективное давление или особенности структуры выборки. При сравнении частот аллелей между подгруппами для всех исследованных ВВП генов значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$), включая гены *AGT (rs4762 u rs699)*, *AGTR1 (rs5186)*, *ACE (rs1799752)*, *AGTR2 (rs1403543)*, *CYP11B2 (rs1799998)*, *eNOS (rs2070744 u rs1799983)*, *IL-10 (rs1800896)*, *EDN (rs5370) u GNB3 (rs5443)*.

В то же время, при анализе частот отдельных генотипов были получены статистически значимые или пограничные различия для ряда ВВП. Так, в подгруппе ИБС-ДКВ значимо чаще встречался гетерозиготный вариант *G/T* гена

eNOS (rs1799983) ($p = 0,034$), а гомозиготный генотип *G/G* демонстрировал пограничную значимость ($p = 0,049$). Также различия, близкие к статистической значимости, были выявлены для гомозиготного и гетерозиготного носительства по варианту 786 *T/C* (rs2070744) гена *eNOS* ($p = 0,048$ и $p = 0,050$ соответственно) и по гену *IL-10* (rs1800896), где гетерозиготы *A/G* чаще регистрировались в группе с ИБС-ДКВ ($p = 0,050$). Подобная пограничная тенденция отмечена и для варианта 1378 *G/T* (rs4961) гена *ADD1*, как по генотипу *G/G* ($p = 0,050$), так и по *G/T* ($p = 0,050$), что может отражать умеренное смещение распределения. Это позволяет предположить, что, несмотря на отсутствие значимых различий по аллельным частотам, выявленные тенденции в распределении отдельных генотипов, особенно в генах *eNOS*, *IL-10* и *ADD1*, могут свидетельствовать о вовлеченности этих вариантов в механизмы развития ИБС в постковидном контексте и требуют дальнейшего изучения на расширенных выборках. Результаты подтверждают гипотезу о возможной генетической предрасположенности к различному типу сосудистого ремоделирования и воспалительной реакции после перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

После оценки ВВП генов гемостаза и фолатного цикла у больных ИБС в зависимости от времени дебюта заболевания установлено, что распределение полиморфных локусов изучаемых генов в сравниваемых подгруппах соответствовало теоретически ожидаемому при равновесии Харди – Вайнберга (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Ассоциация времени дебюта ишемической болезни сердца с частотой генотипов и аллелей генов гемостаза, сосудистой регуляции и фолатного цикла

Ген	Генотип, n, %	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 117)	Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 124)	Точный критерий Фишера, P
20210 G/A (rs1799963) гена F2	G/G	115 (98,3 %)	123 (99,2 %)	0,999
	G/A	2 (1,7 %)	1 (0,8 %)	0,613
	A/A	0	0	—
	Аллель, %	G 99,1 / A 0,9	G 99,6 / A 0,4	0,615
	Тест ХВГ, p	—	—	—
1691 G/A (мутация Leiden, rs6025) гена F5	G/G	111 (94,9 %)	122 (97,6 %)	0,322
	G/A	6 (5,1 %)	3 (2,4 %)	0,322
	A/A	0	0	—
	Аллель, %	G 97,4 / A 2,6	G 99,6 / A 1,2	0,301
	Тест ХВГ, p	—	—	—
10976 G/A (rs6046) гена F7	G/G	93 (79,5 %)	87 (70,2 %)	0,105
	G/A	23 (19,7 %)	34 (27,4 %)	0,174
	A/A	1 (0,9 %)	3 (2,4 %)	0,622
	Аллель, %	G 89,3 / A 10,7	G 83,9 / A 16,1	0,078
	Тест ХВГ, p	> 0,999	> 0,999	—
103 G/T (rs5985) гена F13A1	G/G	65 (55,6 %)	62 (50,0 %)	0,439
	G/T	46 (39,3 %)	57 (46,0 %)	0,301
	T/T	6 (5,1 %)	5 (4,0 %)	0,764
	Аллель, %	G 75,2 / T 24,8	G 73,0 / T 27,0	0,617
	Тест ХВГ, p	0,803	0,108	—
1298A/C (rs1801131) гена MTHFR	A/A	64 (54,7 %)	52 (41,9 %)	0,054
	A/C	43 (36,8 %)	59 (47,6 %)	0,092
	C/C	10 (8,5 %)	13 (10,5 %)	0,665
	Аллель, %	A 73,1 / C 26,9	A 65,8 / C 34,2	0,175
	Тест ХВГ, p	0,483	0,690	—

Продолжение Таблицы 4.4

Ген	Генотип, n, %	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 117)	Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 124)	Точный критерий Фишера, P
677 C/T (rs1801133) гена MTHFR	C/C	63 (53,8 %)	58 (46,8 %)	0,303
	C/T	44 (37,6 %)	59 (47,6 %)	0,121
	T/T	10 (8,5 %)	7 (5,6 %)	0,455
	Аллель, %	C 72,6 / T 27,4	C 70,6 / T 29,4	0,652
	Тест ХВГ, p	0,641	0,133	—
66 A/G (rs1801394) гена MTRR	A/A	18 (15,4 %)	27 (21,8 %)	0,248
	A/G	66 (56,4 %)	59 (47,6 %)	0,198
	G/G	33 (28,2 %)	38 (30,6 %)	0,778
	Аллель, %	A 43,6 / G 56,4	A 45,6 / G 54,4	0,722
	Тест ХВГ, p		0,717	—
2756 A/G (rs1805087) гена MTR	A/A	66 (56,4 %)	72(58,1 %)	0,896
	A/G	47 (40,2 %)	45 (36,3 %)	0,596
	G/G	4 (3,4 %)	7 (5,6 %)	0,541
	Аллель, %	A 76,5 / G 23,5	A 76,2 / G 23,8	0,999
	Тест ХВГ, p	0,303	> 0,999	—
455 G/A (rs1800790) гена FGB	A/A	2(1,7 %)	3(2,4 %)	0,999
	G/A	42 (35,9 %)	47(37,9 %)	0,790
	G/G	73 (62,4 %)	74(59,7 %)	0,693
	Аллель, %	G 80,3 / A 19,7	G 78,6/ A 21,4	0,654
	Тест ХВГ, p	0,238	0,192	—
675 5G/4G (rs1799768) гена SERPINE1 (PAI1)	4G/4G	24 (20,5 %)	33 (26,6 %)	0,291
	5G/4G	65 (55,6 %)	62 (50,0 %)	0,439
	5G/5G	28 (23,9 %)	29 (23,4 %)	0,999
	Аллель, %	4G 48,3/ 5G 51,7	4G 51,6/ 5G 48,4	0,553
	Тест ХВГ, p	0,269	> 0,999	—

Продолжение Таблицы 4.4

Ген	Генотип, n, %	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 117)	Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 124)	Точный критерий Фишера, P
807 C/T (rs1126643) гена ITGA2	C/C	45 (38,5 %)	47 (37,9 %)	0,999
	C/T	55 (47,0 %)	49 (39,5 %)	0,245
	T/T	17 (14,5 %)	28 (22,6 %)	0,137
	Аллель, %	C 62,0/ T 38,0	C 57,7/ T 42,3	0,336
	Тест ХВГ, p	> 0,999	0,105	—
1565 T/C (rs5918) гена ITGB3	C/C	5 (4,3 %)	6 (4,8 %)	0,999
	T/C	34 (29,1 %)	34 (27,4 %)	0,999
	T/T	78 (66,7 %)	84 (67,7 %)	0,999
	Аллель, %	T 81,2/ C 18,8	T 81,5/ C 18,5	0,999
	Тест ХВГ, p	0,552	0,367	—

Представленные данные свидетельствуют о наличии сходных генетических профилей у пациентов с ИБС-ПКВ и с ИБС-ДКВ. В обеих подгруппах наблюдались сопоставимые частоты генотипов большинства анализируемых ВНП, включая варианты генов системы гемостаза (*F2*, *F5*, *FGB*, *F13A1*, *ITGA2*, *ITGB3*, *SERPINE1*, *F7*), а также фолатного цикла (*MTHFR*, *MTRR*, *MTR*). Высокая частота носительства аллеля *G* по гену *F2* (rs1799963) и аллеля *A* по *F5* (rs6025, мутация Лейдена) в обеих группах отражает общую предрасположенность к тромботическим осложнениям. Аналогично, распространенность аллеля *T* по *ITGA2* (rs1126643), а также по *ITGB3* (rs5918) может быть связана с усилением тромбоцитарной агрегации и риском сосудистых катастроф после перенесенной инфекции. Нарушение метаболизма гомоцистеина, обусловленное носительством аллелей *C* и *T* в вариантах *MTHFR* (rs1801131, rs1801133), а также аллелей *G* в генах *MTRR* (rs1801394) и *MTR* (rs1805087), способно способствовать формированию эндотелиальной дисфункции и прогрессированию атеросклероза. Таким образом, у больных стабильной ИБС в постковидном периоде выявлены

характерные генетические особенности, ассоциированные с повышенным риском тромбоза, атеросклероза, гипергомоцистеинемии и АГ. Эти особенности могут усугублять течение ИБС в условиях системного воспаления, индуцированного перенесенным COVID-19 и способствовать сосудистым осложнениям в отдаленном постинфекционном периоде.

Следующим этапом исследования стало проведение корреляционного анализа, целью которого было выявление статистически значимых ассоциаций между генетическими вариантами и клинико-лабораторными, ангиографическими и функциональными параметрами у пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде. Корреляционному анализу подвергались только те ВНП генов, которые ранее продемонстрировали статистически значимые различия в частоте носительства между подгруппами пациентов. Такой подход позволил сфокусироваться на наиболее вероятных генетических модификаторах фенотипа стабильной ИБС в постковидном периоде и минимизировать влияние случайных ассоциаций. У пациентов с ИБС верифицированной в постковидном периоде, носительство варианта *eNOS* -786T>C ассоциировалось с рядом клинико-лабораторных и генетических характеристик (Таблица 4.5)

Таблица 4.5 – Коэффициенты корреляции варианта гена 786 T/C (*rs2070744*) гена *eNOS* с клинико-лабораторными и генетическими показателями у больных стабильной ИБС, перенесших COVID-19

Показатель	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде», r (p)	Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции», r (p)
Фибрилляция предсердий	-0,18 (0,044*)	—
Стадия ХСН	-0,19 (0,038*)	—
Ожирение	0,19 (0,034*)	—
894 G/T (<i>rs1799983</i>) гена <i>eNOS</i>	-0,41 (< 0,001*)	-0,36 (< 0,001*)
807 C/T (<i>rs1126643</i>) гена <i>ITGA2</i>	0,19 (0,030*)	—

Продолжение Таблицы 4.5

Показатель	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде», г (р)	Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции», г (р)
825 C/T (rs5443) гена <i>GNB3</i>	-0,18 (0,040*)	—
103 G/T (rs5985) гена <i>F13A1</i>	-0,20 (0,030*)	—
675 5G/4G (rs1799768) гена <i>SERPINE1 (PAI1)</i>	-0,19 (0,032*)	—
Уровень триглицеридов	—	0,19 (0,008*)
ФК ХСН	—	-0,22 (0,008*)
1691 G/A (мутация <i>Leiden</i> , rs6025) гена <i>F5</i>	—	0,19 (0,022*)
Гемодинамически значимое поражение огибающей артерии	—	0,23 (0,006*)
Пограничное поражение ветви тупого края	—	-0,19 (0,023*)
Примечание: * статистически значимый показатель связи; г – коэффициент корреляции Спирмена; ФК ХСН – функциональный класс ХСН		

Согласно критериям Чеддока, установлены слабые отрицательные связи с наличием фибрилляции предсердий ($r = -0,18$; $p = 0,044$), стадией ХСН ($r = -0,19$; $p = 0,038$), а также с ВНП, отражающими тромботическую и сосудистую предрасположенность *GNB3* 825 C>T, *F13A1* с.103 G>T и *PAI-1* -675 5G/4G (r от $-0,18$ до $-0,20$; $p < 0,05$). Напротив, слабая положительная корреляция наблюдалась с ожирением ($r = 0,19$; $p = 0,034$) и ВНП гена *ITGA2* ($r = 0,19$; $p = 0,030$). При этом выявлена умеренная отрицательная корреляция между *eNOS* -786T>C и другим функционально значимым вариантом того же гена *eNOS* 894G>T ($r = -0,41$; $p < 0,001$), что может отражать общие механизмы сосудистой дисрегуляции. В подгруппе пациентов с диагностированной ИБС до COVID-19 спектр ассоциаций варьировал, были установлены слабые положительные корреляции между носительством варианта *eNOS* -786T>C и уровнем триглицеридов ($r = 0,19$; $p = 0,008$), а также с наличием гемодинамически значимого стеноза огибающей артерии ($r = 0,23$; $p = 0,006$). Подобная взаимосвязь

отмечена и с носительством протромботического ВНП *F5 1691 G>A* ($r = 0,19$; $p = 0,022$). С другой стороны, выявлены слабые отрицательные связи с ФК ХСН ($r = -0,22$; $p = 0,008$) и пограничным поражением ВТК ($r = -0,19$; $p = 0,023$). Как и в подгруппе ИБС диагностированной в постковидном периоде, подтверждена умеренная отрицательная корреляция с *eNOS 894G>T* ($r = -0,36$; $p < 0,001$). Влияние данного ВНП, вероятно, опосредовано механизмами эндотелиальной дисфункции, нарушением метаболического профиля и предрасположенностью к тромботическим осложнениям. Характер ассоциаций варьирует в зависимости от степени тяжести перенесенной инфекции, что подчеркивает значение стратификации риска в постковидной когорте пациентов с ИБС.

У пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме, вариант *eNOS 894G>T* демонстрировал умеренную отрицательную корреляцию с длительностью стенокардии ($r = -0,25$; $p = 0,002$) и слабую обратную связь с наличием атеросклеротического поражения в брахиоцефальных артериях ($r = -0,22$; $p = 0,021$) (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Коэффициенты корреляции варианта гена *894 G/T (rs1799983)* гена *eNOS* с клинико-лабораторными и генетическими показателями у пациентов с ИБС в постковидном периоде

Показатель	Подгруппа «легкого течения COVID-19», r (p)	Подгруппа «среднетяжелого течения COVID-19», r (p)
Длительность стенокардии	-0,25 (0,002*)	—
Уровень общего холестерина	0,21 (0,006*)	—
Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий	-0,22 (0,021*)	—
Количество гемодинамически значимых пораженных КА	0,23 (0,012*)	—
786 T/C (<i>rs2070744</i>) гена <i>eNOS</i>	-0,41 (< 0,001*)	-0,36 (< 0,001*)
10976 G/A (<i>rs6046</i>) гена <i>F7</i>	0,24 (0,011*)	—

Продолжение Таблицы 4.6

Показатель	Подгруппа «легкого течения COVID-19», r (p)	Подгруппа «среднетяжелого течения COVID-19», r (p)
Гемодинамически незначимое поражение коронарных артерий	-0,24 (0,011*)	—
Инсульт в анамнезе	—	0,22 (0,008*)
521 C/T (rs4762) гена AGT	—	0,20 (0,011*)
Примечание: * статистически значимый показатель связи; r – коэффициент корреляции Спирмена.		

Напротив, была выявлена слабая положительная корреляция с уровнем общего холестерина ($r = 0,21$; $p = 0,006$), числом гемодинамически значимо пораженных коронарных артерий ($r = 0,23$; $p = 0,012$) и носительством ВНП *F7 10976 G>A* ($r = 0,24$; $p = 0,011$). Отдельно стоит отметить статистически значимую обратную корреляцию с *eNOS -786T>C* ($r = -0,41$; $p < 0,001$), что может свидетельствовать о координированном участии этих вариантов в модуляции сосудистого тонуса и эндотелиальной функции. Также выявлена отрицательная связь с наличием гемодинамически незначимого поражения коронарного русла ($r = -0,24$; $p = 0,011$). В подгруппе со среднетяжелым течением COVID-19 спектр значимых ассоциаций оказался иным, носительство *eNOS 894G>T* было связано с слабо выраженной положительной связью с инсультом в анамнезе ($r = 0,22$; $p = 0,008$), а также с ВНП *ACE Del287* ($r = 0,20$; $p = 0,011$). При этом, как и в группе легкой степени, сохранялась умеренная отрицательная корреляция с *eNOS -786T>C* ($r = -0,36$; $p < 0,001$). Наличие значимых ассоциаций с параметрами коронарного кровотока, уровнем холестерина, цереброваскулярной патологией и носительством других функционально значимых ВНП свидетельствует о потенциальной роли данного варианта в модуляции постковидных сосудистых осложнений

У пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме, вариант *AGTR2 1675G>A* демонстрировал умеренно выраженную положительную корреляцию с наличием фибрилляции предсердий ($r = 0,41$; $p = 0,018$) и слабую положительную корреляцию с признаками диастолической дисфункции левого желудочка ($r = 0,30$; $p = 0,026$) (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Коэффициенты корреляции варианта *1675 G/A (rs1403543)* гена *AGTR2* с клинико-лабораторными и ангиографическими показателями у пациентов со стабильный ИБС в постковидном периоде

Показатель	Подгруппа «легкого течения COVID-19», r (p)	Подгруппа «среднетяжелого течения COVID-19», r (p)
Уровень ТТГ	0,20 (0,008*)	—
Уровень MCP-1	0,20 (0,006*)	—
Уровень Ил-10	0,19 (0,010*)	—
Фибрилляция предсердий	0,41 (0,018*)	—
Диастолическая дисфункция ЛЖ	0,30 (0,026*)	—
10976 G/A (rs6046) гена F7	-0,19 (0,039*)	—
Постпрандиальный уровень глюкозы	—	-0,22 (0,047*)
ХСН с умеренно сниженной ФВ	—	0,28 (< 0,001*)
Гемодинамически значимое поражение огибающей артерии	—	0,29 (0,024*)
Примечание: * статистически значимый показатель связи; r –коэффициент корреляции Спирмена.		

Кроме того, наблюдались слабые положительные связи с уровнями ТТГ ($r = 0,20$; $p = 0,008$), провоспалительного хемокина MCP-1 ($r = 0,20$; $p = 0,006$) и противовоспалительного цитокина Ил-10 ($r = 0,19$; $p = 0,010$), что может отражать участие рецепторов ангиотензина II типа 2 в иммунно-гормональной регуляции. Отрицательная связь отмечена с ВВП *F7 10976G>A* ($r = -0,19$; $p = 0,039$), участвующим в активации свертывающей системы. У пациентов со

среднетяжелым течением COVID-19 наблюдалась слабая отрицательная корреляция с уровнем постпрандиальной глюкозы ($r = -0,22$; $p = 0,047$), при этом *AGTR2 1675G>A* ассоциировался с более тяжелым кардиоваскулярным фенотипом: установлены умеренные положительные корреляции с наличием ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса ($r = 0,28$; $p < 0,001$) и с наличием гемодинамически значимого поражения огибающей артерии ($r = 0,29$; $p = 0,024$). Характер выявленных связей варьирует в зависимости от тяжести перенесенного заболевания, что может указывать на динамическое вовлечение рецепторов ангиотензина II типа 2 в патогенез постковидных сердечно-сосудистых осложнений.

У пациентов, перенесших легкую форму COVID-19, отмечена умеренная отрицательная корреляция между *ITGB3 1565T>C* и уровнем HbA1c ($r = -0,30$; $p = 0,047$), что может отражать участие интегринов в регуляции углеводного обмена или эндотелиальной функции, (Таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Коэффициенты корреляции варианта *1565 T/C (rs5918)* гена *ITGB3* у пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде

Показатель	Подгруппа «легкого течения COVID-19», r (p)	Подгруппа «среднетяжелого течения COVID-19», r (p)
Уровень глюкозы натощак	-0,18 (0,012) *	—
Постпрандиальный уровень глюкозы	-0,19 (0,036*)	—
Уровень гликированного гемоглобина	-0,30 (0,047*)	—
Повторный инфаркт миокарда	-0,18 (0,050*)	—
<i>521 C/T (rs4762)</i> гена <i>AGT</i>	0,19 (0,042*)	—
Уровень миоглобина	—	0,20 (0,004*)
Уровень тропонина	—	0,20 (0,017*)
Примечание: * статистически значимый показатель связи; r – коэффициент корреляции Спирмена.		

Отмечена также слабая отрицательная корреляция с эпизодами повторного инфаркта миокарда ($r = -0,18$; $p = 0,050$) и слабая положительная ассоциация с носительством варианта *AGT* 521C>T ($r = 0,19$; $p = 0,042$). У пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 установлены слабые положительные корреляции между *ITGB3* 1565T>C и уровнями миоглобина ($r = 0,20$; $p = 0,004$) и тропонина ($r = 0,20$; $p = 0,017$), что может свидетельствовать об ассоциации данного ВВП с выраженностью миокардиального повреждения, особенно в условиях воспалительного или ишемического стресса, характерного для постковидного состояния. Характер выявленных связей варьирует в зависимости от тяжести перенесенного заболевания: в то время как у пациентов со среднетяжелым течением преобладают маркеры острого повреждения миокарда, у пациентов с легкой формой прослеживаются ассоциации с метаболическими и тромботическими параметрами. Это подчеркивает потенциальную значимость интегрин-опосредованных механизмов в фенотипической реализации постковидных сосудистых осложнений.

У пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме, носительство ВВП 807 C/T гена *ITGA2*, кодирующего $\alpha 2$ -субъединицу интегрина, продемонстрировало слабую положительную корреляцию с уровнем БСЖК ($r = 0,19$; $p = 0,030$), что может свидетельствовать о вовлеченности интегринов в липидный обмен и микрососудистую регуляцию (Таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Коэффициенты корреляции варианта 807 C/T (*rs1126643*) гена *ITGA2* с клинико-метаболическими и генетическими показателями у пациентов с ИБС в постковидном периоде

Показатель	Подгруппа «легкого течения COVID-19», r (p)	Подгруппа «среднетяжелого течения COVID-19», r (p)
Уровень БСЖК	0,19 (0,030*)	—
Микроциркуляторная ИБС	-0,19 (0,032*)	—
786 T/C (<i>rs2070744</i>) гена <i>eNOS</i>	0,19 (0,030*)	—
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	—	-0,20 (0,014*)
704 T/C (<i>rs699</i>) гена <i>AGT</i>	—	0,20 (0,014*)
825 C/T (<i>rs5443</i>) гена <i>GNB3</i>	—	0,24 (0,002*)
Примечание: * статистически значимый показатель связи; r – коэффициент корреляции Спирмена; БСЖК-белок, связывающий жирные кислоты.		

Также установлена слабая отрицательная корреляция с микроциркуляторной формой ИБС ($r = -0,19$; $p = 0,032$), и слабая положительная связь с вариантом *eNOS* -786T>C ($r = 0,19$; $p = 0,030$). В подгруппе среднетяжелой тяжести выявлены иные закономерности: *ITGA2* 807C> T показал слабую положительную корреляцию с носительством ВВП *AGT* 704T>C ($r = 0,20$; $p = 0,014$) и *GNB3* 825C> T ($r = 0,24$; $p = 0,002$), а также слабую отрицательную связь с наличием инсульта в анамнезе ($r = -0,20$; $p = 0,014$). Последнее может указывать на возможный защитный сосудистый эффект, опосредованный через тромбоцитарные и эндотелиальные взаимодействия. Ассоциации с липидными показателями, микрососудистыми формами ИБС и ВВП вазоактивных и тромбоцитарных генов подчеркивают сложное взаимодействие интегрин-опосредованных механизмов с системным воспалением, характерным для последствий перенесенной COVID-19-инфекции.

В подгруппе пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме, вариант *AGT* 704T>C продемонстрировал статистически значимые отрицательные

корреляции с рядом ключевых факторов, характеризующих хроническое течение ССЗ: длительностью стенокардии ($r = -0,19$; $p = 0,014$), длительностью артериальной гипертензии ($r = -0,23$; $p = 0,003$), инфарктом миокарда в анамнезе ($r = -0,27$; $p = 0,002$), а также фактом проведения ЧКВ/АКШ ($r = -0,21$; $p = 0,019$), (Таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Коэффициенты корреляции варианта *704 T/C (rs699) гена AGT* с клиническими, ангиографическими и генетическими показателями у пациентов с ИБС в постковидном периоде

Показатель	Подгруппа «легкого течения COVID-19», r (p)	Подгруппа «среднетяжелого течения COVID-19», r (p)
Длительность стенокардии напряжения	-0,19 (0,014*)	—
Длительность артериальной гипертензии	-0,23 (0,003*)	—
Микроциркуляторная ИБС	0,20 (0,023*)	—
Инфаркт миокарда в анамнезе	-0,27 (0,002*)	—
ЧКВ/АКШ в анамнезе	-0,21 (0,019*)	—
<i>521 C/T (rs4762) гена AGT</i>	-0,22 (0,012*)	—
ИБС диагностирована после COVID-19	0,21 (0,020*)	—
ИБС диагностирована до инфекции SARS-CoV-2	-0,21 (0,021*)	—
Рестеноз коронарных артерий	0,30 (< 0,001*)	—
Уровень глюкозы натощак	—	-0,25 (0,028*)
<i>807 C/T (rs1126643) гена ITGA2</i>	—	0,20 (0,014*)
Поражение ствола ЛКА гемодинамически значимое	—	-0,20 (0,017*)
Деменция умеренной степени	—	0,24 (0,004*)
Примечание: * статистически значимый показатель связи; r – коэффициент корреляции Спирмена; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ЛКА – левая коронарная артерия.		

Отрицательная ассоциация выявлена с носительством варианта *AGT 521C>T* ($r = -0,22$; $p = 0,012$), а также с ИБС, диагностированной до перенесенной

инфекции SARS-CoV-2 ($r = -0,21$; $p = 0,021$). В то же время положительные корреляции установлены с микроциркуляторной формой ИБС ($r = 0,20$; $p = 0,023$), с ИБС, впервые выявленной после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 ($r = 0,21$; $p = 0,020$), а также с наличием рестеноза коронарных артерий ($r = 0,30$; $p < 0,001$). В подгруппе пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 спектр значимых ассоциаций с вариантом *AGT 704T>C* оказался менее обширным. Установлена отрицательная корреляция с уровнем глюкозы натощак ($r = -0,25$; $p = 0,028$), а положительные связи выявлены с носительством варианта *ITGA2 807C>T* ($r = 0,20$; $p = 0,014$) и с деменцией умеренной степени ($r = 0,24$; $p = 0,004$). Кроме того, отмечена слабая положительная корреляция с гемодинамически значимым поражением ствола левой коронарной артерии ($r = 0,20$; $p = 0,017$).

Таким образом, у пациентов с легким течением инфекции формируется преимущественно более благоприятный клинико-генетический профиль, характеризующийся меньшей выраженностью неблагоприятных анамнестических признаков, тогда как при среднетяжелом течении выявляются ассоциации преимущественно с метаболическими и когнитивными нарушениями, а также с тяжелыми формами анатомического поражения коронарного русла.

У пациентов с легким течением COVID-19 установлены статистически значимые положительные корреляции между генотипом *INS/DEL* (rs1799752) гена *ACE* и наличием хронической сердечной недостаточности ($r = 0,20$; $p = 0,025$), ожирения ($r = 0,20$; $p = 0,023$), а также носительством отдельных вариантов генов *F5 1691 G>A* ($r = 0,20$; $p = 0,028$) и *MTRR 66 A>G* ($r = 0,23$; $p = 0,007$) (Таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Коэффициенты корреляции варианта *INS/DEL* (rs1799752) гена *ACE* с клиническими и генетическими показателями у пациентов с ИБС в постковидном периоде

Показатель	Подгруппа «легкого течения COVID-19», r (p)	Подгруппа «среднетяжелого течения COVID-19», r (p)
Хроническая сердечная недостаточность	0,20 (0,025*)	—
Ожирение	0,20 (0,023*)	—
<i>1691 G/A</i> (мутация <i>Leiden</i> , rs6025) гена <i>F5</i>	0,20 (0,028*)	—
<i>66 A/G</i> (rs1801394) гена <i>MTRR</i>	0,23 (0,007*)	—
Давность ИБС	—	0,30 (0,018*)
Синдром зависимости от табака	—	0,25 (0,003*)
Мужской пол	—	0,22 (0,009*)
Легкая степень когнитивных нарушений	—	0,24 (0,004*)
Примечание: * статистически значимый показатель связи; r – коэффициент корреляции Спирмена.		

В подгруппе с перенесенной инфекцией среднетяжелой тяжести значимые положительные корреляции наблюдаются между давностью ИБС ($r = 0,30$, $p = 0,018$), фактом курения ($r = 0,25$, $p = 0,003$), а также вариантом *INS/DEL* (rs1799752) гена *ACE* ($r = 0,88$, $p < 0,001$), что указывает на его высокую степень ассоциации. Кроме того, установлены связи с мужским полом ($r = 0,22$, $p = 0,009$) и наличием легкой степени когнитивных нарушений ($r = 0,24$, $p = 0,004$).

У пациентов с легким течением COVID-19 вариант *455 G/A* (rs1800790) гена *FGF* демонстрировал значимые корреляции с повышенным уровнем VEGF ($r = 0,19$; $p = 0,015$), ожирением ($r = -0,21$; $p = 0,021$), когнитивным статусом по шкале MMSE ($r = -0,20$; $p = 0,032$), а также с ВВП *10976 G/A* гена *F7* ($r = -0,24$; $p = 0,009$) и наличием пограничного поражения ДА ($r = -0,24$; $p = 0,011$), Таблица 4.12.

Таблица 4.12 – Коэффициенты корреляции варианта 455 G/A (rs1800790) гена *FGB* у пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде

Показатель	Подгруппа «легкого течения COVID-19», r (p)	Подгруппа «среднетяжелого течения COVID-19», r (p)
Гликированный гемоглобин	-0,23 (0,126)	0,19 (0,042*)
Ил-1 β	—	0,32 (< 0,001*)
VEGF	0,19 (0,015*)	—
Ожирение	-0,21 (0,021*)	—
10976 G/A (rs6046) гена <i>F7</i>	-0,24 (0,009*)	—
Пограничное поражение диагональной артерии	-0,24 (0,011*)	—
Сохраненный когнитивный статус (28-30 баллов по шкале MMSE)	-0,2 (0,032*)	—
Перенесенный COVID-19 дважды	—	-0,19 (0,033*)
СД 2 типа	—	0,18 (0,040*)
Гемодинамически значимое поражение ПНА	—	0,21 (0,015*)
Примечание: * статистически значимый показатель связи; r – коэффициент корреляции Спирмена; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; Ил-1 β – интерлейкин-1 β ; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; ПНА – передняя нисходящая артерия; MMSE – Mini-Mental State Examination.		

Связь с уровнем гликированного гемоглобина носила пограничный характер ($r = -0,23$; $p = 0,126$). В подгруппе с перенесенным COVID-19 среднетяжелой тяжести отмечены положительные корреляции этого ВВП с уровнями гликированного гемоглобина ($r = 0,19$; $p = 0,042$), Ил-1 β ($r = 0,32$; $p < 0,001$), СД 2 типа ($r = 0,18$; $p = 0,040$), а также с наличием гемодинамически значимого стеноза ПНА ($r = 0,21$; $p = 0,015$). При этом установлена слабая отрицательная связь с повторным эпизодом COVID-19 ($r = -0,19$; $p = 0,033$).

В подгруппе пациентов с впервые диагностированной ИБС в постковидном периоде выявлена достоверная положительная корреляция между вариантом –

1082 A/G гена *IL-10* и наличием атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий ($r = 0,34$; $p < 0,001$), Таблица 4.13.

Таблица 4.13 – Коэффициенты корреляции варианта *-1082 A/G (rs1800896)* гена *IL-10* у пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде

Показатель	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде», r (p)	Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции», r (p)
Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий	0,34 ($< 0,001^*$)	—
Офисное систолическое АД	—	0,19 (0,009*)
<i>1298A/C (rs1801131)</i> гена <i>MTHFR</i>	—	0,23 (0,005*)
<i>1565 T/C (rs5918)</i> гена <i>ITGB3</i>	—	0,17 (0,042*)
<i>521 C/T (rs4762)</i> гена <i>AGT</i>	—	0,17 (0,048*)
Примечание: * статистически значимый показатель связи; r -коэффициент корреляции Спирмена.		

В подгруппе пациентов с ранее установленной ИБС, перенесших COVID-19, данный вариант ассоциировался с уровнем офисного САД ($r = 0,19$; $p = 0,009$), а также демонстрировал положительные корреляции с другими вариантами нуклеотидной последовательности, вовлеченными в патогенез ИБС: *1298A/C* гена *MTHFR* ($r = 0,23$; $p = 0,005$), *1565T/C* гена *ITGB3* ($r = 0,17$; $p = 0,042$), и *521C/T* гена *AGT* ($r = 0,17$; $p = 0,048$).

ГЛАВА 5 ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЙ СПЕКТР И КОГНИТИВНЫЙ СТАТУС

5.1 Показатели тревожно-депрессивного и когнитивного статуса у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде (группа активного наблюдения)

Тревожно-депрессивные и когнитивные нарушения являются значимым компонентом клинической характеристики пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде. Медианный показатель тревоги в ГАН составил 6,00 [5,00; 9,00] балла, что соответствует отсутствию клинически значимых симптомов по шкале HADS (Таблица 5.1). Отсутствие тревоги (0–7 баллов) было зарегистрировано у 236 пациентов (54,8 % [95 % ДИ 50,2; 59,3]). Субклинический уровень тревоги (8–10 баллов) выявлен у 125 больных (29,0 % [95 % ДИ 24,9; 33,5]), а клинически выраженная тревога (≥ 11 баллов) – у 70 пациентов (16,2 % [95 % ДИ 12,9; 20,0]). Медианный показатель депрессии составил 5,00 [4,00; 7,00] баллов, что соответствует отсутствию клинически значимой симптоматики. У большинства пациентов ($n = 305$; 70,8 % [95 % ДИ 66,4; 74,8]) депрессия отсутствовала, у 106 (24,6 % [95 % ДИ 20,7; 28,9]) была выявлена субклиническая выраженность, а у 20 (4,6 % [95 % ДИ 2,9; 7,0]) – клинически значимая депрессия.

Таблица 5.1 – Выраженность тревоги и депрессии у больных стабильной ишемической болезнью сердца по шкале HADS в постковидном периоде

Уровень	Тревога		Депрессия	
	n	(%) [95 % ДИ]	n	(%) [95 % ДИ]
Отсутствует	236	(54,76) [50,2; 59,3]	305	(70,77) [66,4; 74,8]
Субклинически выраженная	125	(29,00) [24,9; 33,5]	106	(24,59) [20,7; 28,9]
Клинически выраженная	70	(16,24) [12,9; 20,0]	20	(4,64) [2,9; 7,0]
Me [Q1; Q3], баллы	6, 00 [5, 00; 9,00]		5, 00 [4, 00; 7, 00]	

Таким образом, в когорте больных стабильной ИБС в постковидном периоде преобладали легкие формы тревожно-депрессивных расстройств, тогда как тяжелые клинические проявления депрессии встречались относительно редко.

К снижению качества жизни пациентов способствуют не только тревожно-депрессивные расстройства, но и когнитивные нарушения, распространенность которых значительно возрастает после перенесенной инфекции COVID-19. Согласно данным исследований, одним из наиболее частых и стойких последствий инфицирования SARS-CoV-2 является когнитивный дефицит, проявляющийся снижением памяти, внимания и других высших психических функций. У больных, перенесших COVID-19 в тяжелой и среднетяжелой форме, через шесть месяцев после заболевания когнитивные расстройства выявлялись более чем у трети обследованных: когнитивный дефицит зафиксирован у 35,7 % пациентов. Предикторами когнитивного ухудшения в постковидном периоде являлись сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, а также делирий в острой фазе коронавирусной инфекции [296].

По данным Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), у больных группы активного наблюдения медианное значение составило 24,0 [22,0; 26,0] балла, что соответствует преддементному когнитивному дефициту (Рисунок 5.1).



Рисунок 5.1 – Когнитивный статус больных стабильной ИБС в постковидном периоде

Отсутствие когнитивных нарушений отмечено у 49 пациентов (11,4 % [95 % ДИ 8,7; 14,7]). Преддементные когнитивные нарушения диагностированы у 192 больных (44,5 % [95 % ДИ 39,9; 49,3]), легкая деменция – у 149 (34,6 % [95 % ДИ 30,2; 39,2]), умеренная деменция – у 41 (9,5 % [95 % ДИ 7,1; 12,7]).

Таким образом, среди больных стабильной ИБС ГАН преобладали лица с преддементными и легкими формами когнитивных нарушений, тогда как пациентов с сохранными когнитивными функциями составляли меньшинство.

5.2 Тревожно-депрессивный спектр и когнитивный статус у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от тяжести перенесенной инфекции

Анализ показателей тревоги и депрессии у пациентов с ГАН в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19 в остром периоде выявил значимые различия между подгруппами. В подгруппе пациентов с легким течением COVID-19 медианный показатель тревоги по шкале HADS составил 6,00 [4,00; 8,00] балла, тогда как при среднетяжелом течении – 7,00 [5,00; 9,00] балла ($p = 0,003$). Отсутствие клинически значимой тревоги чаще отмечалось у больных после перенесенной легкой формы инфекции – 67,5 % [60,8; 73,6] vs 43,4 % [37,1; 49,9] при среднетяжелом течении ($p < 0,001$). Напротив, субклиническая тревога регистрировалась статистически значимо чаще при среднетяжелом течении COVID-19 – 36,4 % [30,4; 42,8] по сравнению с 20,7 % [15,7; 26,8] при легком ($p < 0,001$). Доля пациентов с клинически выраженной тревогой также была выше после среднетяжелой формы инфекции – 20,2 % [15,5; 25,9] vs 11,8 % [8,1; 17,0] при легком течении ($p = 0,027$), Таблица 5.2.

Таблица 5.2 – Показатели тревоги и депрессии у больных со стабильной ИБС в зависимости от степени тяжести COVID-19 в остром периоде

Показатель	Уровень	Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 203)	Подгруппа среднетяжелого течения COVID- 19 (n = 228)	Точный критерий Фишера, p
Средний балл HADS тревога, M [ДИ]		6,00 [4,00; 8,00]	7,00 [5,00; 9,00]	0,003*
Тревога, n (%) [95 % ДИ]	Отсутствует	137 (67,5 %) [60,8; 73,6]	99 (43,4 %) [37,1; 49,9]	< 0,001*
	Субклинически выраженная	42 (20,7 %) [15,7; 26,8]	83 (36,4 %) [30,4; 42,8]	< 0,001*
	Клинически выраженная	24 (11,8 %) [8,1; 17,0]	46 (20,2 %) [15,5; 25,9]	0,027
Средний балл HADS депрессия, M [ДИ]		5,00 [3,00; 6,00]	5,00 [4,75; 8,00]	< 0,001*
Депрессия, n (%) [95 % ДИ]	Отсутствует	157 (77,3 %) [71,1; 82,6]	148 (64,9 %) [58,5; 70,8]	0,006*
	Субклинически выраженная	38 (18,7 %) [14,0; 24,6]	68 (29,8 %) [24,3; 36,1]	0,011
	Клинически выраженная	8 (3,9 %) [2,0; 7,6]	12 (5,3 %) [3,0; 9,0]	0,673
Примечание: * статистически значимое различие показателей; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии).				

Сходные тенденции были зафиксированы и в отношении депрессивных симптомов. Медианный показатель депрессии в обеих подгруппах составил 5,00 балла, однако при легкой форме он был ниже [3,00; 6,00], чем при среднетяжелой [4,75; 8,00] ($p < 0,001$). Отсутствие клинически значимой депрессии чаще фиксировалось у пациентов после легкого течения COVID-19 – 77,3 % [71,1; 82,6] vs 64,9 % [58,5; 70,8] при среднетяжелом ($p = 0,006$), Рисунок 5.2 В то же время субклиническая депрессия встречалась чаще после среднетяжелого течения – 29,8 % [24,3; 36,1], чем после легкого – 18,7 % [95 % ДИ 14,0; 24,6] ($p = 0,011$). Доля клинически выраженной депрессии различалась незначимо между группами: 5,3 % [3,0; 9,0] и 3,9 % [2,0; 7,6] соответственно ($p = 0,673$).

При оценке когнитивных нарушений выявлено, что у большинства пациентов с ИБС в постковидном периоде наблюдаются признаки предметных расстройств, выраженность и структура которых зависели от тяжести перенесенной инфекции (Таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Характер когнитивных нарушений у больных стабильной ИБС в зависимости от степени тяжести перенесенной инфекции COVID-19 в остром периоде

Показатель	Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 203)		Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 228)		ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, p
	n	% [ДИ 95 %]	n	% [ДИ 95 %]		
Отсутствие нарушений	32	15,8 [11,4 %; 21,4 %]	17	7,5 [4,7 %; 11,6 %]	0,4 [0,2; 0,8]	0,009*
Преддементные когнитивные нарушения	101	49,8 [42,9 %; 56,6 %]	91	39,9 [33,8 %; 46,4 %]	0,7 [0,4; 1]	0,042*
Деменция легкой степени	57	28,1 [22,3 %; 34,6 %]	92	40,4 [34,2 %; 46,8 %]	1,7 [1,1; 2,7]	0,008*
Деменция умеренной степени	13	6,4 [3,8 %; 10,6 %]	28	12,3 [8,6 %; 17,2 %]	2,0 [1; 4,4]	0,048*

Отсутствие когнитивных нарушений отмечалось у 15,8 % пациентов с легким течением COVID-19 и у 7,5 % пациентов со среднетяжелым течением заболевания (p = 0,009). Преддементные расстройства преобладали в обеих подгруппах, однако достоверно чаще выявлялись при легком течении инфекции (49,8 % vs 39,9 %; p = 0,042).

Деменция легкой и умеренной степени значимо чаще диагностировалась у пациентов, перенесших среднетяжелое течение инфекции: 40,4 % и 12,3 % vs 28,1 % и 6,4 % соответственно (p = 0,008 и 0,048).

Средний балл по шкале MMSE в подгруппе легкого течения составил 25,00 [23,00; 27,00], что соответствует уровню преддементных нарушений. В подгруппе со среднетяжелым течением COVID-19 данный показатель был значимо ниже – 23,00 [22,00; 25,00] ($p < 0,001$), что указывает на более выраженное снижение когнитивных функций у пациентов, перенесших среднетяжелую форму заболевания (Рисунок 5.2).

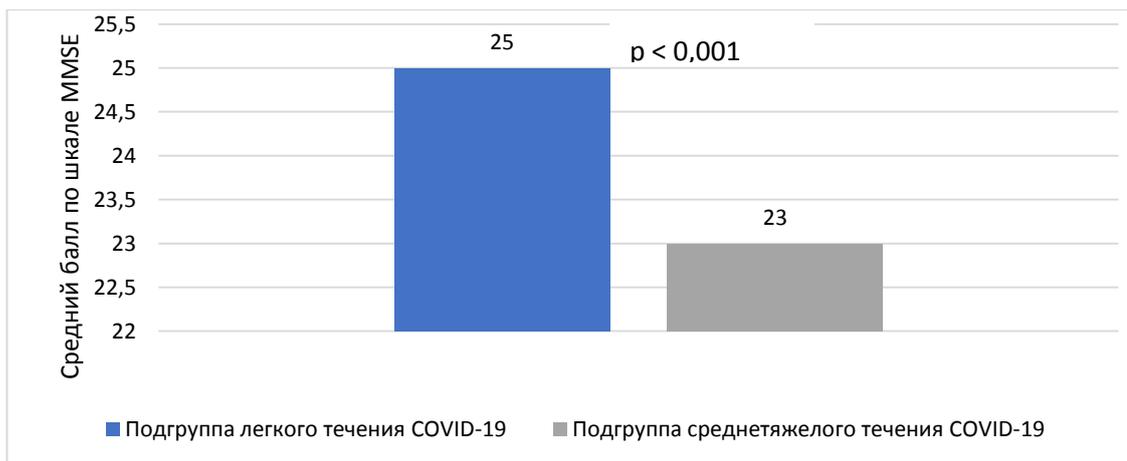


Рисунок 5.2 – Когнитивный дефицит по шкале MMSE у больных стабильной ИБС в зависимости от тяжести течения острого периода COVID-19

Долгосрочная приверженность к медикаментозной терапии играет ключевую роль в обеспечении устойчивого контроля над течением хронических сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ИБС. Это особенно актуально в условиях пандемии COVID-19, поскольку пациенты с ИБС относятся к группе повышенного риска неблагоприятных исходов [302]. В связи с этим формирование и поддержание высокой приверженности к терапии у пациентов с ИБС приобретает критическое значение для предотвращения осложнений и сохранения качества жизни в условиях постковидных ограничений.

Решение проблемы недостаточной приверженности к терапии представляет собой одну из ключевых задач современной медицины. Эта проблема особенно актуальна в контексте длительного лечения хронических заболеваний.

Недостаточная приверженность к назначенному лечению является одной из основных причин снижения эффективности терапии, что значительно увеличивает риск развития осложнений основного заболевания. Это, в свою очередь, приводит к ухудшению качества жизни больных и увеличению финансовых затрат на медицинское обслуживание. Наиболее известным, простым и лаконичным способом оценки приверженности к лечению признан тест Мориски-Грина, валидированный и опубликованный авторами в 1986 г. С тех пор данный тест широко применяется в клинической практике для скрининга приверженности больных к приему лекарственных препаратов [328]. Явными достоинствами этой шкалы является ее простота, лаконичность и универсальность. Одно из названий 4-вопросной версии теста – «Опросник по приверженности к лекарствам» – MAQ (The Medication Adherence Questionnaire). Шкала включает 4 вопроса, на которые предусмотрены ответы «да» или «нет» о пропуске приема препаратов по причине забывчивости, улучшения или ухудшения самочувствия, небрежном отношении ко времени приема лекарств [306].

Оценка приверженности к медикаментозной терапии была применена у 180 (89,0 %) пациентов с легким течением COVID-19 и у всех 228 (100 %) пациентов со среднетяжелым течением заболевания (Таблица 5.4).

Показатель 0 баллов, соответствующий максимальной приверженности к терапии, был зарегистрирован у 22,2 % пациентов с легким течением COVID-19 и у 19,3 % пациентов со среднетяжелым течением. Наиболее распространенным был показатель 1 балл, отражающий редкие пропуски приема лекарств, – у 47,8 % и 51,8 % пациентов соответственно. Показатель 2 балла, соответствующий периодическим пропускам, встречался у 20,0 % и 19,7 % пациентов. Значение 3 балла, отражающее частые пропуски и нерегулярный прием препаратов, отмечено у 7,8 % и 7,5 % обследованных. Показатель 4 балла, соответствующий полной неприверженности, встречался реже всего – у 2,2 % и 1,8 % пациентов.

Таблица 5.4 – Приверженности к терапии по шкале MAQ (MMAS-4) в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19

Баллы по шкале MAQ	Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 180)	Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 228)	ОШ [95 %ДИ]	Точный критерий Фишера, p
	n (%) [ДИ 95 %]	n (%) [ДИ 95 %]		
0	40 (22,2) [16,8 %; 28,8 %]	44 (19,3) [14,7 %; 24,9 %]	0,8 [0,5; 1,4]	0,538
1	86 (47,8) [40,6 %; 55,0 %]	118 (51,8) [45,3 %; 58,2 %]	1,2 [0,8; 1,8]	0,485
2	36 (20,0) [14,8 %; 26,4 %]	45 (19,7) [15,1 %; 25,4 %]	1 [0,6; 1,7]	< 0,999
3	14 (7,8) [4,7 %; 12,6 %]	17 (7,5) [4,7 %; 11,6 %]	0,8 [0,1; 4,3]	< 0,999
4	4 (2,2) [0,9 %; 5,6 %]	4 (1,8) [0,7 %; 4,4 %]	0,4 [0,6; 0,2]	0,736

Таким образом, вне зависимости от тяжести перенесенной COVID-19-инфекции, большинство пациентов с ИБС демонстрировали умеренный или низкий уровень приверженности к амбулаторной терапии, что требует внедрения дополнительных стратегий ее повышения.

5.3 Тревожно-депрессивный спектр и когнитивный статус больных в зависимости от времени дебюта ишемической болезни сердца по отношению к перенесенной COVID-19

Сравнение медианных значений показателя тревоги в подгруппах пациентов с ИБС-ПКВ и пациентов с ИБС-ДКВ не выявило статистически значимых различий: 6,00 [5,00; 10,00] и 6,00 [5,00; 9,00] соответственно ($p = 0,495$), Таблица 5.5. Аналогично, уровень депрессии также не различался между подгруппами (5,00 [3,00; 7,00] и 5,00 [4,00; 7,25]; $p = 0,186$). Обе подгруппы характеризовались отсутствием выраженных тревожных и депрессивных симптомов, однако у части пациентов были выявлены их субклинические проявления. Таким образом, временной контекст манифестации ИБС не оказывает статистически значимого влияния на выраженность тревожных и депрессивных расстройств в данной выборке.

Таблица 5.5 – Показатели тревоги и депрессии у больных стабильной ИБС в зависимости от времени дебюта ИБС

Показатель	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 195)	Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 235)	Точный критерий Фишера, p
Тревога	6,00 [5,00; 10,00]	6,00 [5,00; 9,00]	0,495
Депрессия	5,00 [3,00; 7,00]	5,00 [4,00; 7,25]	0,186
Примечание: * статистически значимое отличие на уровне $p < 0,05$.			

Распределение вариантов когнитивных нарушений в обеих подгруппах оказалось сопоставимым. Отсутствие когнитивных нарушений отмечено у 12,8 % пациентов группы ИБС-ПКВ и у 9,9 % больных ИБС-ДКВ ($p = 0,359$). Преддементные когнитивные расстройства были доминирующей формой нарушения в обеих группах (45,1 % и 44,2 % соответственно; $p = 0,922$). Частота легкой степени деменции также не различалась значимо между подгруппами (35,4 % и 33,9 %; $p = 0,760$). Отмечена тенденция к более высокой частоте умеренной деменции в группе с ИБС-ДКВ (12,0 % vs 6,7 %) без статистической значимости различий ($p = 0,070$), Таблица 5.6.

Таблица 5.6 – Характер когнитивных нарушений у больных стабильной ИБС в зависимости от времени ее дебюта по отношению к перенесенной инфекции COVID-19

Показатель	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 195) n (%) [ДИ 95 %]	Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 235) n (%) ДИ 95 %	ОШ [95 %ДИ]	Точный критерий Фишера, p
Отсутствие нарушений	25 (12,8) [8,8 %; 18,2 %]	23 (9,9) [6,7 %; 14,4 %]	0,7 [0,4; 1,4]	0,359
Преддементные когнитивные нарушения	88 (45,1) [38,3 %; 52,1 %]	103 (44,2) [38,0 %; 50,6 %]	1 [0,6; 1,4]	0,922
Деменция легкой степени	69 (35,4) [29,0 %; 42,3 %]	79 (33,9) [28,1 %; 40,2 %]	0,9 [0,6; 1,4]	0,760
Деменция умеренной степени	13 (6,7) [3,9 %; 11,1 %]	28 (12,0) [8,4 %; 16,8 %]	1,9 [0,9; 4,1]	0,070
Примечание: * статистически значимое отличие на уровне $p < 0,05$.				

Среднее значение баллов по шкале MMSE, отражающее степень когнитивного дефицита, составило 24,00 [22,00; 26,00] в подгруппе с ИБС-ПКВ и 24,00 [22,00; 25,00] в подгруппе с ИБС-ДКВ ($p = 0,131$). Оба показателя соответствуют уровню преддементных когнитивных нарушений, что указывает на сопоставимую степень когнитивного снижения вне зависимости от времени манифестации ИБС относительно перенесенной COVID-19-инфекции. можно говорить о значительной распространенности умеренного снижения когнитивных функций в данной клинической популяции и соответственно о необходимости проведения рутинной когнитивной скрининговой оценки при ведении пациентов с ИБС в постковидном периоде.

Нами шкала количественной оценки приверженности к лечению была использована при опросе 408 (95,0 %) больных группы активного наблюдения.

Результаты опроса показали, что большинство больных ИБС, перенесших COVID-19 (369 – 90,4 %, оказались неприверженными к назначенному на амбулаторном этапе лечению (Рисунок 5.3).



Рисунок 5.3 – Приверженность больных со стабильной ИБС в постковидном периоде к назначенному на амбулаторном этапе лечению

Недостаточно приверженным к лечению оказался 31 (7,6 %) пациент и только 8 (2,0 %) больных ГАН были полностью приверженными.

Шкала количественной оценки приверженности к лечению была использована при опросе 185 (95,0 %) больных подгруппы ИБС-ПКВ и у 223 (94,0 %) больных подгруппы ИБС-ДКВ (Таблица 5.7).

Таблица 5.7 – Приверженности к терапии по шкале MAQ (MMAS-4) в зависимости от времени дебюта ИБС

Баллы по шкале MAQ	Подгруппа «ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде» (n = 185) (n %)	Подгруппа «диагностированной ИБС до перенесенной инфекции» (n = 223) (n %)	ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, p
0	47 (21,1 %)	37 (20,0 %)	0,9 [0,6; 1,6]	0,807
1	110 (49,3 %)	94 (50,8 %)	1,1 [0,7; 1,6]	0,842
2	50 (22,4 %)	31 (16,8 %)	0,7 [0,4; 1,2]	0,171
3	11 (4,9 %)	20 (10,8 %)	2,3 [1; 5,5]	0,038*
4	5 (2,2 %)	3 (1,6 %)	0,7 [0,1; 3,8]	0,733

Примечание: * статистически значимое отличие на уровне $p < 0,05$.

По результатам оценки приверженности к медикаментозной терапии с использованием шкалы Мориски было установлено, что подавляющее большинство пациентов обеих подгрупп демонстрировали ее недостаточный уровень (Рисунок 5.4).

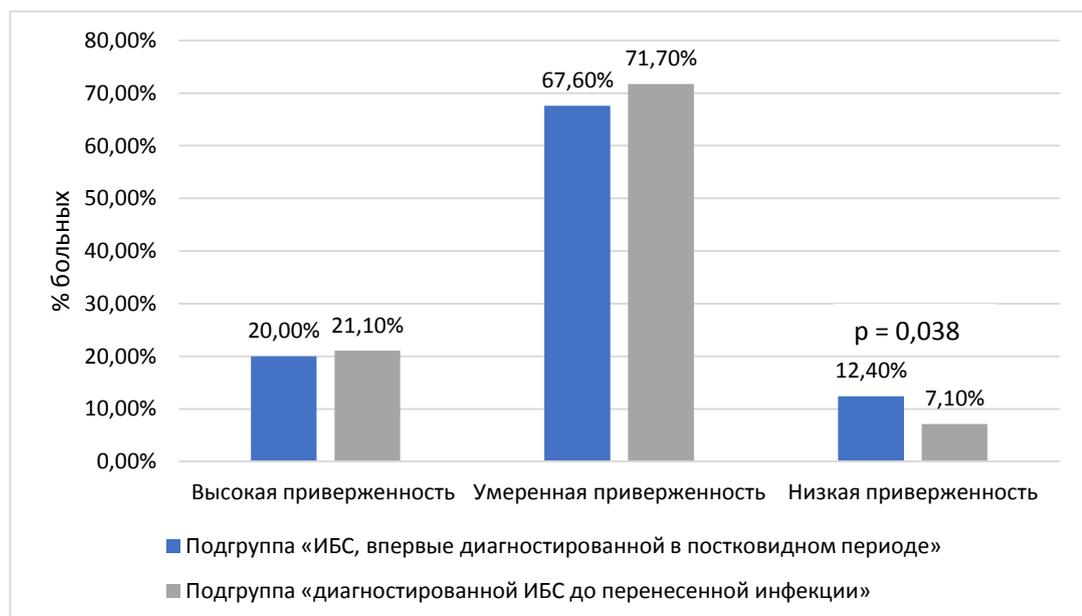


Рисунок 5.4 – Приверженность к амбулаторной терапии по шкале MAQ у пациентов с ИБС в зависимости от времени дебюта ИБС

Высокая приверженность, соответствующая полному соблюдению рекомендаций, отмечена лишь у 21,1 % больных ИБС-ПКВ и у 20,0 % пациентов с ИБС-ДКВ. Наиболее распространенной была умеренная приверженность (1-2 балла), зафиксированная у 71,7 % и 67,6 % пациентов соответственно, без статистической разницы между группами. Низкая приверженность (3-4 балла), указывающая на систематическое нарушение режима терапии, значимо чаще встречалась во 1-й подгруппе (12,4 % vs 7,1 %), $p = 0,038$. (Рисунок 5.4)

Низкий уровень приверженности к медикаментозной терапии у пациентов с ИБС-ПКВ может быть обусловлен рядом взаимосвязанных факторов. Во-первых, пациенты, у которых заболевание выявлено недавно, как правило, не обладают сформированной установкой на длительное соблюдение терапии, а также могут недооценивать клиническую значимость своего состояния и необходимость строгого выполнения врачебных рекомендаций. Во-вторых, в условиях пандемии COVID-19 наблюдались существенные организационные ограничения в системе здравоохранения, включая сокращение объема плановой медицинской помощи, ограничение очных консультаций и снижение доступности кардиологического наблюдения [263]. Это, в свою очередь, могло привести к недостаточному уровню информирования пациентов о характере заболевания, целях терапии и возможных последствиях ее несоблюдения, что особенно актуально для лиц с недавно установленным диагнозом. Исследование Ramadha et al. подчеркивает, что пациенты с ИБС, перенесшие COVID-19 и находящиеся на этапе амбулаторного наблюдения, характеризуются преимущественно умеренным или низким уровнем приверженности к медикаментозной терапии. Снижение приверженности рассматривается не только как фактор ухудшения прогноза течения основного заболевания, но и как значимый детерминант снижения общего качества жизни пациентов [380].

ГЛАВА 6 ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО ПОРАЖЕНИЯ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ И НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

6.1 Связь клинико-биохимических, эндотелиальных, гемодинамических, сосудистых, психологических и генетических факторов с неблагоприятным течением стабильной ишемической болезни сердца и наличием гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий в постковидном периоде

В рамках данного этапа исследования проведён корреляционный анализ, направленный на выявление ассоциаций между клинико-биохимическими, эндотелиальными, гемодинамическими, сосудистыми, психологическими и генетическими характеристиками и риском неблагоприятного течения стабильной ИБС в постковидном периоде. Расчеты выполнялись отдельно в подгруппах пациентов в зависимости от тяжести перенесенной COVID-19 (легкое и среднетяжелое течение). Статистически значимыми рассматривались связи с коэффициентом корреляции по модулю более 0,35, что соответствовало умеренной и выше степени выраженности ассоциации.

Под неблагоприятным течением стабильной ИБС в постковидном периоде подразумевалось наличие клинико-инструментальных, либо ангиографических критериев прогрессирования заболевания. К клиническим критериям относились: повышение ФК стенокардии напряжения, учащение или удлинение эпизодов ангинозной боли, снижение толерантности к физической нагрузке по данным тредмил-теста или сцинтиграфии миокарда, а также усиление ишемических изменений на ЭКГ. К инструментальным признакам прогрессирования относили появление новых или усиление ранее выявленных нарушений локальной сократимости миокарда по данным эхокардиографии, а также снижение ФВ ЛЖ по сравнению с предыдущими показателями. Ангиографическим маркером

неблагоприятного течения служило нарастание степени стенозирования коронарных артерий, появление новых гемодинамически значимых стенозов, распространение атеросклеротического процесса с вовлечением дополнительных сосудистых бассейнов, а также развитие рестенозов в зонах ранее выполненных ЧКВ.

У пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме, неблагоприятное течение стабильной ИБС демонстрировало статистически значимые корреляции с рядом клинических, лабораторных и генетических показателей, (Таблица 6.1), Положительная связь была установлена с длительностью анамнеза ИБС ($r = 0,70$, $p < 0,001$), теснота связи заметная (средняя) по шкале Чеддока; с давностью инфаркта миокарда ($r = 0,58$, $p < 0,001$), теснота связи заметная (средняя) по шкале Чеддока; с наличием в анамнезе чрескожных коронарных вмешательств или аортокоронарного шунтирования ($r = 0,45$, $p < 0,001$), теснота связи на границе между умеренной и заметной по шкале Чеддока; ИММЛЖ ($r = 0,32$, $p < 0,001$); уровнем триглицеридов ($r = 0,31$, $p < 0,001$); уровнем миоглобина ($r = 0,27$, $p < 0,001$), количеством гемодинамически значимо пораженных коронарных артерий ($r = 0,23$, $p < 0,001$); наличием мультифокального атеросклероза ($r = 0,37$, $p = 0,029$); гемодинамически значимым поражением правой коронарной артерии ($r = 0,18$, $p = 0,008$) и рестенозом коронарных артерий ($r = 0,38$, $p < 0,001$), Умеренные положительные корреляции отмечены с уровнем VEGF ($r = 0,18$, $p = 0,020$), тропонина I ($r = 0,19$, $p = 0,041$), длительностью АГ ($r = 0,2$, $p < 0,001$), ПИКС ($r = 0,2$, $p = 0,003$), наличием ХБП ($r = 0,17$, $p = 0,013$) и приемом статинов ($r = 0,15$, $p = 0,028$), Выявлены значимые генетические ассоциации с полиморфизмами *eNOS 894 G/T* ($r = 0,19$, $p = 0,018$) и *AGT 704 T/C* ($r = -0,21$, $p = 0,021$), Между остальными показателями значимой корреляции не выявлено.

У пациентов, перенесших COVID-19 среднетяжелой степени тяжести, неблагоприятное течение ИБС также ассоциировано с длительностью заболевания ($r = 0,62$, $p < 0,001$), теснота связи заметная по шкале Чеддока; давностью ИМ ($r = 0,52$, $p < 0,001$), теснота связи заметная (средняя) по шкале Чеддока;

хирургическими вмешательствами на коронарных артериях ($r = 0,4$, $p < 0,001$), рестенозом коронарных артерий ($r = 0,3$, $p < 0,001$), ИММЛЖ ($r = 0,12$, $p = 0,029$), частой желудочковой экстрасистолией ($r = 0,17$, $p = 0,009$), уровнем триглицеридов ($r = 0,14$, $p = 0,010$), Установлены значимые положительные связи с ТГИ ($r = 0,12$, $p = 0,031$), цистатином С ($r = 0,21$, $p = 0,003$), генетическими полиморфизмами: *F7 10976 G/A* ($r = -0,24$, $p = 0,006$), *ACE Del287* ($r = -0,17$, $p = 0,048$) и *ADD1 1378 G/T* ($r = -0,21$, $p = 0,016$). Умеренной тесноты положительные связи выявлены по шкале Чеддока с хирургическим вмешательством на правой коронарной артерии ($r = 0,21$, $p = 0,001$) и мультифокальным атеросклерозом ($r = 0,11$, $p = 0,046$). Между остальными показателями значимой корреляции не выявлено. У пациентов со среднетяжелой степенью тяжести перенесенного COVID-19 наблюдался большой вклад в развитие неблагоприятного течения ИБС генетических полиморфизмов и маркеров миокардиального ремоделирования, в то время как у пациентов с легким течением преобладали классические факторы риска (длительность ИБС, ИМ, уровень липидов).

Таблица 6.1 – Коэффициенты корреляции неблагоприятного течения ИБС в постковидном периоде в зависимости от степени тяжести перенесенной COVID-19 в остром периоде

Показатель	Подгруппа легкого течения COVID-19 r (p)	Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 r (p)
Возраст	0,18 (0,003*)	0,02 (0,714)
Длительность ИБС	0,70 (< 0,001*)	0,62 (< 0,001*)
Длительность АГ	0,20 (< 0,001*)	0,2 (< 0,001*)
ПИКС	0,20 (0,003*)	0,24 (< 0,001*)
Давность ИМ	0,58 (< 0,001*)	0,52 (< 0,001*)
Ожирение	0,03 (0,584)	0,19 (0,003*)
D-димер	0,09 (0,338)	0,14 (0,053)

Продолжение Таблицы 6.1

Показатель	Подгруппа легкого течения COVID-19 r (p)	Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 r (p)
Миоглобин	0,27 (< 0,001*)	0,02 (0,796)
VEGF	0,18 (0,020*)	0,08 (0,287)
Тропонина I	0,19 (0,041*)	-0,15 (0,085)
Триглицериды	0,31 (< 0,001*)	0,14 (0,010*)
sST2	0,04 (0,635)	-0,06 (0,500)
Цистатина С	0,1 (0,206)	0,21 (0,003*)
Триглицерид-глюкозный индекс	0,01 (0,807)	0,12 (0,031*)
Лп (а)	0,07 (0,377)	0,03 (0,694)
eNOS (786T/C)	-0,02 (0,825)	0,14 (0,087)
eNOS(894G/T)	0,19 (0,018*)	0,14 (0,087)
AGT (704T/C)	-0,21 (0,021*)	0,12 (0,159)
F7 (10976G/A)	0,03 (0,688)	-0,24 (0,006*)
ACE (Del287 INS/DEL)	0,09 (0,213)	-0,17 (0,048*)
AGTR2 (1675 G/A)	-0,08 (0,301)	0,17 (0,046*)
ADD1 (1378G/T)	-0,15 (0,063)	-0,21 (0,016*)
ЧКВ или АКШ.в анамнезе	0,45 (< 0,001*)	0,4 (< 0,001*)
Хирургический уровень поражения КА	0,25 (< 0,001*)	0,15 (0,026*)
Неизмененный коронарные артерии	-0,15 (0,036*)	-0,13 (0,052)
Количество гемодинамически значимо пораженных коронарных артерий	0,23 (< 0,001*)	-0,13 (0,051)
Мультифокальный атеросклероз	0,37 (0,029*)	0,11 (0,046)
Поражение хирургического уровня ПКА	0,18 (0,008*)	0,21 (0,001*)
Рестеноз коронарных артерий	0,38 (< 0,001*)	0,3 (< 0,001*)
Частая ЖЭ	0,04 (0,493)	0,17 (0,009*)
ХБП	0,17 (0,013*)	0,08 (0,114)
Прием статинов	0,15 (0,028*)	-0,1 (0,066)

Окончание Таблицы 6.1

Показатель	Подгруппа легкого течения COVID-19 r (p)	Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 r (p)
Диастолическая дисфункция ЛЖ	0,16 (0,019*)	0,04 (0,447)
ИММЛЖ	0,32 (< 0,001*)	0,12 (0,029*)

Примечание: * статистически значимый показатель связи; r – коэффициент корреляции; p – достигнутый уровень значимости; ЛЖ – левый желудочек; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; Лп(а) – липопротеин(а); ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ПКА – правая коронарная артерия; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; ХБП – хроническая болезнь почек; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; ЧКВ или АКШ – чрезкожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование.

Проведенный корреляционный анализ позволил установить различия в спектре ассоциированных факторов наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий у пациентов перенесшие легкое и среднетяжелое течение COVID-19 в остром периоде (Таблица 6.2). У пациентов с легким течением COVID-19 в постковидном периоде наиболее выраженная положительная корреляционная связь зафиксирована (теснота связи высокая по шкале Чеддока) с числом пораженных гемодинамически значимых сосудов ($r = 0,74$; $p < 0,001$); наличием ЧКВ/АКШ в анамнезе ($r = 0,74$; $p < 0,001$). Также установлены достоверные положительные связи между наличием гемодинамически значимых стенозов с ожирением ($r = 0,54$; $p < 0,001$), что соответствует средней (заметной) тесноте связи по шкале Чеддока; с мужским полом ($r = 0,38$; $p < 0,001$) и наличием постинфарктного кардиосклероза ($r = 0,29$; $p < 0,001$), теснота связи умеренная по шкале Чеддока, где значимые стенозы положительно коррелирует с атеросклеротическими изменениями брахиоцефальных артерий ($r = 0,25$; $p < 0,001$), теснота связи слабая по шкале Чеддока; признаками мультифокального атеросклероза ($r = 0,18$; $p = 0,029$); гликированным гемоглобином ($r = 0,17$; $p = 0,022$); триглицеридами ($r = 0,14$; $p = 0,020$); мочевой кислотой ($r = 0,21$; $p < 0,001$) и фибриногеном ($r = 0,21$; $p < 0,001$) – все в пределах слабой тесноты

связи по шкале Чеддока. Между остальными показателями значимой корреляции не выявлено. У пациентов, перенесших среднетяжелое течение COVID-19, в постковидном периоде наиболее выраженная положительная корреляция с наличием гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий установлена для индекса массы миокарда левого желудочка ($r = 0,73$; $p < 0,001$), что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Значимые положительные связи с умеренной степенью тесноты установлены с числом гемодинамически значимо пораженных сосудов ($r = 0,41$; $p < 0,001$) и с наличием в анамнезе ЧКВ/ АКШ ($r = 0,39$; $p < 0,001$). Кроме того, умеренные корреляции выявлены с наличием сахарного диабета 2 типа ($r = 0,29$; $p < 0,001$) и с уровнем гликированного гемоглобина ($r = 0,20$; $p < 0,001$). Слабые положительные корреляции отмечены с ПИКС ($r = 0,21$; $p < 0,001$), атеросклеротическими изменениями БЦА ($r = 0,24$; $p < 0,001$), мочевиной ($r = 0,18$; $p = 0,008$), диаметром аорты ($r = 0,16$; $p = 0,004$), дискинезией ЛЖ ($r = 0,19$; $p = 0,004$), КДР ЛЖ ($r = 0,18$; $p < 0,001$) и ИММЛЖ ($r = 0,11$; $p = 0,049$), а также с приемом нитратсодержащих препаратов ($r = 0,14$; $p = 0,037$) и ВВП гена *eNOS* (786T/C) ($r = 0,17$; $p = 0,045$). Отрицательные корреляции различной силы установлены с наличием пограничных стенозов ($r = -0,73$; $p < 0,001$) – высокая отрицательная связь, гемодинамически незначимыми стенозами ($r = -0,54$; $p < 0,001$) – средняя отрицательная корреляция, и неизменными коронарными артериями ($r = -0,24$; $p < 0,001$) – слабая отрицательная связь, также снижалась частота выраженного стенозирования при наличии ИБС микроциркуляторного или вазоспастического генеза ($r = -0,35$; $p < 0,001$), что соответствует умеренной тесноте связи по шкале Чеддока.

Таблица 6.2 – Коэффициенты корреляции гемодинамически значимых стенозов коронарного русла у больных в зависимости от степени тяжести COVID-19

Показатель	Подгруппа «легкого течения COVID-19» r (p)	Подгруппа «среднетяжелого течения COVID-19» r (p)
Пол мужской	0,38 (< 0,001*)	0,28 (< 0,001*)
Длительность ИБС	0,24 (< 0,001*)	0,1 (0,074)
ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде	-0,24 (< 0,001*)	-0,15 (0,023*)
ИБС верифицирована до перенесенной инфекции	0,25 (< 0,001*)	0,15 (0,026*)
Формы ИБС (микроциркуляторная и вазоспастическая)	-0,4 (< 0,001*)	-0,35 (< 0,001*)
ПИКС	0,29 (< 0,001*)	0,21 (0,001*)
Наличие атеросклеротических изменений БЦА	0,25 (< 0,001*)	0,24 (< 0,001*)
Наличие мультифокального атеросклероза	0,18 (0,011*)	0,36 (< 0,001*)
СД 2 типа	0,21 (0,003*)	0,29 (0,001*)
Ожирение	0,54 (< 0,001*)	-0,02 (0,745)
Наличие частой ЖЭ	0,25 (< 0,001*)	0,03 (0,686)
Уровень HbA1c	0,17 (0,022*)	0,2 (< 0,001*)
Уровень общего холестерина	-0,13 (0,023*)	-0,05 (0,386)
Уровень ХС-ЛВН	-0,24 (< 0,001*)	-0,09 (0,091)
Уровень ApoA1	-0,23 (0,004*)	-0,05 (0,145)
Уровень триглицеридов	0,14 (0,020*)	0,06 (0,275)
Уровень мочевой кислоты	0,21 (< 0,001*)	0,18 (0,008*)
Уровень фибриногена	0,21 (< 0,001*)	0,06 (0,261)
<i>MTRR (66 A/G)</i>	0,20 (0,024*)	0,09 (0,256)
<i>eNOS (786T/C)</i>	0,09 (0,341)	0,17 (0,045*)
Прием нитратов	0,11 (0,726)	0,14 (0,037*)
Прием статинов	0,17 (0,013*)	0,08 (0,231)
Прием сартанов	0,23 (< 0,001*)	-0,15 (0,027*)
Диаметр аорты	0,25 (< 0,001*)	0,16 (0,004*)
Наличие дискинезов ЛЖ	0,22 (0,002*)	0,19 (0,004*)
КДР ЛЖ	0,22 (< 0,001*)	0,18 (0,001*)

Продолжение Таблицы 6.2

Показатель	Подгруппа «легкого течения COVID-19» r (p)	Подгруппа «среднетяжелого течения COVID-19» r (p)
МЖП ЛЖ	0,27 (< 0,001*)	0,06 (0,264)
ФВ ЛЖ	-0,18 (0,002*)	-0,18 (0,001*)
ИММЛЖ	0,27 (0,001*)	0,11 (0,049*)
СДЛА	0,26 (< 0,001*)	-0,02 (0,760)
HADS тревога	-0,02 (0,807)	-0,15 (0,010*)
Число пораженных гемодинамически значимо сосудов	0,74 (< 0,001*)	0,41 (< 0,001*)
ЧКВ или АКШ в анамнезе	0,74 (< 0,001*)	0,39 (< 0,001*)
Наличие пограничных стенозов коронарных артерий	-0,54 (< 0,001*)	-0,73 (< 0,001*)
Число пограничных стенозов коронарных артерий	-0,42 (< 0,001*)	-0,53 (< 0,001*)
Наличие гемодинамически незначимых стенозов коронарных артерий	-0,43 (< 0,001*)	-0,54 (< 0,001*)
Наличие неизмененных коронарных артерий	-0,48 (< 0,001*)	-0,24 (< 0,001*)
Рестеноз коронарных артерий	0,22 (0,002*)	0,2 (0,002*)
<p>Примечание: * статистически значимый показатель связи; r – коэффициент корреляции Спирмена; p – достигнутый уровень значимости; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ApoA1 – аполипопротеин A1; БЦА – брахиоцефальные артерии; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; HADS – шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale); ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; ХС-ЛВН – липопротеины высокой плотности; МЖП – межжелудочковая перегородка; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.</p>		

6.2 Предикторы гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий и неблагоприятного течения заболевания у больных со стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде

Для определения предикторов риска наличия гемодинамически значимого стенозирования коронарного русла использован метод логистической регрессии для однофакторных и многофакторной моделей (Таблица 6.3).

В модели однофакторного анализа статистически значимыми предикторами риска являлись среднетяжелое течение COVID-19 в анамнезе (ОШ 2,19; 95 % ДИ 1,36–3,60; $p = 0,002$), длительность АГ более 16,5 года (ОШ 2,23; $p = 0,003$), возраст старше 56,5 года (ОШ 1,85; $p = 0,012$), диаметр аорты $> 3,28$ см (ОШ 3,63; $p < 0,001$), нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ (ОШ 3,81; $p = 0,016$), атеросклеротическое поражение БЦА (ОШ 3,19; $p < 0,001$), мочевиная кислота $> 308,5$ мкмоль/л (ОШ 2,90; $p < 0,001$), ЛПВП $< 1,27$ ммоль/л (ОШ 2,72; $p < 0,001$), высокий резидуальный риск по ХС-ЛПН (ОШ 2,86; $p < 0,001$), ТГИ $> 9,46$ (ОШ 3,10; $p < 0,001$), анамнез стенокардии напряжения более 2,5 года (ОШ 2,68; $p < 0,001$), высокий резидуальный риск по офисному САД (ОШ 2,27; $p < 0,001$), ожирение (ОШ 2,27; $p = 0,073$), ИММЛЖ $> 113,59$ г/м² у женщин (ОШ 3,18; $p < 0,001$), индекс объема левого предсердия (LAVI) $> 35,59$ мл/м² (ОШ 2,86; $p < 0,001$), сахарный диабет 2 типа (ОШ 2,42; $p = 0,002$), VEGF $> 11,5$ пг/мл (ОШ 2,78; $p = 0,008$), Ил-18 $> 194,5$ пг/мл (ОШ 2,63; $p = 0,008$), Ил-6 $> 1,55$ пг/мл (ОШ 2,23; $p = 0,019$), ФНО- $\alpha > 0,52$ пг/мл (ОШ 2,15; $p = 0,029$), компонент С3 системы комплемента $> 158,77$ мг/дл (ОШ 2,45; $p = 0,007$), фибриноген $> 3,25$ г/л (ОШ 2,30; $p = 0,002$), ApoA1 $< 182,08$ мг/дл (ОШ 7,75; $p < 0,001$), триглицериды $> 1,95$ ммоль/л (ОШ 2,15; $p = 0,003$), индекс ApoB/ApoA1 $> 0,46$ (ОШ 3,95; $p < 0,001$), миоглобин $> 20,05$ мкг/л (ОШ 3,32; $p < 0,001$), NT-proBNP $> 65,9$ пг/мл (ОШ 2,31; $p = 0,002$), Лп(а) $> 29,73$ мг/дл (ОШ 2,09; $p = 0,026$), цистатин С $> 1,19$ мг/л (ОШ 2,11; $p = 0,026$), когнитивные нарушения по шкале MMSE $< 24,5$ баллов (ОШ 1,76; $p = 0,015$), носительство варианта *eNOS* -786 T $> C$ (ОШ 2,07; $p = 0,034$).

Таблица 6.3 – Значения ковариат в моделях логистической регрессии, влияющих на риск развития гемодинамически значимого поражения коронарных артерий у больных, перенесших COVID-19 (n = 402)

Ковариаты	Однофакторные модели		Многофакторная модель		
	ОШ [95 % ДИ]	P	ОШ [95 % ДИ]	ФИД	P
Среднетяжелое течение COVID-19 в анамнезе	2,19 [1,36; 3,6]	< 0,002*	1,84 [1,02; 3,39]	1,08	0,047*
Длительность АГ > 16,5 года	2,23 [1,33; 3,89]	0,003*	1,85 [0,98; 3,6]	1,05	0,064
Возраст > 56,5 года	1,85 [1,14; 2,99]	0,012*	1,65 [0,88; 3,09]	—	0,116
Диаметр аорты > 3,28 см	3,63 [2,27; 5,89]	< 0,001*	2,52 [1,42; 4,55]	1,06	0,002*
Сегментарное нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ	3,81 [2,07; 7,6]	< 0,001*	2,91 [1,27; 7,37]	1,09	0,002*
АСБ БЦА	3,19 [1,93; 5,28]	< 0,001*	2,56 [1,37; 4,78]	1,02	0,003*
Мочевая кислота > 308,5 мкмоль/л	2,9 [1,82; 4,64]	< 0,001*	2,22 [1,25; 3,95]	1,04	0,006*
ХС-ЛВН < 1,27 ммоль/л	2,72 [1,7; 4,42]	< 0,001*	1,99 [1,11; 3,62]	1,05	0,021*
Высокий резидуальный риск по ХС-ЛПН	2,86 [1,72; 4,73]	< 0,001*	2,48 [1,31; 4,7]	1,06	0,005*
ТГИ более 9,46	3,1 [1,65; 6,39]	< 0,001*	1,89 [0,91; 4,22]	1,04	0,102
Фибриноген > 3,25 г/л	2,3 [1,33; 3,9]	0,002*	1,81 [0,89; 3,66]	1,06	0,096
Стаж стенокардии напряжения > 2,5 года	2,68 [1,67; 4,39]	< 0,001*	Характеристики качества многофакторной регрессионной модели: $\chi^2 = 149,81, p < 0,001$; псевдо R2 (McFadden) = 0,33, псевдо R2 (Cox and Snell) = 0,31, псевдо R2 (Nagelkerke) = 0,46; диагностическая точность – 82,6 %		
Высокий резидуальный риск по САД	2,27 [1,43; 3,61]	< 0,001*			
Ожирение	1,52 [0,96; 2,41]	0,073			
ИММЛЖ более 113,59 г/м ² (у женщин)	3,18 [1,99; 5,1]	< 0,001*			
LAVI > 35,59 мл/м ²	2,86 [1,62; 5,36]	< 0,001*			
СД 2 типа	2,42 [1,41; 4,34]	0,002*			
VEGF > 11,5 пг/мл	2,78 [1,29; 5,86]	0,008*			
Ил-18 > 194,5 пг/мл	2,63 [1,27; 5,33]	0,008*			
Ил-6 > 1,55 пг/мл	2,23 [1,13; 4,35]	0,019*			
ФНО- α > 0,52 пг/мл	2,15 [1,1; 4,37]	0,029*			

Продолжение Таблицы 6.3

С3 > 158,77 мг/дл	2,45 [1,28; 4,69]	0,007*
АроА1 < 182,08 мг/дл	7,75 [3; 21,09]	< 0,001*
Триглицериды > 1,95 ммоль/л	2,15 [1,31; 3,65]	0,003*
Соотношение АроВ/АроА выше 0,46	3,95 [1,82; 8,51]	< 0,001*
Миоглобин > 20,05 мкг/л	3,32 [1,73; 6,59]	< 0,001*
Уровень NT-proBNP > 65,9 пг/мл	2,31 [1,37; 3,88]	0,002*
Липопротеин (а) > 29,73 мг/дл	2,09 [1,1; 4,07]	0,026*
Цистатин С > 1,19 мг/л	2,11 [1,09; 4,08]	0,026*
MMSE < 24,5 балла	1,76 [1,12; 2,79]	0,015*
<i>eNOS</i> -786 T>C	2,07 [1,07; 4,15]	0,034*

Примечание. В таблицу включены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе ($p < 0,3$); * – $p < 0,05$; ФИД – фактор инфляции дисперсии. ЛЖ-левый желудочек; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИМТ – индекс массы тела; ТГИ – триглицерид-глюкозный индекс; САД – систолическое артериальное давление; СД – сахарный диабет 2 типа, Аро – аполипопротеин, NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; Ил – интерлейкин; ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа; С3 – компонент 3 комплемента, MMSE – шкала краткой оценки психического статуса; LAVI – индекс объема левого предсердия.

В многофакторной модели логистической регрессии были выделены независимые предикторы, статистически значимо ассоциированные с повышенным риском развития гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий в постковидном периоде у пациентов со стабильной ИБС. Так, наличие в анамнезе среднетяжелого течения COVID-19 повышало риск стенозирования в 1,84 раза, диаметр аорты > 3,28 см – в 2,52 раза, нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ – в 2,91 раза, атеросклеротическое поражение БЦА – в 2,56 раза, мочевая кислота > 308,5 мкмоль/л – в 2,22 раза, ХС-ЛВН < 1,27 ммоль/л – в 1,99 раза, высокий резидуальный риск по ХС-ЛПН – в 2,48 раза. Полученные данные подчеркивают мультифакторную природу формирования анатомически

значимого поражения коронарных артерий у больных ИБС в постковидном периоде.

Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены наилучшие в сумме показатели чувствительности – 82,9 % и специфичности – 71,4 % (Рисунок 6.1) для порогового значения вероятности риска наличия хирургического уровня поражения коронарного русла, равного 53,7 %.

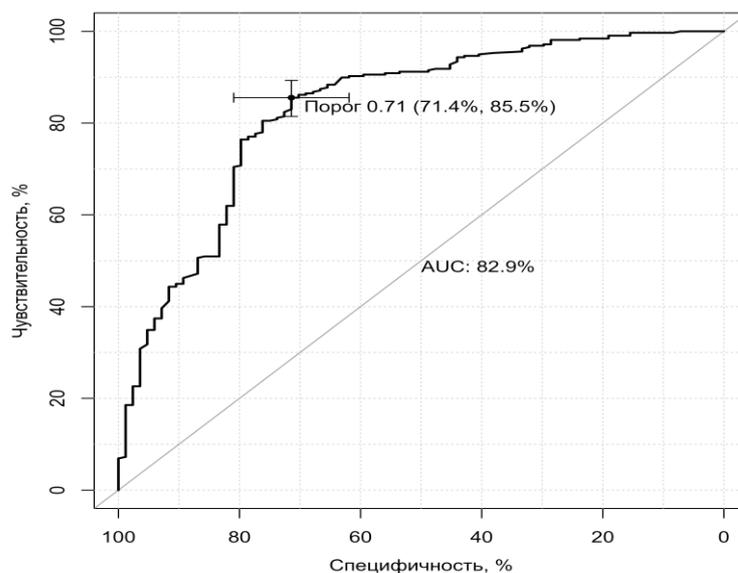


Рисунок 6.1 – ROC-кривая для многофакторной модели вероятности риска наличия хирургического уровня поражения коронарного русла (n = 392)

Для исследования прогностических свойств многофакторной модели наличия хирургического уровня поражения коронарного русла у больных ИБС в постковидном периоде составлена таблица соответствия (Таблица 6.4) и рассчитаны прогностические метрики (Таблица 6.5).

Таблица 6.4 – Таблица соответствия (сопряженности) многофакторной модели хирургического уровня поражения коронарного русла (абс. число случаев)

Прогноз хирургического уровня поражения коронарного русла	Хирургический уровень поражения коронарного русла		Всего
	«+»	«-»	
«+»	272	24	296
«-»	46	60	106
Всего	318	84	402

Суммарное количество больных в многофакторной модели – 402, что на 29 больных меньше, чем в общей выборке из-за пропущенных данных в ковариатах.

Таблица 6.5 – Прогностические метрики многофакторной модели гемодинамически значимого поражения коронарных артерий

Характеристика	Значение [95 % ДИ]
Частота случаев метода	73,6 % [69,0 %; 77,9 %]
Фактическая частота случаев	79,1 % [74,8 %; 83,0 %]
Чувствительность	85,5 % [81,2 %; 89,2 %]
Специфичность	71,4 % [60,5 %; 80,8 %]
Положительная прогностическая ценность	91,9 % [88,2 %; 94,7 %]
Отрицательное прогностическое значение	56,6 % [46,6 %; 66,2 %]
Положительное отношение правдоподобия	3 [2,1; 4,2]
Отрицательное отношение правдоподобия	0,2 [0,2; 0,3]
Диагностическая точность	82,6 % [78,5 %; 86,2 %]
Диагностическое отношение шансов	14,8 [8,4; 26,1]

Полученный уровень значимости теста Hosmer – Lemeshow ($p = 0,180$) свидетельствует о согласованности прогностических частот откалиброванной модели с фактическими частотами хирургического уровня поражения коронарного русла. Комплексная метрика (AUC = 82,9 %) демонстрирует высокое качество классификации модели.

На основании результатов оптимальной многофакторной логистической регрессии была выведена формула прогностической модели, позволяющая рассчитывать индивидуальную вероятность наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (ГЗСКА) у пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде.

Формирование модели прогнозирования базировалось на построении регрессионного уравнения с вычислением неизвестных коэффициентов по данным клинико-лабораторных и инструментальных показателей. На исходных данных пациентов и результатах лечения, математическим методом максимизации правдоподобия, коэффициенты в моделях многофакторных логистических регрессий находятся таким образом, чтобы у пациентов без ГЗСКА в формуле прогноза риск развития ГЗСКА был минимальным, а у пациентов с ГЗСКА – максимальным.

Формула для прогноза риска многофакторной логистической регрессией имеет вид

$$p(x) = \frac{\exp(b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_mx_m)}{1 + \exp(b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_mx_m)}, \quad (1)$$

где $b_0, b_1, b_2, \dots, b_m$ – неизвестные коэффициенты модели логистической регрессии;

x_1, x_2, \dots, x_m – значения дооперационных показателей.

Для полученной по рассчитанным коэффициентам b функции $p(x)$ в формуле (1) при «наивном» подходе у пациентов со значением $p(x) > 0,5$ прогнозируется негативный исход, иначе – положительный исход. То есть пороговое значение риска для принятия решения и негативном или позитивном прогнозе принимается равным за 50 %. Такой выбор порогового значения не всегда является лучшим.

Оптимальные пороговые значения принятия решения с максимальной чувствительностью и специфичностью на априорных данных пациентов были получены с помощью ROC-анализа. Алгоритм ROC-анализа выбора точки

отсечения заключается в следующем.

1) Для каждого пациента по формуле (1) рассчитывается прогноз риска негативного события $p(x_i)$.

2) Отличающиеся между собой значения рисков $p(x_i)$ упорядочиваются по возрастанию. Начиная с 0 и заканчивая 1, строятся середины $pcut(x_i)$ отрезков между соседними значениями $p(x_i)$ и $p(x_i + 1)$.

3) Совершается процесс перебора значений $pcut(x_i)$ как претендентов на лучшую точку отсечения. Для этого у пациентов со значением риска $p(x) > pcut(x_i)$, прогнозируется негативный исход, иначе – положительный исход. По реальным данным наличия или отсутствия негативного исхода вычисляются чувствительность и специфичность для каждого порогового значения $pcut(x_i)$.

4) Среди всех пороговых значений $pcut(x_i)$ за искомое выбирается с наиболее высокими показателями чувствительности и специфичности, которое будет оптимальным для прогнозирования событий. Доверительные 95 % интервалы оптимальных чувствительности и специфичности рассчитываются методом bootstrap.

На основе многофакторной логистической модели нами создан программный продукт -калькулятор для ЭВМ, позволяющий осуществлять индивидуализированное прогнозирование риска наличия гемодинамически значимых стенозов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде, ссылка для скачивания https://sibguti.shinyapps.io/risk_hscad_calc_1_0_0/. Для удобства практического применения на рисунке представлен QR-код, обеспечивающий прямой доступ к электронному калькулятору.



Рисунок 6.2 – QR-код для доступа к калькулятору прогнозирования риска наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде

Клинический пример.

Больной К., 61 год, консультирован в поликлиническом отделении ГБУЗ НСО «НОККД» 16.12.2024 Пациент предъявляет жалобы на загрудинные боли сжимающего характера, возникающие при быстрой ходьбе на расстояние более 500 м или подъеме на 2 этаж, без иррадиации. Интенсивность болевых ощущений умеренная, длительность эпизодов – 3–5 минут, купируются самостоятельно после прекращения физической нагрузки, либо приемом сублингвально язык в течение 2–3 минут. Кроме того, отмечает одышку при умеренной физической нагрузке, при ходьбе быстрым шагом. Сообщает об эпизодах учащенного сердцебиения и чувства перебоев в работе сердца, возникающих преимущественно вечером, не сопровождающихся выраженным головокружением или обмороками.

Из анамнеза. АГ диагностирована в 48 лет, максимальные зарегистрированные значения АД 180/100 мм рт. ст. Получает регулярную терапию: валсартан 80 мг/сут и амлодипин 10 мг/сут, розувастатин 10 мг/сут. СД 2 типа установлен 5 лет назад, получает терапию метформином 1 000 мг 2 раза в сутки. Наследственность отягощена по ССЗ: отец перенес ИМ в возрасте 55 лет, мать страдала ГБ и ожирением. Курение и употребление алкоголя пациент отрицает. В анамнезе – перенесенное среднетяжелое течение новой

коронавирусной инфекции COVID-19, документированное 14 месяцев назад. Заболевание сопровождалось лихорадкой до 39 °С, выраженным интоксикационным синдромом, кашлем и снижением сатурации кислорода до 92 %. Пациент госпитализирован, получал кислородотерапию через носовую канюлю, дексаметазон 6 мг/сут в течение 10 дней, эноксапарин 0,6 мл 2 раза в сутки, ремдесивир по стандартной схеме (200 мг в первый день, затем 100 мг/сут в течение 4 дней), а также симптоматическую терапию. После выписки сохранялись выраженная астенизация и одышка при умеренной физической нагрузке, снижение толерантности к нагрузкам в течение последующих 3–4 месяцев.

Объективно. Состояние удовлетворительное. Телосложение гиперстеническое. ИМТ – 34. кг/м. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Пульс ритмичный, ЧСС – 78 в минуту. АД при измерении на правой руке – 150/95 мм рт. ст., на левой руке – 148/92 мм рт. ст. При аускультации сердца – тоны приглушены, ритм правильный, шумов нет. При осмотре дыхательной системы грудная клетка правильной формы, дыхание ритмичное, частота дыхательных движений – 16 в минуту. При аускультации – дыхание везикулярное, хрипов не выслушивается. Живот увеличен за счет выраженной подкожно-жировой клетчатки, мягкий, безболезненный при пальпации. Физиологические отправления без особенностей. Периферические артерии прощупываются удовлетворительно, пульсация симметрична на обеих руках и ногах. Периферические отеки отсутствуют.

ЭКГ. Ритм синусовый ЧСС 76–78 уд/мин. ЭОС отклонена влево. ЭКГ признаки ГЛЖ. Уплотнение и инверсия зубца Т в отведениях V2-V4. Нарушений проводимости не выявлено.

Биохимический анализ. ОХ – 6,2 ммоль/л, ХС-ЛВН – 1,05 ммоль/л, ХС-ЛПН – 3,2 ммоль/л, ТГ – 2,1 ммоль/л, ТГ индекс – 10,0, АроА1 – 170 мг/дл, АроВ/АроА1 – 0,52, НбА1с – 6,8 %, глюкоза натощак – 7,0 ммоль/л, Мочевая кислота – 340 мкмоль/л, СКФ (СКД-ЕРІ) – 67 мл/мин/1,73 м², NT-proBNP 98 пг/мл, фибриноген 4,1г/л.

ЭХОКГ. Полости сердца незначительно расширены, LAVI 38 мл/м². Диаметр восходящей аорты увеличен до 3,4 см. ФВ ЛЖ 56 %. Диастолическая дисфункция ЛЖ по типу замедленной релаксации. Стенки утолщены, ИММЛЖ 122 г/м². Клапанный аппарат без выраженной патологии.

УЗДГ БЦА. При дуплексном сканировании БЦА выявлено утолщение комплекса интима-медиа в области бифуркации ОСА слева, с формированием гипоехогенной атеросклеротической бляшки, эксцентрически расположенной, стенозирующей просвет сосуда до 35 %. Гемодинамически значимых нарушений кровотока на данном уровне не зафиксировано. Вертебральные артерии симметричны по диаметру, направление кровотока ортоградное, линейная скорость кровотока в пределах возрастной нормы.

Тредмил-тест положительный. При нагрузке на среднем уровне мощности зарегистрирована горизонтальная депрессия сегмента ST до 1,5 мм в отведениях V₄-V₆, сопровождавшаяся загрудинными болями по типу стенокардии напряжения. Толерантность к физической нагрузке низкая.

По результатам Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) 23 балла, с преимущественным дефицитом внимания и снижением концентрации. По результатам обследования по шкале HADS: показатель тревоги составил 7 баллов, депрессии – 4 балла.

Диагноз: ИБС: стенокардия напряжения II ФК. ГБ III ст., целевые уровни АД не достигнуты, риск 4. СД 2 типа (целевые значения HbA1c ≤ 6,5 %, актуальные – 6,8 %). Ожирение II ст. (ИМТ 34 кг/м²). Дислипидемия. ХСН с сохраненной ФВ, предстадия ХСН, I ФК. Мультифокальный атеросклероз. Атеросклероз БЦА, гемодинамически незначимый. Когнитивные нарушения преддементного уровня (MMSE 23). Постковидный период (COVID-19 среднетяжелой формы октябрь 2024).

Терапия оптимизирована: рекомендован прием АСК 75 мг/сут, валсартана 160 мг/сут, амлодипина 10 мг/сут, бисопролола 5 мг/сут, розувастатина 40 мг/сут. К ранее назначенному метформину добавлен дапаглифлозин 10 мг/сут. С учетом клинической картины и результатов обследования рекомендовано выполнение

диагностической КАГ для уточнения характера и распространенности коронарного атеросклероза. С учетом клинической картины и результатов обследования заподозрено наличие гемодинамически значимого поражения коронарных артерий. Для данного пациента был проведен расчет индивидуальной вероятности наличия ГЗСКА по разработанной нами формуле многофакторной логистической регрессии. У пациента выявлены следующие неблагоприятные ковариаты: перенесенное среднетяжелое течение COVID-19, возраст старше 56,5 лет, диаметр аорты более 3,28 см (3,4 см), наличие атеросклеротической бляшки в БЦА (стеноз до 40 %), уровень мочевой кислоты выше 308,5 мкмоль/л (340 мкмоль/л), снижение ХС-ЛВН ниже 1,27 ммоль/л (1,05 ммоль/л), высокий резидуальный риск по ХС-ЛПН (3,1 ммоль/л при целевых < 1,4 ммоль/л), ТГ индекс выше 9,46 (10,0). Подстановка в модель показала вероятность наличия ГЗСКА = 98,6 %, что существенно превышает пороговое значение (50 %), определяющее высокую диагностическую значимость. В феврале 2025 г. пациенту выполнена КАГ, по результатам которой выявлены гемодинамически значимые стенозы: ПНА – 75 %, ОА – 60 %, также гемодинамически незначимый стеноз ПКА – 30 %. Выполнена одномоментная ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием в ПНА и ОА с достижением удовлетворительного ангиографического результата

Данный случай иллюстрирует верификацию предложенной прогностической модели: совокупность клинико-лабораторных и инструментальных предикторов позволила предсказать высокий риск ГЗСКА, что подтвердилось при коронароангиографии. Это подтверждает высокую чувствительность и практическую значимость разработанного алгоритма, реализованного в калькуляторе, для индивидуализированного прогнозирования риска у пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде.

Предикторы неблагоприятного течения стабильной ИБС в постковидном периоде определялись построением однофакторных и многофакторной модели логистических регрессий (Таблица 6.6). Наиболее выраженная ассоциация установлена с длительностью стенокардии напряжения > 2,5 года (ОШ 115,03;

95 % ДИ 58,36–248,03; $p < 0,001$), что вероятно, отражало хронический характер ишемии и выраженную миокардиальную дисфункцию. Существенное влияние также оказывали рестеноз КА ($p < 0,001$), возраст старше 51,5 года ($p < 0,001$), наличие гемодинамически значимого поражения КА ($p < 0,001$), ПИКС ($p < 0,001$), частая ЖЭ ($p = 0,003$) и снижение СКФ $< 70,5$ мл/мин ($p < 0,001$). Среди клиничко-анамнестических факторов достоверные различия зафиксированы у больных с наличием ХСН с умеренно сниженной ФВ ($p < 0,001$), стенокардией напряжения от II ФК ($p = 0,008$), ЧКВ/АКШ в анамнезе ($p < 0,001$), мультифокальным атеросклерозом ($p = 0,057$), ФП ($p = 0,048$), а также при течении COVID-19 среднетяжелой степени и госпитализацией ($p = 0,008$ и $p = 0,010$ соответственно). К числу метаболических предикторов неблагоприятного клинического течения ИБС отнесены мочевая кислота $> 372,5$ мкмоль/л ($p < 0,001$), ТГ индекс $> 8,88$ ($p < 0,001$), ожирение II степени ($p < 0,001$), высокий резидуальный риск по ХС-ЛПН ($p < 0,001$), ТГ ($p < 0,001$) и САД ($p = 0,004$), АроВ $> 85,91$ мг/дл ($p = 0,011$), соотношение АроВ/АроА1 $> 0,54$ ($p = 0,021$). Высокой прогностической значимостью обладали маркеры миокардиального стресса и почечной дисфункции: миоглобин $> 20,05$ мкг/л ($p < 0,001$), NT-proBNP $> 161,04$ пг/мл ($p < 0,001$), цистатин С $> 1,54$ мг/л ($p = 0,002$), D-димер $> 195,85$ нг/мл ($p < 0,001$). Среди воспалительных и сосудистых биомаркеров, отражающих эндотелиальную дисфункцию и системное воспаление, статистически значимыми оказались ФНО- α $> 0,95$ пг/мл ($p = 0,013$), VEGF > 41 пг/мл ($p = 0,006$) и Ил-8 > 16 пг/мл ($p = 0,005$). Нарушение перфузии миокарда > 10 баллов по данным сцинтиграфии ($p = 0,033$), увеличение ИММЛЖ более $118,91$ г/м² у мужчин ($p = 0,006$) и более $113,35$ г/м² у женщин ($p = 0,032$), наличие диастолической дисфункции ЛЖ ($p < 0,001$) и нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ ($p < 0,001$) статистически значимо повышают риск неблагоприятного течения стабильной ИБС в постковидном периоде. Тенденция к повышению риска отмечалась при СДЛА $> 22,5$ мм рт. ст. ($p = 0,139$). В многофакторной модели независимыми предикторами неблагоприятного течения стабильной ИБС в постковидном периоде остались длительность стенокардии

напряжения более 2,5 года (ОШ 120,85; $p < 0,001$), рестеноз КА (ОШ 7,48; $p < 0,001$), масса тела $> 82,5$ кг (ОШ 2,42; $p = 0,018$) и NT-proBNP $> 161,04$ пг/мл (ОШ 2,24; $p = 0,028$), что подчеркивает их ведущую роль в стратификации риска у данной категории больных.

Таблица 6.6 – Значения ковариат в моделях логистической регрессии, влияющих на риск неблагоприятного течения стабильной ИБС у больных, перенесших COVID-19

Ковариаты	Однофакторные модели		Многофакторная модель		
	ОШ [95 %ДИ]	p	ОШ [95 % ДИ]	ФИД	p
Длительность стенокардии напряжения более 2,5 года	115,03 [58,36; 248,03]	$< 0,001^*$	120,85 [57,35; 283]	1,58	$< 0,001^*$
Рестеноз коронарных артерий	11,48 [5,48; 28,09]	$< 0,001^*$	7,48 [2,57; 23,62]	1,07	$< 0,001^*$
Вес более 82,5 кг	2,6 [1,77; 3,86]	$< 0,001^*$	2,42 [1,18; 5,16]	1,16	0,018*
ХСН выше предстадии	2,56 [1,63; 4,11]	$< 0,001^*$	1,94 [0,86; 4,38]	—	0,110
NT-proBNP $> 161,04$ пг/мл	2 [1,36; 2,94]	$< 0,001^*$	2,24 [1,1; 4,67]	1,11	0,028*
Длительность АГ более 5,5 года	3,34 [2,14; 5,26]	$< 0,001^*$	Характеристики качества многофакторной регрессионной модели: $\chi^2 = 405,86$, $p < 0,001$; псевдо R2 (McFadden) = 0,68, псевдо R2 (Cox and Snell) = 0,65, псевдо R2 (Nagelkerke) = 0,83; диагностическая точность — 91,5 %		
Неизмененные коронарные артерии	0,33 [0,21; 0,53]	$< 0,001^*$			
ЧКВ или АКШ в анамнезе	7,97 [4,92; 13,36]	$< 0,001^*$			
Стенокардия напряжения от II ФК	2,02 [1,28; 3,24]	0,008*			
Перенесенный COVID-19 среднетяжелой степени тяжести	1,68 [1,15; 2,46]	0,008*			
Госпитализация в ковидный госпиталь	1,65 [1,13; 2,44]	$< 0,010^*$			
Возраст старше 51,5 лет	4,79 [2,39; 10,46]	$< 0,001^*$			

Продолжение Таблицы 6.6

Ковариаты	Однофакторные модели		Многофакторная модель		
	ОШ [95 %ДИ]	p	ОШ [95 % ДИ]	ФИД	p
Гемодинамически значимое поражение коронарных артерий	3 [1,87; 4,88]	< 0,001*			
Постинфарктный кардиосклероз	2,26 [1,59; 3,26]	< 0,001*			
ХСН с умеренно сниженной ФВ	2,26 [1,09; 5,05]	0,035*			
СКФ менее 70,5 мл/мин	2,32 [1,54; 3,51]	< 0,001*			
ХБП С3	1,54 [1,01; 2,37]	0,045*			
Наличие фибрилляции предсердий	1,79 [1,02; 3,24]	0,048*			
Мультифокальный атеросклероз	1,82 [1; 3,44]	0,057			
Наличие частой ЖЭ	3,1 [1,54; 6,8]	0,003*			
Мочевая кислота > 372,5 ммоль/л	2,36 [1,58; 3,58]	< 0,001*			
Высокий резидуальный риск по ХС-ЛПН	2,23 [1,39; 3,61]	< 0,001*			
Высокий резидуальный риск по триглицеридам	1,92 [1,29; 2,85]	< 0,001*			
Высокий резидуальный риск по САД	1,76 [1,19; 2,6]	0,004*			
Ожирение II степени	2,18 [1,49; 3,22]	< 0,001*			
Миоглобин > 20,05 мкг/л	2,77 [1,64; 4,71]	< 0,001*			
ТГ индекс более 8,88	2,15 [1,45; 3,19]	< 0,001*			
Цистатин С > 1,54 мг/л	2,34 [1,39; 3,97]	0,002*			
D-димер более 195,85	2,8 [1,66; 4,79]	< 0,001*			
Лп(а) > 317,6 мг/дл	1,83 [1,1; 3,05]	0,021*			
АpoB > 85,91 мг/дл	1,94 [1,17; 3,25]	0,011*			
АpoB/АpoA 1 выше 0,54 мг/дл	2,04 [1,12; 3,77]	0,021*			
ФНО-α > 0,95 пг/мл	2,12 [1,18; 3,85]	0,013*			
VEGF > 41 пк/мл	2,21 [1,27; 3,93]	0,006*			

Окончание Таблицы 6.6

Ковариаты	Однофакторные модели		Многофакторная модель		
	ОШ [95 %ДИ]	p	ОШ [95 % ДИ]	ФИД	p
Ил-8 > 16 пг/мл	2,12 [1,26; 3,62]	0,005*			
Наличие нарушения перфузии миокарда > 10 баллов по данным сцинтиграфии	1,65 [1,05; 2,62]	0,033*			
ИММЛЖ > 118,91 г/м ² у мужчин	1,72 [1,17; 2,55]	0,006*			
ИММЛЖ > 113,35 г/м ² у женщин	2,05 [1,07; 3,97]	0,032*			
Диастолическая дисфункция ЛЖ	7,55 [2,51; 32,61]	< 0,001*			
Нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ	2,05 [1,34; 3,16]	< 0,001*			
СДЛА более 22,5 мм рт. ст.	1,41 [0,89; 2,23]	0,139			
<p>Примечание: в таблицу внесены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе ($p < 0,3$); * $p < 0,05$; ФИД – фактор инфляции дисперсии; ОШ – отношение шансов; Апо – аполипопротеин; ТГ – триглицерид-глюкозный индекс; САД – систолическое артериальное давление; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ФВ – фракция выброса левого желудочка; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста.</p>					

В многофакторной модели ROC-анализом определен наилучший по сумме чувствительности – 93,3 % и специфичности – 96,0 % (Рисунок 6.3) порог риска прогрессирования ИБС в постковидном периоде, равный 59,3 %, т. е. для пациентов с риском менее 59,3 %, полученным по многофакторной модели, прогноз неблагоприятного течения ИБС ставился отрицательным, более – положительным.

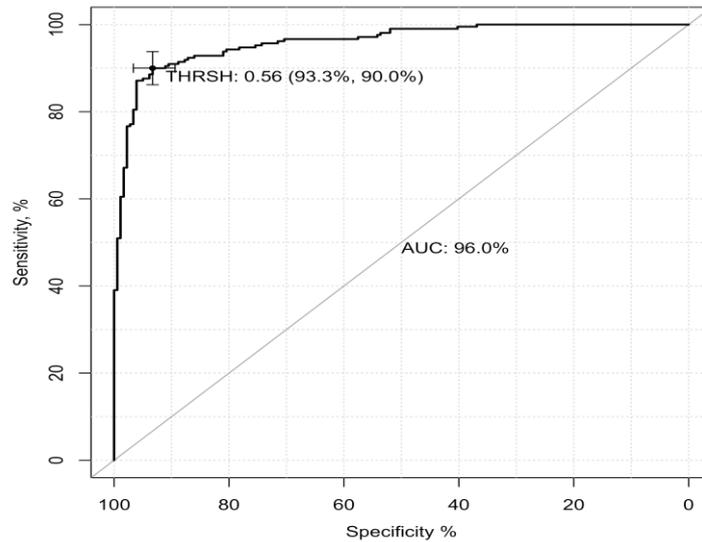


Рисунок 6.3 – График ROC-кривой многофакторной модели неблагоприятного течения ИБС в постковидном периоде

Для многофакторной модели прогрессирования ИБС в постковидном периоде с пороговым значением риска 59,3 % составлена таблица соответствия (Таблица 6.7), согласно которой рассчитаны прогностические метрики (Таблица 6.8). Суммарное количество пациентов в многофакторной модели – 389, что на 24 меньше, чем в общей выборке из-за пропущенных данных в ковариатах. Уровень значимости, полученный в результате теста Хосмера – Лемешова ($p = 0,253$), указывает на соответствие между предсказанными частотами модели и фактическими частотами прогрессирования ИБС в постковидном периоде. Характеристика AUC (area under curve, площадь под кривой), равная 96,5 %, свидетельствует о высоком качестве прогностической способности модели для классификации случаев.

Таблица 6.7 – Таблица соответствия многофакторной модели неблагоприятного течения ИБС в постковидном периоде

Прогноз неблагоприятного течения ИБС в постковидном периоде	Прогрессирование ИБС в постковидном периоде		Всего
	«+»	«-»	
«+»	189	12	201
«-»	21	167	188
Всего	210	179	389

Таблица 6.8 – Прогностические метрики многофакторной модели неблагоприятного течения ИБС в постковидном периоде

Характеристика	Значение [95 % ДИ]
Частота случаев метода	51,7 % [46,6 %; 56,7 %]
Фактическая частота случаев	54 % [48,9 %; 59 %]
Чувствительность	90 [85,1 %; 3,7 %]
Специфичность	93,3 % [89,6 %; 96,4 %]
Положительная прогностическая ценность	94 % [89,8 %; 96,9 %]
Отрицательное прогностическое значение	88,8 % [83,4 %; 93 %]
Положительное отношение правдоподобия	13,4 [7,8; 23,2]
Отрицательное отношение правдоподобия	0,1 [0,1; 0,2]
Диагностическая точность	91,5 % [88,3 %; 94,1 %]
Диагностическое отношение шансов	125,2 [59,8; 262,3]

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным ВОЗ, заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) продолжают занимать лидирующую позицию в структуре глобальной смертности, обуславливая 32 % всех летальных исходов (приблизительно 17,9 млн случаев ежегодно), при этом ИБС сохраняет статус наиболее значимого нозологического фактора, ассоциированного с 16 % общей смертности (9,4 млн случаев в год) [280].

Инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, представляет собой системное заболевание с выраженным полиорганным поражением, проявляющимся как в остром, так и в отсроченном периодах. Хотя изначально основное внимание было сосредоточено на респираторных симптомах, в настоящее время накоплен обширный клинический и патоморфологический материал, подтверждающий вовлечение в патологический процесс целого ряда органов и систем, особенно ССС. Ключевым патогенетическим звеном является гиперактивация врожденного и приобретенного иммунного ответа, нередко реализующаяся в форме т.н. «цитокинового шторма» – массивного высвобождения провоспалительных медиаторов, что приводит к системному воспалению, эндотелиальной дисфункции, нарушению коагуляционного гомеостаза и прямому повреждению миокарда. Таким образом, пандемия COVID-19 обусловила значительное увеличение глобальной сердечно-сосудистой заболеваемости во всем мире [450]. Мета-анализ Ma L. et al. продемонстрировал четырехкратное увеличение риска летальности у пациентов с кардиоваскулярной патологией (ОШ = 3,92; 3,15–4,88), патогенетически связанного с вирус-опосредованным повреждением эндотелия и усугублением ишемических процессов в миокарде [309]. Масштабное когортное исследование с включением 153 760 пациентов, перенесших COVID-19, выявило достоверное повышение частоты кардиологических осложнений в течение 12 месяцев после перенесенной инфекции, включавших перикардиты (ОШ2,02), прогрессирование ИБС (ОШ 1,66), прочие кардиоваскулярные нарушения (ОР = 1,72),

тромбоэмболические события (ОШ 2,39). Примечательно, что степень кардиоваскулярного риска коррелировала с тяжестью острого периода COVID-19, особенно у пациентов, требовавших интенсивной терапии: риск развития сердечной недостаточности достигал ОШ 6,05 vs ОШ 1,37 в общей популяции, что подтверждает существование четкой взаимосвязи между тяжестью перенесенной коронавирусной инфекции и вероятностью последующих кардиологических осложнений [460].

Хотя у большинства пациентов клинические проявления COVID-19 регрессируют после острой фазы, у значительной части сохраняются или развиваются новые симптомы, свидетельствующие о постковидном синдроме. По оценкам ВОЗ, его частота составляет 10–20 %, однако метаанализы указывают на наличие хотя бы одного персистирующего симптома у 45 % переболевших, независимо от госпитализации. При этом среди госпитализированных пациентов эти показатели выше, что, вероятно, связано с большей тяжестью системного воспаления и поражения органов-мишеней, включая ССС [382].

Несмотря на включение в МКБ-10 отдельного кода U09.9 «Состояние после COVID-19», классификация и диагностика постковидного синдрома остаются предметом дискуссии в современной клинической практике [46]. Прежде всего, отсутствует единая концепция, чётко разграничивающая понятия «постострый период COVID-19», «постковидное состояние» и «постковидный синдром». В различных руководствах (ВОЗ, NICE, ECDC, Минздрав России) используются отличающиеся временные критерии после перенесённой инфекции, что затрудняет сопоставимость данных исследований и клинических наблюдений [46; 211; 331; 454]. Клиническая гетерогенность проявлений также представляет значительную сложность: постковидный синдром может включать многочисленные и неспецифические симптомы – от утомляемости, одышки и когнитивных нарушений до артериальной лабильности, тахикардии и болевого синдрома. Эти проявления нередко пересекаются с симптомами хронических заболеваний, в том числе стабильной ИБС, ХСН, СД типа 2 и тревожно-депрессивных расстройств. Кроме того, не существует специфических

лабораторных или инструментальных маркеров, позволяющих однозначно подтвердить постковидный синдром. Диагноз носит исключаяющий характер и устанавливается после исключения других причин симптомов, что ограничивает его применимость в исследованиях с клинико-патогенетической направленностью. Таким образом, диагностика постковидного синдрома в настоящее время основывается преимущественно на клинических критериях и временных рамках, а отсутствие стандартизированных инструментов верификации делает его использование в патогенетических и ангиографических исследованиях спорным. Именно поэтому в нашем исследовании акцент был сделан на постковидный период как на временной контекст, а не на синдром как нозологическую единицу.

Современные исследования демонстрируют четкую связь между перенесенной инфекцией SARS-CoV-2 и повышенным риском ИБС. Установлено, что у пациентов, перенесших COVID-19, вероятность развития или обострения ИБС существенно возрастает за счет комплекса патофизиологических механизмов, включающих системное воспаление, гиперкоагуляцию, эндотелиальную дисфункцию и прямое повреждение сосудистой стенки. Вирус способен индуцировать проатерогенные воспалительные реакции в коронарных сосудах, что может способствовать нестабильности атеросклеротических бляшек и запуску острого коронарного синдрома [195]. Аналогичные выводы приводятся в обзоре Naz A. и Billah M. et al. (2021), где подчеркивается, что у лиц с предшествующей ИБС инфекция COVID-19 ассоциирована с более тяжелым клиническим течением и высокой смертностью. Основными провоцирующими факторами служат выраженное воспаление, метаболический стресс и нарушение регуляции сосудистого тонуса [332].

Вирус SARS-CoV-2 может непосредственно инфицировать атеросклеротические бляшки в коронарных артериях, усиливая воспаление и повышая вероятность их разрыва с развитием острого коронарного синдрома [195]. Кроме того, воспаление играет решающую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза [121].

COVID-19 может вызывать долгосрочные сердечно-сосудистые изменения, увеличивая риск будущих осложнений, связанных с ИБС [343; 460]. Долгосрочные сердечно-сосудистые повреждения были описаны после инфекции у лиц без предшествующего анамнеза ССЗ независимо от тяжести состояния или необходимости госпитализации [371]. Широкий спектр ССЗ относится к постковидным состояниям, среди которых особенно выделяются миокардит, сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий [214; 371]. Большинство основных ССС происходило по прошествии более одного месяца после госпитализации, хотя 75 % венозных тромбоэмболических событий произошли в течение первых 30 дней [333]. Частота сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев наблюдения после инфицирования COVID-19 была значительно выше, чем в доинфекционный период, что свидетельствует об их широком спектре и повышенном риске у пациентов после COVID [460]. Примерно у 25 % лиц с постковидными состояниями могут наблюдаться такие формы сердечных повреждений, такие как легкая систолическая дисфункция или миокардит [324]. Скрининг на предмет сердечных повреждений в период выздоровления имеет важное значение для оценки нагрузки и смягчения последствий ССЗ, вызванных инфекцией SARS-CoV-2 [341].

Учитывая изложенное, в настоящем исследовании предпринята попытка углубленного анализа клинических особенностей стабильной ИБС у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 длительностью более 12 недель. В качестве объектов анализа были рассмотрены клиничко-анамнестические характеристики, функциональное состояние сосудистого эндотелия, уровни системного воспалительного ответа, данные коронароангиографии, психоэмоциональный статус, а также генетические детерминанты, что позволило осуществить комплексную оценку факторов риска манифестации и прогрессирования ИБС в постковидном периоде.

Настоящее исследование основано на анализе данных двухэтапного описательного сравнительного клинического наблюдения, проведенного на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический

диспансер». На первом, ретроспективном этапе были проанализированы медицинские карты 225 пациентов со стабильной ИБС, находившихся на стационарном лечении в период с 2016 по 2018 гг., до начала пандемии COVID-19. В рамках данного этапа осуществлялась оценка клинико-anamnestических характеристик, параметров резидуального сердечно-сосудистого риска, ассоциированного с дислипидемией, а также характера, степени и распространенности поражения коронарного русла у пациентов с стабильной ИБС в доковидный период. На втором, проспективном этапе активного наблюдения был обследован 431 пациент с серологически подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 и длительностью постинфекционного периода более 12 недель. В рамках данного этапа наряду с анализом общеклинических показателей осуществлялись оценка маркеров системного воспаления, показателей липидного спектра, морфометрических и гемодинамических характеристик миокарда, а также распределения вариантов нуклеотидной последовательности ряда генов, ассоциированных с функционированием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, процессами сосудистого ремоделирования, гемостаза и фолатного обмена у 241 пациентов со стабильной ИБС. Дополнительно проводилась оценка когнитивных функций и выраженности тревожно-депрессивных расстройств. Таким образом, представленное исследование обеспечило всестороннюю характеристику клинико-функциональных, лабораторных, нейропсихологических и молекулярно-генетических особенностей стабильной ИБС до и после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 для комплексной оценки влияния COVID-19 на структуру сердечно-сосудистого риска.

Давность перенесенной коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у включенных в исследование пациентов составляла от 3 до 16 месяцев. В период проведения исследования в Новосибирской области происходила смена доминирующих вариантов вируса SARS-CoV-2: до конца 2021 года преобладал вариант Delta (B.1,617.2), преимущественно его сублиния AY.122. С конца декабря 2021 года наблюдалось быстрое распространение варианта Omicron

(B.1,1,529), который к середине января 2022 года стал доминирующим, достигнув 88 % среди всех выявленных случаев COVID-19. В дальнейшем, в 2022–2023 годах, основную циркуляцию в регионе обеспечивали различные субварианты Omicron (BA.2, BA.5 и др.), сохранявшие высокую распространенность вплоть до окончания набора пациентов в исследование [50].

Сравнительный анализ пациентов ретроспективной группы и группы активного наблюдения, перенесших COVID-19, позволил выявить ряд достоверных различий между ними. Пациенты ретроспективной группы были статистически значимо старше ($Me = 62,0$ [55,0–66,0] года) по сравнению с пациентами группы активного наблюдения ($Me = 59,0$ [53,0–63,0] года; $p < 0,001$). Больные, перенесшие COVID-19, статистически чаще имели избыточную массу тела с ИМТ более 30 кг/м^2 ($p = 0,04$). Наши данные подтверждают данные других авторов, согласно которым пациенты с COVID-19 на фоне ожирения имели повышенный риск ССЗ [375; 378]. Это позволяет предположить, что наряду с традиционными и новыми факторами риска ССЗ, связанными с COVID-19, ожирение является серьезной проблемой общественного здравоохранения, связанной с повышенным риском развития патологии ССЗ на фоне и после COVID-19 [361].

К ключевым находкам проведенного исследования можно отнести выявление более тяжелого течения ИБС у пациентов перенесших COVID-19, что проявлялось более высокой частотой стенокардии III ФК, преобладанием ХСН III ФК, более частой распространенностью атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий. Эти данные согласуются с результатами исследований, демонстрирующих негативное влияние COVID-19 на ССС через механизмы эндотелиальной дисфункции, хронического воспаления и активации протромботических процессов [473]. Так, трехлетнее наблюдение Cai M. et al. выявило у пациентов с ИБС после COVID-19 стойкое 1,8-кратное повышение сердечно-сосудистого риска, прогрессирование атеросклероза (ОШ 2,1) и частые рестенозы коронарных артерий (23,4 %), требующие интенсификации гиполипидемической и противовоспалительной терапии [136]. В систематическом

обзоре и метаанализе сердечно-сосудистых исходов при длительном течение COVID-19 авторы обнаружили, что совокупный риск развития ИБС был в 1,61 раза выше, чем у пациентов без COVID-19, связав это с персистирующим воспалением эндотелиальной дисфункцией и гиперкоагуляцией, усугубляющими течение атеросклероза [473]. Особого внимания заслуживает более высокая частота недостижения целевого уровня АД (43,2 % vs 27,0 %, $p < 0,001$) и большая длительность гипертензивного анамнеза (11,0 vs 8,0 лет) в постковидной группе. При оценке гемодинамических параметров, у больных ИБС, перенесших COVID-19, оказались более высокими значения САД/ДАД, чем в группе больных ИБС, не перенесших ранее COVID-19 ($p < 0,001$). Наши данные согласуются с результатами других исследований в том, что перенесенный COVID-19 приводит к дестабилизации артериального давления и может вызывать впервые возникшую гипертензию [28; 110]. Также, полученные данные подтверждают доказательства высокой распространенности ИБС и АГ у пациентов на момент заболевания COVID-19, и частоту их развития в постковидном периоде, вытекающие из предыдущих работ [275; 436]. Так, Krishnakumar В. и соавт. показали, что АГ – наиболее распространенная сопутствующая патология у пациентов, выздоровевших от COVID-19, за ней следуют СД 2 типа, дислипидемия и ИБС [275]. Maestre-Muñiz et al. у 581 выжившего взрослого пациента, выписанного после госпитализации из-за острого COVID-19 в течение одного года обнаружили вновь диагностированную АГ и сердечную недостаточность de novo, при повышенной потребности в повторной госпитализации [311].

Повышение уровней маркеров воспаления (фибриноген, вчСРБ) и показателей углеводного обмена (HbA1c), а также индекса инсулинорезистентности (ТГИ) в ГАН подтверждает роль системного воспаления и метаболических нарушений в прогрессировании атеросклероза после перенесенного COVID-19. Это согласуется с концепцией о вирус-индуцированной эндотелиальной дисфункции, как ключевом механизме постковидных осложнений [404]. Гиперфибриногенемия является наиболее частым маркером острой COVID-19-ассоциированной коагулопатии [406]. У больных обеих групп

обнаружены проатерогенные сдвиги липидного профиля, но у больных ИБС после перенесенной коронавирусной инфекции, отмечена тенденция к более высоким показателям триглицеридов и общего холестерина которая, однако, не достигла статистической значимости.

Триглицерид-глюкозный индекс, являющийся надежным маркером инсулинорезистентности, тесно связан с неблагоприятными исходами у пациентов с COVID-19. Повышенные значения ТГИ ассоциируются с более тяжелым течением заболевания, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и повышенную смертность [153; 307]. Триглицерид-глюкозный индекс, как маркер инсулинорезистентности и независимый предиктор серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [440], согласно полученным нами данным, был значимо выше у больных ИБС, перенесших COVID-19, в сравнении с ретроспективной группой ($p < 0,001$).

В группе больных, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 развитие более тяжелой формы ХСН подтверждено не только клиническими симптомами, соответствующей более высокому ФК, но и статистически значимо более высокими значениями NT-proBNP. При этом ФВ ЛЖ в обеих группах была сохранена, но оказалась значимо ниже у пациентов с COVID-19 в анамнезе. Наши данные согласуются с результатами исследования Evans R. A. et al., включавшего 1 170 человек, перенесших COVID-19 и нуждавшихся в госпитализации, в котором было обнаружено, что через 5,9 месяцев у 7,4 % уровень NT-proBNP превысил 400 пг/мл [212]. Исследование Caro-Codón и соавт. (2021) показало, что повышенный уровень NT-proBNP у пациентов с COVID-19 является маркером сердечной дисфункции и предиктором неблагоприятного исхода [147].

При проведении ультразвукового исследования сердца у пациентов ГАН чаще отмечались признаки ремоделирования предсердий и диастолической дисфункции левого желудочка: продольный размер левого предсердия составил 4,10 см vs 4,00 см у пациентов РГ ($p < 0,001$), диастолическая дисфункция выявлялась у 91,2 % vs 83,6 % соответственно ($p < 0,001$). При этом фракция выброса ЛЖ по Симпсону оставалась сохраненной в обеих группах, однако была статистически значимо ниже в

постковидной когорте (61,0 % vs 62,0; $p = 0,009$); различий по СДЛА не отмечено. Накоплено достаточно данных, свидетельствующих о том, что диастолическая дисфункция левого желудочка при нормальной ФВ распространена среди перенесших COVID-19, что позволяет предположить, что сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса имеет особое значение у постковидных пациентов [428; 466]. В метаанализе Zhang T. et al. (2025) в постковидном периоде совокупный риск развития сердечной недостаточности был обнаружен в 1,72 раза выше, чем у пациентов без COVID-19 в анамнезе [407]. Систематический обзор Ramadan et al. выявил нарушения диастолической функции ЛЖ у 40 % пациентов через 3–6 месяцев после перенесенного COVID-19, что ассоциировано с персистирующей кардиоваскулярной симптоматикой [380]. В целом больные ГАН характеризовались диастолической дисфункцией, ремоделированием миокарда и расширением полостей сердца, вероятно обусловленными как непосредственным повреждением миокарда вследствие вирус-индуцированного воспаления, так и усугублением уже существующей ишемической патологии на фоне гипоксии, дисбаланса вазоактивных веществ и системной эндотелиальной дисфункции, индуцированной SARS-CoV-2, что согласуется с данными Vasiliu L. et al., касающимися наличия стойких эхокардиографических изменений в постковидном периоде [279].

Механизмы снижения толерантности к физической нагрузке в постковидном периоде остаются предметом активного изучения. Хотя большинство исследований ранее фокусировалось на пиковых показателях физической работоспособности, таких как $VO_2 \max$, гораздо меньше данных существует по субмаксимальным параметрам, в частности по анаэробному порогу – объективному маркеру, независимому от уровня мотивации пациента [385]. В рамках нашего исследования была проведена оценка толерантности к физической нагрузке с помощью тредмил-теста. Полученные результаты показали, что среди пациентов ГАН значимо чаще выявлялась низкая толерантность к нагрузке, в то время как в РГ преобладала средняя толерантность ($p < 0,001$). Это может свидетельствовать о более выраженном функциональном

нарушении у пациентов, перенесших COVID-19 на фоне ИБС. Наши данные согласуются с результатами исследований, в которых показано, что сниженная переносимость физических нагрузок у пациентов с длительным постковидным синдромом ассоциируется с параметрами диастолической функции левого желудочка, повышением конечного диастолического давления, снижением систолической скорости движения трикуспидального кольца и повышенным давлением в легочной артерии [445].

Проведенное ангиографическое исследование выявило существенные различия в характере поражения коронарного русла между подгруппами. Один из наиболее доступных и информативных методов оценки прогноза у пациентов с ИБС основан на количестве пораженных коронарных артерий. По данным регистра CASS было показано, что у пациентов с интактными коронарными артериями предполагаемая 12-летняя выживаемость составляет 91 %, у пациентов с поражением одного сосуда – 74 %, с поражением двух сосудов – 59 %, а с поражением трех сосудов – 50 % [203]. В рандомизированном исследовании MASS были проанализированы параметры 825 пациентов с одно-, двух- и трехсосудистым поражением коронарного русла. По данным многофакторного анализа, проведенного в ходе исследования, включавшего возраст, пол, количество пораженных коронарных артерий, выбранное лечение, наличие АГ и гиперлипидемии, было выявлено трехкратное увеличение риска смерти у пациентов с трехсосудистым поражением по сравнению с пациентами с однососудистым поражением [304]. Дискутабельным является вопрос о влиянии перенесенной инфекции COVID-19 на количество пораженных коронарных сосудов у больных ИБС. Ключевым результатом нашего исследования стало выявление статистически значимого более высокой частоты гемодинамически значимого многососудистого поражения у пациентов группы активного наблюдения (23,6 %) по сравнению с ретроспективной группой (7,4 %, $p < 0,001$). Erdoğan и соавт., продемонстрировавших увеличение распространенности коронарных поражений после перенесенной инфекции COVID-19 [207]. В тоже время у больных РГ преобладало одно- и двухсосудистое поражение коронарного

русла. Эти результаты согласуются с патофизиологической концепцией, согласно которой многососудистое поражение является маркером системного прогрессирования атеросклероза, ассоциировано с более выраженной эндотелиальной дисфункцией и ограничивает компенсаторные возможности коллатерального кровообращения [193]. В мета-анализе Cereda et al. и когортном исследовании Scoccia et al. показано, что коронарный кальций служит ключевым предиктором тяжести COVID-19 и СС осложнений, что подтверждает необходимость оценки системного атеросклероза у пациентов с ИБС в постковидном периоде, особенно при многососудистом поражении коронарного русла [151; 400].

«Золотым стандартом» лечения ИБС является реваскуляризация миокарда с использованием стентов, баллонной ангиопластики или аортокоронарного шунтирования. Одними из наиболее опасных осложнений коронарного стентирования являются рестеноз и тромбоз стента, их распространенность в популяции пациентов ранее была на уровне 20–25 % [127]. Достижения в области реваскуляризации миокарда, внедрение стентов с лекарственным покрытием и эффективная антитромботическая терапия в последние годы сделали коронарный рестеноз редким явлением [340]. На фоне коронавирусной инфекции возросла потребность в повторных кардиохирургических вмешательствах по поводу рестеноза коронарных сосудов [127]. Частота рестенозов у больных в постковидном периоде была значимо выше, чем среди больных РГ ($p < 0,001$). Полученные результаты согласуются с данными Giannini F. et al., в котором среди госпитализированных с подтвержденной COVID-19 инфекцией 44,6 % имели ИБС в анамнезе, включая 2,3 % пациентов с предшествующей хирургической реваскуляризацией миокарда. При последующем анализе группа с реваскуляризацией была исключена в связи с достоверно более высокой внутрибольничной летальностью (41,0 % vs 19,3 % в группе без коронарных стентов, $p < 0,001$) [226]. Таким образом, полученные данные убедительно свидетельствуют о существенном негативном влиянии перенесенной SARS-CoV-2 инфекции на течение ИБС, проявляющемся прогрессирующим

атеросклеротического поражения коронарного русла, ухудшением функционального состояния миокарда и сохранением высокого резидуального кардиоваскулярного риска. При этом нельзя полностью исключить, что выявленные различия частично обусловлены одновременным обследованием пациентов, поскольку группы формировались в различные эпидемиологические периоды. В условиях пандемии COVID-19 отмечались ограничения плановой госпитализации, снижение доступности специализированной медицинской помощи и изменения маршрутизации пациентов, что могло отразиться на объеме, последовательности проведения диагностических мероприятий и инвазивных процедур, а также способствовать более тяжёлому клиническому состоянию больных вследствие несвоевременно оказанной медицинской помощи.

Группа пациентов с ИБС, переболевших серологически подтвержденным COVID-19 давностью более 12 недель ($n = 431$), в дальнейшем была разделена в зависимости от степени течения перенесенной COVID-19 на 2 подгруппы: подгруппа 1 - легкая степень ($n = 203$) и подгруппа 2 – среднетяжелая степень ($n = 228$) инфекции. Доля вакцинированных COVID-19 составила 49,8 % пациентов в 1-й подгруппе и 39,9 % во 2-й, ($p = 0,042$), что может свидетельствовать о потенциальной роли вакцинации в снижении вероятности развития более тяжелого течения инфекции у пациентов со стабильной ИБС. В то же время в ряде современных исследований подчеркивается значимость вакцинации не только для предупреждения тяжелого острого течения COVID-19, но и в качестве эффективной меры профилактики развития пролонгированных форм заболевания и связанных с ними ССО в постковидном периоде [117; 197].

Пациенты с более тяжелым течением инфекции характеризовались более высоким возрастом по сравнению с пациентами, перенесшими заболевание в легкой форме, что отражает известную роль возраста как одного из ключевых факторов тяжести течения COVID-19 и, вероятно – степени выраженности остаточных кардиоваскулярных проявлений в постинфекционном периоде [150].

Частота гипертонической болезни, инфаркта миокарда и ОНМК не различалась между подгруппами. Однако, у пациентов с ИБС, перенесших

COVID-19 среднетяжелой степени, достоверно чаще отмечалась неконтролируемая АГ ($p < 0,001$) и стенокардии напряжения III ФК (39,0 % vs 24,1 %; $p < 0,001$). Полученные результаты согласуются с данными ряда исследований, указывающих на возможность активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и стойкого нейрогуморального дисбаланса в постковидном периоде, ухудшающих контроль АД [199; 358]. Дисфункция эндотелия, сохраняющаяся после перенесенной коронавирусной инфекции, а также системное воспаление и активация симпатической нервной системы могут усугублять течение артериальной гипертензии у пациентов с ИБС [214]. Подобные патогенетические механизмы позволяют рассматривать гипертензивный компонент, как один из ключевых факторов неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза у больных стабильной ИБС в постковидном периоде.

Ожирение II степени чаще наблюдалось у пациентов с среднетяжелым течением COVID-19 (23,7 %), чем у пациентов с легким течением COVID-19 (12,8 %), $p = 0,005$. Популяционные и проспективные исследования документировали независимую связь между ожирением и длительным COVID-19 [34; 424]. Наши данные нашли подтверждения у других авторов, так Peng Y. D. и соавт. показали, что более высокий ИМТ чаще всего наблюдается у больных с тяжелым течением COVID-19 и умерших [161]. ХСН с сохраненной ФВ преобладала в обеих подгруппах, однако ее частота была ниже у пациентов после среднетяжелого течения COVID-19. Напротив, ХСН с умеренно сниженной ФВ достоверно чаще выявлялась при более тяжелом течении заболевания. Также в данной подгруппе пациентов отмечалась большая выраженность клинических проявлений сердечной недостаточности, что проявлялось более высокой частотой III ФК (NYHA). Полученные результаты согласуются с другими данными о роли сердечной недостаточности в структуре кардиальных осложнений у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2. Перенесенный COVID-19 может способствовать усугублению уже имеющихся нарушений сократительной функции миокарда, а также являться одним из факторов манифестации или

прогрессирования ХСН [99; 164].

Частота СД 2 типа у пациентов после перенесенного COVID-19 среднетяжелой степени тяжести составила 37,7 % vs 25,6 % при легком течении инфекции ($p = 0,007$). Полученные данные согласуются с результатами систематических обзоров и метаанализов последних лет, показавшими, что наличие СД 2 типа существенно отягощает течение COVID-19, увеличивая риск неблагоприятных исходов, в том числе летальных и потребности в интенсивной терапии [232]. Наличие СД 2 типа достоверно ассоциируется с повышенным риском развития постковидного синдрома [387]. Перенесенная коронавирусная инфекция способствует как декомпенсации ранее диагностированного СД 2 типа, так и формированию новых случаев заболевания за счет нарушения механизмов углеводного обмена, усиления инсулинорезистентности и системного воспалительного ответа. В постковидном периоде сохраняется высокая вероятность развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с сахарным диабетом, что обусловлено активацией атеросклеротического процесса, усугублением дисфункции эндотелия, хронизацией воспалительного каскада, а также прогрессирующим ремоделированием миокарда, способствующим нарастанию сердечной недостаточности [429].

Продемонстрирована достоверная связь между тяжестью перенесенного COVID-19 у больных стабильной ИБС и выраженностью снижения почечной функции: ХБП С3 стадии значимо чаще диагностировалась у пациентов со среднетяжелым течением инфекции, что согласуется с данными исследований, подтверждающих влияние тяжелого течения COVID-19 на прогрессирование хронической почечной дисфункции за счет активации воспалительных и сосудистых механизмов, а также возможного прямого повреждения почечной ткани. В то же время сахарный диабет и АГ являлись сильными предикторами развития ХБП у больных, перенесших COVID-19 [154; 329].

Еще одним направлением проведенного анализа явилось изучение частоты и спектра нарушений сердечного ритма у пациентов с ИБС в постковидном периоде с учетом степени тяжести перенесенной коронавирусной инфекции.

Спектр аритмий после заражения SARS-CoV-2 обширен и включает наджелудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий, желудочковые нарушения ритма и нарушения проводимости, примечательно, что нарушения ритма сердца обычно чаще регистрируются среди лиц с тяжелой формой COVID-19 [139]. Однако механизмы, ответственные за развитие сердечных аритмий после COVID-19, остаются недостаточно изученными [382]. У пациентов с COVID-19 и повышенным тропонином Т при поступлении в отделение интенсивной терапии частота желудочковых тахиаритмий выросла почти в три раза – с 5,9 % до 17,3 % ($p < 0,001$) [365]. Тем не менее, патофизиология желудочковых аритмий после COVID-19, может быть сложной и трудноопределимой. Высокая распространённость аритмий после перенесённой инфекции COVID-19 способствует повреждению миокарда и повышению его электрической нестабильности, особенно у пациентов с уже существующей ИБС. Персистирующие нарушения сердечного ритма в постковидном периоде могут возникать вследствие различных патологических состояний, включая первичное повреждение миокарда или дисфункцию сердца, обусловленную ранее диагностированными ССЗ [174]. В нашем исследовании несмотря на отсутствие значимых различий по распространенности различных форм фибрилляции предсердий между подгруппами, у пациентов, перенесших COVID-19 среднетяжелой степени тяжести, отмечалась тенденция к более высокой встречаемости как пароксизмальной, так и персистирующей форм данного нарушения ритма. В то же время суправентрикулярная экстрасистолия значимо чаще регистрировалась у пациентов, перенесших среднетяжелое течение заболевания (ОШ 0,43 [0,19; 0,96]; $p = 0,040$), что указывает на возможное участие нарушений реполяризации и проводимости предсердий в формировании ритмологических осложнений у данной категории пациентов. Сходная закономерность выявлена и в отношении частой желудочковой экстрасистолии, встречаемость которой возрастала по мере увеличения тяжести перенесенной коронавирусной инфекции ($p < 0,001$).

У большинства пациентов со стабильной ИБС обеих групп нами

обнаружены проявления МФА, затрагивающие 2 артериальных бассейна без значимых различий между группами. Изолированное поражение коронарных артерий было редким как в 1-й (18 – 8,8 %), так и во 2-й группе (6 – 2,6 %); $p < 0,001$, Высокая частота МФА у пациентов со стабильной ИБС в регистре REACH (68 236 пациентов – 16 %), была ассоциирована с увеличением риска сердечно-сосудистых событий, что подтверждается данными российских [9; 52] и международных исследований [145], причем МФА оказался независимым фактором риска, превосходящим даже СД 2 типа, что требует переосмысления его роли в кардиоваскулярной патологии. Использование метода логистической регрессии для определения предикторов наличия МФА позволило выявить дополнительные факторы риска у пациентов с ИБС в постковидном периоде. Многофакторный анализ показал, что наибольший вклад в риск формирования мультифокального атеросклероза вносили выраженные нарушения миокардиальной перфузии по данным стресс-сцинтиграфии, гемодинамически значимое поражение двух и более коронарных артерий, повышение уровня NT-proBNP, гиперурикемия, высокий индекс триглицерид-глюкоза и атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий. Также сохраняли значимость возраст старше 61,5 года, избыточная масса тела и увеличение диаметра аорты. Таким образом, формирование мультифокального атеросклероза в постковидном периоде обусловлено сочетанным воздействием классических факторов риска, выраженности поражения коронарных артерий и системного воспаления. Эти данные подчеркивают необходимость мультидисциплинарного подхода к оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов со стабильной ИБС, перенесших COVID-19.

Несмотря на установленную роль кардиальных биомаркеров NT-proBNP и sST2 в оценке миокардиальной перегрузки и ремоделирования у пациентов с COVID-19, в постковидном периоде объем исследований, посвященных их диагностической и прогностической значимости у больных стабильной ИБС, остается ограниченным [126; 407; 442; 459]. Нами обнаружено, что у пациентов со стабильной ИБС, перенесших COVID-19 среднетяжелой степени тяжести, уровень

NT-proBNP был значимо выше ($p < 0,001$), чем у перенесших легкое течение инфекции, что может отражать большую степень функциональной нагрузки на миокард в данной когорте. При этом концентрация кардиомаркера sST2 между группами статистически не различалась, оставаясь выше референсных значений.

У пациентов ИБС, перенесших COVID-19 среднетяжелой степени тяжести, уровень D-димера был значимо выше по сравнению с подгруппой легкого течения инфекции ($p < 0,001$), что может свидетельствовать о более выраженной активации коагуляционного каскада у них. Эти данные согласуются с результатами исследований, демонстрирующих, повышение уровня D-димера в течение нескольких месяцев после острого периода COVID-19, отражающее персистирующее протромботическое состояние. Так, в исследовании, опубликованном в *Viruses*, сообщается, что у 15 % пациентов, перенесших легкую форму COVID-19, уровень D-димера оставался повышенным даже через восемь месяцев после выздоровления [201]. Другими авторами подтверждено наличие стойкого повышения D-димера в постковидном периоде, связанное с эндотелиальной дисфункцией и воспалением [234; 286; 294; 438].

Включение в оценку липидного профиля таких показателей, как Лп(а), Apo A1, ApoB и их соотношения обосновано их высокой атерогенной значимостью и рекомендовано современными экспертными консенсусами для более точной стратификации остаточного сердечно-сосудистого риска [209; 375]. Существенным компонентом формирования остаточного риска у больных в постковидном периоде выступает дислипидемия, характеризующаяся сочетанным повышением уровней ОХС, ХС-ЛПН, ТГ, а также снижением концентрации ХС-ЛВН [193; 387; 461]. Наряду с этим фиксируются повышения уровней ApoB и снижения ApoA1, что усиливает атерогенные процессы, способствует сосудистому воспалению и прогрессированию атеросклероза [198; 289]. В нашем исследовании у пациентов со стабильной ИБС, перенесших COVID-19 среднетяжелой степени тяжести, выявлены более выраженные нарушения липидного обмена по сравнению с перенесшими легкое течение заболевания. Данные пациенты характеризовались более высокими значениями Лп(а)

($p < 0,001$), ApoB ($p < 0,001$), соотношения ApoB/ApoA1 ($p < 0,001$) и триглицеридов ($p = 0,005$). Особого внимания заслуживает более высокая частота повышения уровня Лп(а) выше референсного порога (30 мг/дл) у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 (46,5 %) по сравнению с пациентами после легкого течения (9,9 %), сопровождающаяся почти пятикратным увеличением риска (ОШ 4,72; 95 % ДИ 3,04; 7,32; $p < 0,001$). На данный момент существует ограниченное количество исследований, посвященных оценке Лп(а) в постковидном периоде у пациентов со стабильной ИБС. В нашем исследовании более тяжелые формы COVID-19 были ассоциированы с повышенным риском кардиоваскулярных осложнений на фоне увеличения значений Лп(а), что частично подтверждаются литературными данными. Так, в исследовании Nurmohamed N. S. и соавторов сообщается о тройном увеличении уровня Лп(а) в течение первых трех недель после госпитализации больных COVID-19, что свидетельствует о его возможной зависимости от продолжающегося воспаления [292]. Dzobo K. E. et al. рассматривают Лп(а) как белок острой фазы [293]. Концентрация Лп(а) в крови генетически определяется локусом гена *LPA* и остается относительно стабильной на протяжении всей жизни, что обусловлено тем, что уровни Лп(а) достигают стабильных значений в раннем детстве и в дальнейшем мало подвержены влиянию внешних факторов, таких как диета, физическая активность, гормональные изменения [291]. Однако, с учетом вышеизложенного, встает вопрос о достаточности единовременного определения уровня Лп(а), как указано в действующих рекомендациях. Не вызывает сомнений, что оценка содержания Лп(а), вошедшего также в число предикторов формирования МФА, представляет ценную информацию для определения тяжести клинического течения и возможно – дальнейших терапевтических стратегий у больных стабильной ИБС, перенесших COVID-19. Наши результаты согласуются с данными других авторов [119; 314] и в отношении оценки содержания аполипопротеинов в постковидном периоде.

Корреляционный анализ выявил сильные положительные взаимосвязи между основными компонентами стандартного липидного спектра и

аполипопротеинов у пациентов с ИБС, перенесших COVID-19. В обеих подгруппах пациентов установлены сильные корреляции (по шкале Чеддока) между не-ХС-ЛВН и ОХС ($r = 0,92$ и $r = 0,93$ при легком и среднетяжелом течении COVID-19 соответственно; $p < 0,001$), а также между не-ХС-ЛВН и ХС-ЛПН ($r = 0,83$ и $r = 0,72$; $p < 0,001$). Сильная связь также наблюдалась между уровнями АроВ и соотношением АроВ/АроА1 ($r = 0,72$ и $r = 0,75$; $p < 0,001$), отражающая высокую степень сопряженности атерогенных компонентов липидного спектра. Полученные данные подтверждаются результатами кросс-секционного популяционного исследования Садовникова П. С. и соавт., продемонстрировавшего ассоциации перенесенной инфекции COVID-19 с дисбалансом про- и антиатерогенных липопротеидов. Авторы обнаружили повышение концентраций атерогенных фракций липидов (не-ХС-ЛВН, ХС-ЛПН, АроВ) на фоне снижения уровней антиатерогенных ХС-ЛВН и АроА1, что согласуется с выявленными нами сильными корреляциями между не-ХС-ЛВН, ОХС и ХС-ЛПН, а также между АроВ и АроВ/АроА1 у пациентов с ИБС в постковидном периоде. Отсутствие достоверных взаимосвязей между Лп(а) и другими липидными фракциями в нашем исследовании также отражает его независимую роль как автономного маркера атерогенного риска [72].

Анализ резидуального сердечно-сосудистого риска (РР) у пациентов со стабильной ИБС легкого и среднетяжелого течения коронавирусной инфекции в постковидном периоде показал его высокую распространенность в обеих подгруппах, несмотря на проводимую терапию статинами. В подавляющем большинстве случаев (более 95 %) сохранялся повышенный РР, связанный с недостижением целевых уровней липидных параметров. При этом частота высокого РР по триглицеридам и не-ХС-ЛВН была значимо выше в группе со среднетяжелым течением COVID-19, что может отражать более выраженные метаболические нарушения у данной когорты пациентов. Напротив, показатели ХС-ЛПН не демонстрировали значимых различий между группами, что может рассматриваться в качестве подтверждения наличия персистирующего субклинического воспаления, сохраняющегося после перенесенной инфекции.

Дополнительно установлена ассоциация высокого РР в группе среднетяжелого течения COVID-19 с повышенными значениями САД, что подчеркивает роль АГ как компонента остаточного кардиоваскулярного риска в постковидном периоде.

Полученные данные свидетельствуют о более выраженной воспалительной активности у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в постковидном периоде, что отражается более высокими уровнями вЧСРБ (≥ 2 мг/л) как проявлением высокого воспалительного РР и нашли подтверждение в других исследованиях. Ряд авторов [183; 212; 418] продемонстрировали достоверные ассоциации повышения уровня вЧСРБ с тяжестью течения COVID-19 и выраженностью системной воспалительной реакции как в остром, так и в восстановительном периодах заболевания. Установлено, что даже у пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме, может сохраняться субклиническая воспалительная активность, проявляющаяся умеренным нейтрофилезом, лимфоцитозом и повышением вЧСРБ [288]. Эти изменения свидетельствуют о персистирующем воспалительном ответе, сохраняющимся после перенесенной инфекции, и могут являться одним из патогенетических механизмов формирования остаточного сердечно-сосудистого риска в постковидном периоде. Системное воспаление при инфицировании вирусом SARS-CoV-2, представляет значительный интерес ввиду его участия в патогенезе отдаленных сердечно-сосудистых последствий заболевания [112; 441]. Воспалительная активация способствует формированию эндотелиальной дисфункции, прогрессированию атеросклероза и усилению резидуального кардиоваскулярного риска у пациентов с ИБС в постинфекционном периоде.

Оценка уровней провоспалительных цитокинов и маркеров воспаления выявила значимые различия между подгруппами пациентов в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19. В подгруппе больных ИБС среднетяжелого течения заболевания зарегистрированы более высокие концентрации ФНО- α ($p < 0,001$), МСР-1 ($p < 0,001$) и Ил-1 β ($p < 0,001$) по сравнению с подгруппой легкого течения инфекции, что отражает усиленную активацию провоспалительных каскадов. При этом уровень Ил-2 в подгруппе

среднетяжелого течения превышал референсные значения. Напротив, показатели Ил-6, Ил-8, Ил-10, Ил-18, компонента комплемента C3, C4 и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) между подгруппами статистически не различались и оставались в пределах нормы. Наши данные частично согласуются с данными J. Ganesh et al., согласно которым у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции в отдаленные сроки сохраняются повышенные уровни провоспалительных цитокинов. При этом выраженность активации провоспалительного каскада может различаться в зависимости от циркулирующего варианта SARS-CoV-2. Наиболее выраженные изменения были выявлены в отношении концентраций таких медиаторов, как ФНО- α , Ил-1 β , Ил-6, Ил-8 и MCP-1 [369]. Обращает на себя внимание повышение концентрации MCP-1, экспрессия которого была повышена у пациентов с SARS-CoV-2, госпитализированных в отделение интенсивной терапии в остром периоде, что возможно связано с его регулирующим влиянием на процессы постишемического воспаления [246].

В российском исследовании Арсентьевой Н. А. и соавт. у пациентов в период реконвалесценции после COVID-19 отмечалось снижение уровней широкого спектра провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов в зависимости от тяжести перенесенного заболевания. Однако в сроки 30–100 дней после перенесенной инфекции различий концентрации цитокинов плазмы крови между пациентами с умеренным и тяжелым/крайне тяжелым течением заболевания установлено не было [91].

Отдельного внимания заслуживает активация системы комплемента как одного из звеньев врожденного иммунитета, вовлеченного в реализацию тромбо-воспалительных реакций при COVID-19. Несмотря на значимое превышение референсных значений компонента C3 в обеих подгруппах, различий между ними установлено не было, что может служить подтверждением участия активации врожденного иммунного ответа в формировании воспалительного фона у пациентов с ИБС в постковидном периоде. В ряде работ показано, что дисрегуляция системы комплемента, сопровождающаяся признаками

тромбо-воспалительной активности, может сохраняться в отдаленные сроки после острого периода инфекции [349]. Крупный метаанализ, проведенный Zinellu A. et al., по 19 исследованиям с участием более 3 700 пациентов с COVID-19 обнаружил роль C3 и C4-компонентов как прогностических факторов тяжести COVID-19 [476]. Обнаруженные связи между уровнями MCP-1, Ил-10, Ил-1 β , Ил-2, VEGF и компонентами комплемента C3 и C4 могут отражать потенциальный вклад персистирующего воспалительного ответа в развитие неблагоприятных проявлений стабильной ИБС в постковидном периоде.

У пациентов со стабильной ИБС, перенесших COVID-19 среднетяжелой степени тяжести, выявлено значимое снижение глобальной систолической функции ЛЖ по сравнению с пациентами, перенесшими легкое течение инфекции (ФВ ЛЖ 59,5 % vs 63,0 %; $p < 0,001$). Также в данной подгруппе значимо чаще диагностировалась диастолическая дисфункция ЛЖ (94,7 % vs 88,2 %; $p = 0,015$). Полученные данные согласуются с имеющимися сведениями о негативном влиянии COVID-19 на миокардиальную функцию, опосредованном эндотелиальной дисфункцией и нарушением ремоделирования миокарда у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [92; 218; 270].

Сцинтиграфия миокарда обнаружила более высокую частоту средних и больших (60,5 % vs 58,0 %; $p = 0,016$), а также малых ($p = 0,012$) дефектов перфузии у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 по сравнению с пациентами легким течением инфекции. Результаты тредмил-теста выявили, что частота положительных и отрицательных результатов у пациентов со стабильной ИБС статистически не различалась в зависимости от тяжести перенесенной инфекции COVID-19. Вместе с тем обращает на себя внимание значимо более высокая доля сомнительных проб у больных после среднетяжелого течения инфекции (12,8 % vs 8,5 %; $p = 0,002$). Кроме того, у этих пациентов чаще регистрировалась низкая толерантность к физической нагрузке (74,3 % vs 53,7 %; $p < 0,001$), что указывает на более выраженные ограничения функционального резерва миокарда и, вероятно, отражает остаточные кардиоваскулярные последствия перенесенной коронавирусной инфекции. Полученные данные

позволяют рассматривать дисфункцию желудочков как один из ключевых патофизиологических механизмов снижения толерантности к физической нагрузке у пациентов в постковидном периоде. Выявленные субклинические нарушения сократительной и диастолической функции миокарда у больных, перенёвших инфекцию среднетяжёлого течения, вероятно, отражают персистирующую сердечную дисфункцию, связанную с воздействием воспалительных, эндотелиальных и микрососудистых факторов. Эти результаты согласуются с данными Mahfouz R. A. et al., показавшими, что непереносимость физических нагрузок после COVID-19 ассоциируется с признаками микроциркуляторных расстройств и нарушениями функции миокарда, сохраняющимися до шести месяцев после выздоровления [313].

Частота вовлечения сосудистых бассейнов статистически значимо не различалась между пациентами после лёгкого и среднетяжёлого течения COVID-19: поражение двух бассейнов отмечалось у 79,8 % vs 76,3 % ($p = 0,416$), трёх – у 11,3 % vs 12,3 % ($p = 0,881$). При этом поражение коронарных артерий в целом достоверно чаще выявлялось у пациентов, перенёвших инфекцию среднетяжёлого течения (99,1 %) по сравнению с больными после лёгкого течения COVID-19 (90,1 %; $p < 0,001$).

У пациентов с ИБС, перенесших COVID-19 среднетяжелой степени тяжести, значимо чаще определялись гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий при КАГ (86,4 % vs 68,0 % при легком течении инфекции; $p < 0,001$), значимо реже определялась частота интактных коронарных сосудов (0,9 % vs 9,8 %; $p < 0,001$). Многососудистое поражение коронарных артерий и стенозирование ПНА преобладали в группе среднетяжелого течения COVID-19 (53,3 % vs 42,8 %; $p = 0,045$) и (57,9 % vs 41,9 %; $p < 0,001$).

Полученные результаты демонстрируют достоверную зависимость частоты рестенозов и необходимости проведения реваскуляризации от тяжести перенесённой SARS-CoV-2-инфекции. У пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19 отмечена более высокая потребность в хирургических и эндоваскулярных вмешательствах, а также большая доля повторных процедур по

поводу рестеноза по сравнению с больными после лёгкой формы заболевания. Частота рестенозов была выше у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 (65,9 % vs 28,9 %); ОШ 4,9 [2,4; 9,9], $p < 0,001$. Данный факт в известной мере можно увязать с патогенетической ролью системного воспаления при COVID-19, способствующего активации пролиферативных процессов в сосудистой стенке, ремоделированию и развитию рестенозов. Наши результаты сопоставимы с имеющимися данными, касающимися взаимосвязи перенесенной инфекции SARS-CoV-2 с прогрессированием атеросклероза и повышенным риском сосудистых осложнений в постковидном периоде [1788; 399]. В частности, исследование Dai и соавт. (2025), проведенное с использованием коронарной

КТ-ангиографии, продемонстрировало связь между перенесенной инфекцией SARS-CoV-2 и ускоренным прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов, а также повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Воспалительная реакция, индуцированная вирусом, способствует активации иммунных и пролиферативных процессов в сосудистой стенке, ускоряя развитие нестабильных бляшек и негативного ремоделирования. Эти патогенетические механизмы могут лежать в основе более высокой частоты рестенозов, наблюдаемой в нашей выборке у пациентов с перенесенным среднетяжелым COVID-19, и подчеркивают роль системного воспаления как ключевого медиатора сосудистых осложнений в постковидном периоде [399]. Полученные нами результаты согласуются с данными исследования Ygiyeva D. et al. (2025), подтверждающая, что перенесённая SARS-CoV-2 инфекция ассоциируется с повышенным риском тромбоза стента и рестенозирования вследствие персистирующего воспалительно-тромботического дисбаланса и эндотелиальной дисфункции, что, в свою очередь, отражает ускоренное прогрессирование атеросклеротического процесса в постковидном периоде [254].

Сопоставление медикаментозной терапии, влияющей на прогноз и клиническое течение ИБС, не выявило статистически значимых различий между подгруппами в частоте приема основных классов препаратов в течение 6 месяцев

до госпитализации.

На следующем этапе исследования проводилась стратификация пациентов по времени манифестации ИБС по отношению к перенесенной инфекции COVID-19. В 1-ю подгруппу вошли 195 пациентов с впервые диагностированной ИБС в постковидном периоде, во 2-ю подгруппу – 236 пациентов с установленным диагнозом ИБС до перенесенной коронавирусной инфекции. Больные обеих подгрупп были сопоставимы по полу (59,5 % vs 67,4 % мужчин, $p = 0,107$), однако пациенты 1-й подгруппы оказались в среднем моложе (Me 61,00 [55,00; 65,00] vs 62,00 [57,00; 66,00] года, $p = 0,009$) и имели меньший ИМТ (28,8 [25,9; 32,3] vs 31,0 [28,0; 35,0] кг/м², $p < 0,001$). Среднетяжелое течение инфекции в остром периоде чаще отмечалось в подгруппе ИБС-ДКВ (58,5 % vs 46,2 %, $p < 0,001$). Частота АГ была сопоставима. У пациентов с ранее установленным диагнозом стабильной ИБС до перенесенной инфекции COVID-19, выявлялись клинико-функциональные особенности, значимо отличающие их от пациентов с впервые диагностированной ИБС в постковидном периоде. Так у них был длительнее гипертензивный анамнез ($p < 0,001$), чаще в прошлом выявлялся Q-позитивный ИМ (46,6 % vs 24,1 % в подгруппе с впервые диагностированной ИБС; $p < 0,001$), была больше давность перенесенного инфаркта (9,0 [4,0; 13,0] года vs 1,0 [0,88; 1,50] года соответственно; $p < 0,001$). Стоит отметить, что у 27,1 % больных 1-й подгруппы ИБС манифестировала с острого ИМ. Частота повторного инфаркта миокарда составляла 12,3 % в подгруппе с впервые выявленной ИБС в постковидном периоде и 5,1 % в группе с ранее установленным диагнозом ($p = 0,008$), что свидетельствует об увеличении риска рецидивирующих ишемических событий у пациентов с манифестацией ИБС в постковидном периоде. Доминирующей клинической формой заболевания в обеих подгруппах пациентов являлась ИБС атеросклеротического генеза, что согласуется с современными представлениями о патогенезе заболевания и отражает высокую распространенность атеросклероза среди лиц старших возрастных категорий. Согласно актуальным клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC, 2019) и Российского

кардиологического общества (РКО, 2020), именно обструктивный атеросклероз коронарных артерий рассматривается как ведущий патофизиологический механизм стабильной стенокардии и других форм хронических коронарных синдромов, особенно у пациентов с длительно текущей артериальной гипертензией, нарушением липидного обмена и другими факторами сердечно-сосудистого риска [82]. Перенесенный COVID-19 способствует развитию системной воспалительной активации, эндотелиальной дисфункции, дисбаланса РААС, а также активации симпатической нервной системы, что в совокупности может приводить к нестабильности атеросклеротических бляшек и повышенной тромбогенности даже при отсутствии выраженных гемодинамически значимых стенозов [25]. Ряд авторов указывают на то, что риск повторных ишемических событий у пациентов после перенесенного COVID-19 возрастает в 1,5–2 раза в течение первого года наблюдения по сравнению с популяцией без перенесенной коронавирусной инфекции [54; 206; 460], хотя в доступной литературе в настоящее время отсутствуют обобщенные данные о частоте развития рецидивирующего ИМ в постковидном периоде у пациентов с впервые диагностированной ИБС после перенесенной коронавирусной инфекции [460].

Закономерно, частота проведения ЧКВ в подгруппе пациентов с ранее диагностированной ИБС по сравнению с подгруппой с ИБС, диагностированной в постковидном периоде (45,3 % vs 12,8 %; $p < 0,001$); операции АКШ выполнялись исключительно у пациентов с ранее установленной ИБС.

В подгруппе пациентов с ранее установленной ИБС значимо чаще отмечались аритмии и более высокие стадии ХСН. Так, суправентрикулярная экстрасистолия регистрировалась у 42,9 % пациентов данной подгруппы по сравнению с 23,4 % в подгруппе с впервые диагностированной ИБС ($p = 0,026$). Стадия 2 ХСН диагностирована у 3,8 % больных с ранее установленной ИБС и у 0,5 % больных с впервые диагностированной после коронавирусной инфекции, $p = 0,025$.

Анализ структуры амбулаторной терапии обнаружил, что у пациентов с ранее диагностированной ИБС значимо чаще применялись статины и БМКК.

Более высокая частота назначения статинов ($p = 0,002$) может быть обусловлена большей длительностью заболевания и необходимостью вторичной профилактики у пациентов с перенесенным ИМ и выполненными реваскуляризационными вмешательствами. Более частое применение БМКК ($p = 0,016$) вероятно связано с большей распространенностью АГ, более длительным ее анамнезом и стенокардией более высоких ФК.

При анализе биохимических маркеров у пациентов с ранее диагностированной ИБС значимо выше были значения NT-proBNP ($p = 0,010$), цистатина С ($p < 0,001$), креатинина ($p = 0,004$) и ниже расчетная СКФ ($p < 0,001$). Более высокие значения цистатина С и креатинина крови при сниженной расчетной СКФ указывают на формирование кардиоренального континуума, характерного для пациентов с длительно существующей ИБС, усугубляемого перенесенной коронавирусной инфекцией. Персистирующее постковидное воспаление, дисфункция эндотелия и остаточная активация нейрогуморальных звеньев дополнительно потенцируют хроническую ишемию и прогрессирование почечной недостаточности в рамках системного ремоделирования сосудистого и почечного русла [100; 329]. Также, у больных ИБС, диагностированной до перенесенного COVID-19, выявлены более высокие показатели миоглобина ($p = 0,003$), D-димера ($p < 0,001$), Лп(а) ($p = 0,023$) и ТГИ ($p < 0,001$). Увеличение концентраций D-димера в данной подгруппе может свидетельствовать о персистирующей активации прокоагулянтных механизмов, усиливающейся на фоне хронической эндотелиальной дисфункции и сохраняющегося воспалительного статуса, что соответствует современным представлениям о патофизиологической роли тромбо-воспалительных каскадов при атеросклерозе [206]. Анализ цитокинового профиля и показателей гуморального иммунитета показал сопоставимые уровни большинства провоспалительных и противовоспалительных маркеров (MCP-1, ФНО- α , Ил-1 β , Ил-2, Ил-6, Ил-8, Ил-10, Ил-18, С3 и С4). Единственным показателем, по которому отмечены статистически значимые различия, оказался VEGF: его концентрация была выше у пациентов с ИБС, диагностированной до перенесенной коронавирусной

инфекции ($p = 0,029$), что может свидетельствовать о более выраженных процессах ангиогенеза и сосудистого ремоделирования в данной когорте.

Анализ основных эхокардиографических параметров выявил более выраженные признаки ремоделирования миокарда у пациентов с ранее диагностированной ИБС, перенесших COVID-19, для них были характерны значимо больший диаметр аорты ($p < 0,001$), увеличение индекса объема левого предсердия (LAVI; $p < 0,001$), а также расширение полостей ЛЖ как в диастолу (КДО, $p = 0,024$), так и в систолу (КСО, $p = 0,007$). В этой подгруппе отмечено утолщение ЗСЛЖ и МЖП ЛЖ ($p = 0,041$ и $p < 0,001$ соответственно), что свидетельствует о формировании гипертрофического типа ремоделирования. Кроме того, диастолическая дисфункция ЛЖ регистрировалась значимо чаще именно у пациентов с ранее диагностированной ИБС (94,1 % vs 87,7 %; $p = 0,026$), что свидетельствует о нарастании диастолических нарушений в условиях постковидной системной перегрузки. Полученные нами данные согласуются с результатами Ярославской Е. И. и соавт., также продемонстрировавших прогрессирование признаков кардиального ремоделирования и диастолической дисфункции у пациентов, перенесших COVID-19 [80].

У больных ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде, значимо реже встречались малые дефекты перфузии по стресс-сцинтиграфии ($p = 0,047$), при том, что доля сомнительных тредмил-тестов была выше ($p = 0,011$). Такое сочетание хорошо укладывается в модель микрососудистого поражения после COVID-19: субэндокардиальная ишемия распределена более равномерно и может давать менее выраженные очаговые дефекты при сцинтиграфии миокарда, тогда как функциональные ограничения (дисавтономия, хроническое воспаление, детренированность) увеличивают частоту неинформативных нагрузочных проб [300]. На этом фоне «тяжелое» ишемическое бремя (средние/крупные дефекты; $p = 0,404$) остается сопоставимым между группами, что указывает скорее на различия в типе ишемии (микрососудистая vs эпикардиальная), а не в ее общей тяжести. Однако выявленные различия, вероятно, отражают не столько степень тяжести ишемии, сколько ее

патофизиологический характер – преимущественно микрососудистый в условиях постковидного ремоделирования в сочетании с классическим эпикардиальным атеросклеротическим поражением, что подчеркивает комплексность механизмов ишемии у данной категории пациентов. Полученные результаты согласуются с данными литературы, согласно которым у пациентов в постковидном периоде нередко выявляются признаки миокардиальной ишемии при отсутствии значимых стенозов эпикардиальных коронарных артерий [330].

Ангиографическое обследование обнаружило значимо большую частоту гемодинамически значимых поражений коронарного русла у больных подгруппы ИБС-ДКВ (86,0 % vs 67,6 %, $p = 0,003$). Была выявлена сопоставимая частота мультифокального атеросклероза в обеих подгруппах (76,9 % vs 78,8 %, $p = 0,351$), что может свидетельствовать о системном характере атеросклеротического процесса независимо от временной связи с COVID-19 инфекцией. Частота многососудистого поражения также не демонстрировала статистически значимых различий между группами (49,2 % vs 43,8 %, $p = 0,370$).

Следующим этапом исследования явилось изучение ассоциаций вариантов нуклеотидной последовательности генов систем РААС, сосудистых регуляторных путей, гемостаза и фолатного цикла у пациентов со стабильной ИБС в зависимости от степени тяжести перенесенной коронавирусной инфекции в остром периоде. Генетический анализ был проведен у 241 пациента, в том числе у 112 (55,0 %) – с легким течением COVID-19 и у 130 (57,0 %) пациентов со среднетяжелым течением инфекции. проведение данного этапа исследования было направлено на выявление потенциальных молекулярно-генетических предикторов, ассоциированных с риском более тяжелого течения COVID-19 у пациентов со стабильной ИБС. У перенесших среднетяжелое течение COVID-19 значимо чаще регистрировались следующие варианты: *T/T* варианта 894 *G/T* гена *eNOS* ($p = 0,014$), *DEL/DEL* варианта *Del287 INS/DEL* гена *ACE* ($p = 0,006$), *C/C* варианта 704 *T/C* гена *AGT* ($p < 0,001$), *T/T* варианта 825 *C/T* гена *GNB3* ($p < 0,001$), *G/A* варианта 1675 *G/A* гена *AGTR2* ($p = 0,028$), *T/T* варианта 807 *C/T* гена *ITGA2* ($p = 0,009$), а также *C/C* варианта 1565 *T/C* гена *ITGB3* ($p = 0,009$).

Указанные ВНП могут быть связаны с нарушением синтеза оксида азота, гиперактивацией РААС, дисрегуляцией сосудистого тонуса, усилением воспалительного и тромбогенного потенциала, что, вероятно, способствует развитию более тяжелого течения инфекции у пациентов с ИБС. Для остальных исследованных ВНП генов системы РААС, гемостаза, воспаления и фолатного цикла (*AGT 521 C/T*, *eNOS 786 T/C*, *AGTR1 1166 A/C*, *IL-10 -1082 A/G*, *CYP11B2 -344 C/T*, *ADD1 1378 G/T*, *EDN 594 G/T*, *F2*, *F5*, *F7*, *F13A1*, *FGB*, *SERPINE1*, *MTHFR*, *MTRR*, *MTR*) статистически значимых различий между исследуемыми подгруппами не получено. Таким образом, потенциальными генетическими предикторами более тяжелого течения COVID-19 у больных стабильной ИБС могут являться следующие варианты нуклеотидной последовательности: *eNOS 894 G/T (T/T)*, *ACE Del287 INS/DEL (DEL/DEL)*, *AGT 704 T/C (C/C)*, *AGTR2 1675 G/A (G/A)*, *ITGA2 807 C/T (T/T)*, *ITGB3 1565 T/C (C/C)*. Напротив, наличие вариантов *ITGA2 807 C/T (C/C)*, *AGT 704 T/C (T/T)* ассоциировалось с более благоприятным течением инфекции. Следует отметить, что несмотря на большое количество работ, посвященных изучению генетических факторов предрасположенности к развитию и тяжести острого течения COVID-19, в настоящее время данные о роли генетических факторов в формировании отдаленных последствий, в том числе в постковидном периоде у пациентов с ССЗ, остаются ограниченными. Полученные в настоящем исследовании результаты в определенной мере дополняют существующие знания, демонстрируя возможное участие ряда генетических вариантов в формировании более тяжелого течения инфекции и, вероятно, в последующем развитии сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС. В ряде исследований показано, что ВНП в локусах *ApoE*, *ACE1*, *TMPRSS2*, *CCR5* и *HLA* могут влиять на риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжесть COVID-19 [223; 264]. Наряду с этим, особое значение в развитии сосудистых осложнений придается вариантам гена *eNOS3*, в частности *rs2070744 (T786C)*, ассоциированному с более тяжелым течением заболевания [211]. Полученные данные подчеркивают участие эндотелиальной дисфункции в патогенезе сосудистых осложнений COVID-19, что согласуется с результатами

настоящего исследования. Особый интерес представляют имеющиеся данные о связи варианта нуклеотидной последовательности *GNB3* (825 C/T) с модуляцией активности G-белков, влияющих на сосудистую реактивность, симпатическую регуляцию и иммунный ответ при COVID-19. Möhlendick S. et al. продемонстрировали, что носительство T-аллеля *GNB3* ассоциируется с вариациями клинического течения COVID-19, включая тяжесть заболевания и летальность [434]. Кроме того, подтверждено участие вариантов генов *ITGA2* (C807T, rs1126643) и *ITGB3* (T1565C, rs5918) в развитии тромбоцитарной дисфункции у пациентов с COVID-19. В частности, у носителей C-аллеля *ITGA2* и C-аллеля *ITGB3* отмечено усиление агрегационной активности тромбоцитов и более тяжелое поражение органов-мишеней [31; 70], что подтверждает роль интегриновых рецепторов в развитии сосудистых осложнений инфекции.

Далее нами было проведено исследование ВНП у 241 больного со стабильной ИБС в зависимости от времени манифестации ИБС относительно перенесенной инфекции COVID-19. Полученные данные демонстрируют как общие, так и принципиально различные компоненты в генетической архитектуре заболевания в зависимости от временной связи с SARS-CoV-2 инфекцией. Анализ полиморфизмов генов РААС (*AGT* 521 C/T и 704 T/C, *AGTR 1* 1166 A/C, *AGTR 1675* G/A, *ACE Del287 INS/DEL*, *CYP11B2* 344 C/T) и других ключевых регуляторов сердечно-сосудистого гомеостаза (*GNB3* 825 C/T, *EDN* 594 G/T) не выявил значимых межгрупповых различий. Это свидетельствует об универсальности базовых молекулярных механизмов развития ИБС, независимых от перенесенного COVID-19. Особого внимания заслуживает сохранение равновесия Харди-Вайнберга для этих локусов, что подтверждает репрезентативность выборок. Как демонстрирует Shahid et al., генетические варианты РААС, включая полиморфизмы *AGT* и *AGTR1*, предрасполагают к агрессивному течению кардиоваскулярных заболеваний. Наши данные о преобладании гемодинамически значимых стенозов и постинфарктного кардиосклероза у пациентов после COVID-19 согласуются с этой моделью, предполагая синергию вирус-индуцированного повреждения эндотелия и

генетического фона [222]. Анализ литературных данных демонстрирует неоднозначность роли полиморфизма *ID* гена *ACE1* в течении COVID-19. Имеются указания на негативное влияние генотипа *DD* на тяжесть симптомов [114] и на парадоксальную ассоциацию генотипа *II* с повышенным риском неблагоприятных исходов в различных популяциях [115].

Выявленные нами различия в распределении полиморфизмов генов *IL-10*, *ADD1* и *eNOS* указывают на потенциальные механизмы постковидного кардиоваскулярного риска. Более высокая частота гетерозиготного генотипа *1082AG* гена *IL-10* в подгруппе ИБС, диагностированной до перенесенной COVID-19 может отражать длительную активацию воспалительных каскадов при хронической ИБС и возможный протективный эффект гомозиготного *G/G* при постковидных состояниях. Наши данные о роли полиморфизма гена *IL-10* (*1082A/G*) частично согласуются с данными Pairo-Castineira et al. (2021), обнаруживших ассоциацию этого локуса с тяжестью COVID-19 [221]. Однако в отличие от нас, они не выявили связи с кардиальными осложнениями, что может объясняться различиями в дизайне исследований, т. к. изучалась общая популяцию без акцента на предшествующую ИБС. Эти различия подчеркивают важность учета преморбидного сердечно-сосудистого фона при оценке генетических предикторов постковидных осложнений. В исследовании Abbood et al. было продемонстрировано, что полиморфизм *rs1800896* в гене *IL-10* оказывает влияние на уровень экспрессии *IL-10*, тем самым модулируя иммунный ответ при COVID-19. Однако степень и направленность этого эффекта варьировались в зависимости от штамма SARS-CoV-2 [105].

Статистически значимые различия в распределении полиморфизмов *eNOS* (*894 G/T* и *-786 T/C*) подчеркивают ключевую роль оксида азота в патогенезе ИБС в постковидном периоде. Значимо более высокая частота аллеля *-786T* у больных стабильной ИБС, диагностированной в доковидном периоде согласуется с данными о его ассоциации с атеросклеротическим ремоделированием у больных ИБС, расширяя понимание роли полиморфизмов *eNOS* в условиях пандемии COVID-19 и подчеркивая важность временного фактора в генетико-клинических

корреляциях [118]. Более высокая частота гетерозигот – 786 *CT* у больных с впервые диагностированной ИБС в постковидном периоде позволяет предположить, что SARS-CoV-2 может усугублять генетически обусловленную эндотелиальную дисфункцию, связанную с данным генетическим вариантом.

Наши данные о роли полиморфизмов *eNOS* и *ADD1* согласуются с концепцией «генетической предрасположенности» к постковидным осложнениям, предложенной Zeberg & Rääbo (2021) [470]. В остром периоде инфекции COVID-19 благоприятной, по-видимому, является способность к высокому уровню экспрессии *eNOS* на уровне мРНК и белка, которая обеспечивается аллельным вариантом -786*T* промотора. На длительных отрезках времени, под влиянием различных воздействий, с учетом взаимодействий активных форм азота и кислорода, эта способность может проявлять себя как фактор риска ИБС. Однако требуются дополнительные исследования для определения клинической значимости этих находок. Проведенный генетический анализ позволил выявить пациентов с ВНП генов, предрасполагающими к развитию ИБС в постковидном периоде, в перечень полиморфизмов которых включены высокая частота носительства генотипа 786 *TC* гена *eNOS* (ВНП 786 *T/C*, rs2070744), генотипа 1378*GT* гена *ADD1* (ВНП 1378 *G/T*, rs4961), генотипа *GT* 894 гена *eNOS* (ВНП 894*G/T*, rs1799983). У пациентов обеих подгрупп выявлена высокая частота носительства аллеля *G* варианта 20210 *G>A* гена *F2* и аллеля *A* варианта 1691 *G>A* (мутация Лейдена) гена *F5*, что может отражать предрасположенность к тромботическим осложнениям. Также у больных обеих подгрупп отмечено преобладание аллеля *T* варианта 807 *C>T* гена *ITGA2*, связанного с усилением адгезивной функции тромбоцитов. Согласно литературным данным, носительство аллеля *T* в локусах *ITGA2* (807 *C>T*) и *ITGB3* (1565 *T>C*) ассоциируется с повышенной тромбоцитарной агрегацией, что может способствовать повышенному риску тромбозов у пациентов после COVID-19 [27; 32; 456].

Проведенный корреляционный анализ позволил выявить значимые ассоциации между носительством определенных ВНП и клинико-лабораторными, ангиографическими и метаболическими характеристиками у пациентов со

стабильной ИБС в постковидном периоде. При этом характер выявленных связей варьировал в зависимости от тяжести перенесенной COVID-19. У пациентов, перенесших легкую форму COVID-19 преобладали ассоциации, отражающие менее отягощенный сердечно-сосудистый анамнез, а также вовлеченность vasoактивных и тромбофильных генов. В частности: варианты *eNOS* -786T>C и 894G>T демонстрировали умеренные отрицательные корреляции между собой и с параметрами ХСН, АГ, а также ассоциировались с другими ВНП генов (*F13A1*, *PAI-1*, *GNB3*), что указывает на их роль в регуляции сосудистого тонуса и тромбоцитической активности; ВНП гена *ITGB3* 1565T>C был отрицательно связан с уровнем HbA1c и наличием повторного ИМ, отражая возможную роль в контроле гликемии и тромбогенеза; ВНП гена *AGTR2* 1675G>A ассоциировался с фибрилляцией предсердий и диастолической дисфункцией ЛЖ, а также с уровнями Ил-10 и MCP-1, указывая на вовлеченность в иммуновоспалительную регуляцию; установлены связи между ВНП гена *GNB3* 825C>T и контролем АД, а также ОНМК в анамнезе, что может указывать на нейрогуморальные механизмы регуляции сосудистого тонуса.

У пациентов с перенесенной инфекцией среднетяжелой степени доминировали ассоциации, отражающие более тяжелый клинико-метаболический фенотип: ВНП генов *eNOS* 894G>T, *AGT* 704T>C и *ITGB3* 1565T>C демонстрировали положительные связи с маркерами повреждения миокарда (миоглобин, тропонин), деменцией, а также гемодинамически значимыми поражениями коронарных артерий; ген ACE Del287 показал сильную положительную корреляцию с факторами риска и клиническими характеристиками, включая курение, мужской пол и ХСН; для варианта гена *GNB3* 825C>T выявлены значимые связи с уровнями ЛДГ и кортизола, что может отражать активность воспалительно-гипоксических и стрессовых механизмов; ген *AGTR2* 1675G>A был положительно связан с ХСН с умеренно сниженной ФВ и гемодинамически значимым поражением огибающей артерии, подчеркивая его роль в развитии тяжелых форм дисфункции миокарда в постковидном периоде. Обобщая, можно заключить, что установленные генетико-фенотипические

ассоциации подчеркивают гетерогенность патогенеза стабильной ИБС в постковидном периоде. Результаты подтверждают необходимость стратифицированного подхода к оценке генетических рисков с учетом клинической тяжести перенесенной инфекции и позволяют выделить потенциальные мишени для персонифицированного мониторинга и профилактики сосудистых осложнений.

Когнитивные нарушения рассматриваются как одно из распространенных и клинически значимых проявлений отдаленных последствий SARS-CoV-2-инфекции и характеризуются персистенцией симптомов когнитивной дисфункции. Когнитивная дисфункция является важным компонентом постковидного синдрома, обладающим выраженным влиянием на функциональный статус и качество жизни пациентов [101; 374]. Нами выявлена высокая распространенность когнитивных нарушений у пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде, при этом тяжесть перенесенной инфекции COVID-19 оказывала значительное влияние на выраженность когнитивной дисфункции. Среднее значение по шкале MMSE у пациентов с легким течением составило 25,00 баллов, тогда как у перенесших среднетяжелую форму – 23,00 балла ($p < 0,001$), что указывает на более выраженное снижение когнитивных функций у последних. Отсутствие когнитивных нарушений регистрировалось у 15,8 % пациентов, перенесших легкое течение COVID-19, и лишь у 7,5 % пациентов после среднетяжелого течения заболевания ($p = 0,009$). Преддементные расстройства преобладали в обеих подгруппах, однако чаще встречались у пациентов после легкого течения инфекции (49,8 % vs 39,9 %; $p = 0,042$). В тоже время, деменция легкой степени чаще диагностировалась у пациентов, перенесших среднетяжелое течение COVID-19 (40,4 % vs 28,1 %; $p = 0,008$), равно как деменция умеренной степени – у 12,3 % vs 6,4 % соответственно ($p = 0,048$). Эти данные согласуются с данными метаанализа Premraj et al., продемонстрировавшими, что когнитивные нарушения являются одним из наиболее частых и персистирующих проявлений постковидного периода, затрагивая такие домены как внимание, память, исполнительные

функции и скорость обработки информации [363]. Частота когнитивных нарушений возрастала пропорционально тяжести перенесенной инфекции: у пациентов, лечившихся в отделении интенсивной терапии, она выявлялась в 75 % случаев, тогда как при амбулаторном течении – у 40 %, что подтверждает роль системной тяжести COVID-19 в развитии нейрокогнитивных расстройств [164].

Наряду с непосредственным влиянием SARS-CoV-2 на когнитивную функцию, значительную роль в формировании постковидной нейрокогнитивной дисфункции играют коморбидные аффективные расстройства. Депрессия, тревожность и другие психоэмоциональные нарушения не только усугубляют выраженность когнитивных дефицитов, но и сами по себе рассматриваются как независимые факторы риска их развития. В частности, установлено, что наличие депрессии в анамнезе увеличивает вероятность когнитивных нарушений в постковидном периоде в 1,5–2 раза [301]. Нами у пациентов со стабильной ИБС, перенесших среднетяжелое течение COVID-19, отмечалась более высокая частота тревожно-депрессивных нарушений по сравнению с пациентами после легкого течения инфекции. Доля лиц без тревожной симптоматики была ниже ($p < 0,001$), тогда как субклиническая ($p < 0,001$) и клинически выраженная тревога ($p = 0,026$) регистрировались значимо чаще. Сходные закономерности зафиксированы в отношении депрессивной симптоматики: отсутствие депрессии после перенесенной среднетяжелой инфекции выявлялось реже ($p = 0,006$), а частота субклинической депрессии была выше ($p = 0,011$). Снижение функций исполнительного контроля и рабочей памяти, как известно, ассоциировано с повышенным риском несоблюдения режимов лекарственной терапии и рекомендаций по модификации образа жизни, что может усугублять течение стабильной ИБС [405]. Анализ приверженности к медикаментозной терапии показал ее недостаточный уровень у большинства пациентов независимо от тяжести перенесенной коронавирусной инфекции.

Совокупность представленных данных подтверждает формирование выраженной нейропсихологической дисфункции у пациентов с ИБС, вероятным патогенетическим механизмом выступает синергизм постковидного

нейровоспаления, сосудистой дисфункции и хронической ишемии мозга на фоне кардиоваскулярных коморбидных состояний.

С учетом особенностей течения стабильной ИБС в постковидном периоде особый интерес представляет выявление факторов, ассоциированных с утяжелением клинического состояния у данной категории пациентов. Проведение логистического регрессионного анализа позволило оценить вклад различных клиничко-анамнестических, функциональных и лабораторных показателей в формирование неблагоприятного фенотипа заболевания. Были выявлены клиничко-анамнестические, функциональные и лабораторные параметры, ассоциированные с более тяжелым течением стабильной ИБС у пациентов, перенесших COVID-19. Высокие значения ОШ и достоверные уровни значимости оказались присущими таким предикторам как длительность стенокардии напряжения более 2,5 лет, рестеноз КА, их гемодинамически значимое поражение, ПИКС, снижение СКФ, частая ЖЭ, ожирение II степени, повышение содержания NT-proBNP, миоглобина, цистатина С и D-димера. Существенное влияние оказали маркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции, включая ФНО- α , VEGF и Ил-8, а также показатели ремоделирования миокарда – увеличение ИММЛЖ, диастолическая дисфункция и локальные нарушения сократимости ЛЖ. Независимыми ковариантами и в многофакторной модели выступили длительность стенокардии напряжения, рестеноз КА, масса тела более 82,5 кг и NT-proBNP выше 161,04 пг/мл, указывающие на их ведущую роль в формировании неблагоприятного клинического профиля у данной категории больных.

Полученные нами результаты подтверждают мультифакторную природу формирования гемодинамически значимых стенозов коронарного русла у пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде. В ходе логистического регрессионного анализа была продемонстрирована ассоциация целого ряда клиничко-анамнестических, инструментальных и лабораторных параметров с повышенным риском развития ГЗСКА. В однофакторных моделях статистически значимыми предикторами являлись среднетяжелое течение COVID-19 в анамнезе

(ОШ 2,19; 95 % ДИ 1,36; 3,60), длительная артериальная гипертензия более 16,5 года (ОШ 2,23; 95 % ДИ 1,33; 3,89), возраст старше 56,5 года (ОШ 1,85; 95 % ДИ 1,14; 2,99), диаметр аорты более 3,28 см (ОШ 3,63; 95 % ДИ 2,27; 5,89), сегментарные нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ (ОШ 3,81; 95 % ДИ 2,07; 7,60), атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий (ОШ 3,19; 95 % ДИ 1,93; 5,28). Значимую роль играли метаболические и воспалительные маркеры: мочевая кислота $> 308,5$ мкмоль/л (ОШ 2,90; 95 % ДИ 1,82; 4,64), ХС-ЛВН $< 1,27$ ммоль/л (ОШ 2,72; 95 % ДИ 1,70; 4,42), высокий резидуальный риск по ХС-ЛПН (ОШ 2,86; 95 % ДИ 1,72; 4,73), ТГ индекс $> 9,46$ (ОШ 3,10; 95 % ДИ 1,65; 6,39), ApoA1 $< 182,08$ мг/дл (ОШ 7,75; $p < 0,001$), а также повышение уровней ApoB/ApoA1, миоглобина, NT-proBNP, цистатина С, Ил-6, Ил-18 и ФНО- α . В многофакторной модели независимыми предикторами наличия ГЗСКА оставались: анамнез среднетяжелого течения COVID-19 (ОШ 1,84; 95 % ДИ 1,02; 3,39), диаметр аорты $> 3,28$ см (ОШ 2,52; 95 % ДИ 1,42; 4,55), сегментарные нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ (ОШ 2,91; 95 % ДИ 1,27; 7,37), атеросклеротическое поражение БЦА (ОШ 2,56; 95 % ДИ 1,37; 4,78), гиперурикемия (ОШ 2,22; 95 % ДИ 1,25; 3,95), снижение уровня ЛПВП $< 1,27$ ммоль/л (ОШ 1,99; 95 % ДИ 1,11; 3,62) и высокий резидуальный риск по ХС-ЛПН (ОШ 2,48; 95 % ДИ 1,31; 4,70). Таким образом, определены как традиционные факторы риска (возраст, длительная АГ, дислипидемия), так и специфические для постковидного периода предикторы (анамнез среднетяжелого COVID-19, гиперурикемия, ремоделирование аорты, эндотелиальная дисфункция). Эти результаты согласуются с современными данными литературы, указывающими на потенцирующее влияние SARS-CoV-2 на эндотелий, активацию воспалительных каскадов и ускоренное формирование гемодинамически значимых атеросклеротических поражений. Калибровка модели с использованием теста Hosmer – Lemeshow ($p = 0,180$) показала адекватное соответствие предсказанных и наблюдаемых частот, а высокая площадь под ROC-кривой ($AUC = 0,829$) подтвердила надежную дискриминативную способность. Оптимальное пороговое значение, определенное методом

ROC-анализа, обеспечило наилучшее сочетание чувствительности и специфичности, что повышает клиническую ценность предложенной модели.

На основании построенной многофакторной логистической регрессии нами был разработан электронный калькулятор для прогнозирования риска наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий у пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде. Данный инструмент, интегрирующий индивидуальные клиничко-лабораторные и инструментальные данные, позволяет рассчитывать вероятность наличия стенозов ≥ 70 %, что открывает возможности для персонализированной стратификации риска, оптимизации маршрутизации пациентов и своевременного назначения инвазивных диагностических процедур.

Следует отметить, что существующие зарубежные инструменты стратификации, такие как SYNTAX Score [426], GRACE Score [443], а также популяционные шкалы SCORE2 [401; 402], и ASCVD Risk Estimator [101], ориентированы преимущественно на оценку ангиографической сложности поражения или долгосрочного риска сердечно-сосудистых событий. Однако они не учитывают специфический постковидный контекст и не интегрируют новые биомаркеры (цистатин С, NT-proBNP, маркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции). Разработанная нами модель и созданный на ее основе калькулятор позволяют восполнить данный пробел, предлагая клиницистам инструмент раннего прогнозирования гемодинамически значимых стенозов, адаптированный к особенностям постковидного периода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на высокую распространённость стабильной ИБС, влияние перенесенной коронавирусной инфекции на клинико-функциональные особенности, лабораторные и молекулярно-генетические детерминанты заболевания остаётся недостаточно изученным. В настоящем исследовании предпринята комплексная оценка клинико-анамнестических, инструментальных, биохимических и молекулярно-генетических характеристик пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде для выявления фенотипических и патогенетических особенностей заболевания. Сравнение проводилось с когортой пациентов, наблюдавшихся до начала пандемии COVID-19, а также с учётом стратификации по тяжести перенесенной инфекции и по времени дебюта ИБС относительно эпизода COVID-19. В исследование включены две когорты: ретроспективная (РГ) – пациенты со стабильной ИБС, наблюдавшиеся до пандемического периода, и проспективная – пациенты со стабильной ИБС, перенесшие лабораторно подтвержденную инфекцию SARS-CoV-2 не менее чем за 12 недель до включения (группа активного наблюдения – ГАН). Клинико-инструментальное обследование, включало оценку функционального состояния миокарда по данным эхокардиографии и коронароангиографии, анализ параметров системной гемодинамики и результаты нагрузочных проб. У пациентов ГАН дополнительно выполнено лабораторное исследование, включающее расширенную липидограмму, определение биомаркеров системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, ремоделирования и фиброза миокарда, а также оценка резидуального риска нейропсихологическое обследование для оценки когнитивных и аффективных нарушений. Особое внимание уделено молекулярно-генетическому анализу, выполненному по панелям из 21 гена, представленных 24 вариантами нуклеотидной последовательности, отражающими ключевые звенья патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний: РААС, эндотелиальную и вазоактивную регуляцию, гемостаз и метаболизм фолатов, а также воспалительные и цитокиновые пути.

У пациентов ГАН, перенесших COVID-19, по сравнению с пациентами РГ течение стабильной ИБС характеризовалось более выраженными клинико-функциональными проявлениями. Значимо чаще выявлялись стенокардия напряжения III ФК и ХСН III ФК NYHA, случаи недостижения целевых уровней АД, а также высокий резидуальный риск, связанный преимущественно с дислипидемией. Пациенты ГАН отличались большей распространённостью ожирения, СД 2 типа и более длительным анамнезом АГ. У них формировался метаболически отягощённый фенотип стабильной ИБС, характеризующийся сочетанием гипергликемии, атерогенной дислипидемии и признаков активации тромбо-воспалительных каскадов, что способствовало развитию ремоделирования миокарда, диастолической дисфункции и выраженного атеросклеротического поражения коронарного русла. Ангиографическая картина характеризовалась более высокой частотой гемодинамически значимых стенозов и многососудистого поражения, вовлечением магистральных артерий и рестенозами после ЧКВ, что в совокупности отражает генерализованный характер атеросклеротического процесса в постковидном периоде.

Больные стабильной ИБС, перенёвшие COVID-19 среднетяжёлого течения, по сравнению с пациентами, перенесшими лёгкую форму инфекции, характеризовались более неблагоприятным клинико-метаболическим профилем – большей частотой ожирения, СД 2 типа, а также большей частотой ХБП, более длительным гипертензивным анамнезом и недостижением целевых уровней АД. Пациенты, перенесшие COVID-19 среднетяжелой степени тяжести, отличались выраженными признаками системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и активации тромбо-воспалительных каскадов, что выражалось повышением уровней Ил-6, Ил-1 β , ФНО- α , МСР-1, D-димера, NT-proBNP и вчСРБ, а также неблагоприятными изменениями липидного спектра, проявлявшимися повышением концентрации триглицеридов, аполипопротеина В, липопротеина (а), увеличением соотношения ApoB/ApoA1 и триглицерид-глюкозного индекса. По данным ЭхоКГ и нагрузочного тестирования у них чаще регистрировались

признаки ремоделирования левого желудочка, диастолическая дисфункция, снижение толерантности к нагрузке и более выраженные нарушения перфузии миокарда. Ангиографически определялась более высокая частота гемодинамически значимого и многососудистого поражения коронарных артерий, а также рестенозов после ЧКВ.

Совокупность этих данных свидетельствует о том, что более тяжёлое течение инфекции SARS-CoV-2 ассоциируется с формированием метаболически и воспалительно отягощённого фенотипа стабильной ИБС, характеризующегося выраженным ремоделированием миокарда, высокой частотой гемодинамически значимых поражений коронарного русла и менее благоприятным клиническим прогнозом.

Пациенты со стабильной ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде (ИБС-ПКВ) в сравнении с пациентами с ИБС, диагностированной до перенесенной коронавирусной инфекции, отличались меньшей длительностью АГ, более редким наличием ИМ в анамнезе и диастолической дисфункции, однако у них чаще отмечались повторные инфаркты миокарда в постковидном периоде. У пациентов с ИБС-ПКВ наблюдались выраженные метаболические и воспалительные нарушения, проявлявшиеся повышением уровней триглицеридов, apoB, Лп(а), триглицерид-глюкозного индекса и вЧС-реактивного белка, при относительно более низких значениях NT-proBNP и цистатина С. Ангиографическая характеристика подгруппы ИБС-ПКВ отличалась большей частотой неизмененных или гемодинамически незначимо пораженных коронарных артерий, что в совокупности с метаболическим и воспалительным дисбалансом может указывать на более раннюю стадию атеросклеротического процесса и роль перенесённой инфекции как пускового фактора его клинической манифестации. Таким образом пациентам с впервые диагностированной ИБС в постковидном периоде свойственен метаболически-воспалительный фенотип на фоне менее выраженного ремоделирования миокарда. В противоположность этому, подгруппа больных ИБС, установленной до перенесённой инфекции COVID-19, характеризовалась более длительным гипертоническим и

ишемическим анамнезом, большей частотой инфаркта миокарда и диастолической дисфункции, а также более высокими значениями маркеров нейрогуморальной активации и почечной дисфункции, что отражает длительное существование сердечно-сосудистой патологии и её системные последствия.

У пациентов со стабильной ИБС, перенёвших COVID-19, среднетяжёлое течение инфекции ассоциировалось с носительством генотипов *DEL/DEL* гена *ACE* (*rs1799752*), *C/C* гена *AGT* (*rs699*), *G/A* гена *AGTR2* (*rs1403543*), *T/T* гена *eNOS* (*894G/T*) (*rs1799983*), *T/T* гена *ITGA2* (*rs1126643*) и *C/C* гена *ITGB3* (*rs5918*), что отражает повышенную активность РААС, эндотелиальную дисфункцию и протромботическую направленность сосудистого ответа. В то же время варианты *eNOS 786T/C* (*rs2070744*) и *ADD1 1378G/T* (*rs4961*) чаще встречались у больных ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде, что может указывать на их роль в реализации генетической предрасположенности к манифестации заболевания после перенесённой инфекции.

У пациентов со стабильной ИБС, перенёвших COVID-19, особенно в среднетяжелой форме, отмечалась высокая распространенность тревожно-депрессивных расстройств и когнитивных нарушений, проявлявшихся снижением концентрации внимания, памяти в сочетании с повышением уровня тревоги и депрессии, что приводило к снижению приверженности к терапии и ухудшению клинического контроля заболевания. Совокупность психоэмоциональных и когнитивных нарушений может рассматриваться как важный компонент последствий коронавирусной инфекции, потенцирующий резидуальный риск и утяжеляющий течение стабильной ИБС.

Обобщение полученных данных позволило выделить ключевые факторы формирования гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий у пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде. Совокупность результатов клинико-anamnestических, морфофункциональных и метаболических показателей отражает комплексное воздействие перенесенной коронавирусной инфекции на коронарное русло и функциональное состояние миокарда. Разработанная прогностическая модель обеспечивает научно обоснованную и

клинически значимую оценку вероятности гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий, открывая перспективы для персонализированной стратификации риска, оптимизации диагностического алгоритма и целенаправленного терапевтического подхода у больных стабильной ИБС после перенесенного COVID-19.

ВЫВОДЫ

1. У больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде в сравнении с больными, обследованными до начала пандемии COVID-19, заболевание характеризовалось более тяжёлым клиническим течением с большей частотой стенокардии напряжения III ФК (32,0 % vs 20,4 %; $p = 0,002$), хронической сердечной недостаточности III ФК NYHA (25,5 % vs 9,3 %; $p < 0,001$), более частым недостижением целевых уровней артериального давления (43,2 % vs 27,6 %; $p < 0,001$), более высоким резидуальным риском атерогенной дислипидемии (96,5 % vs 92,3 %; $p = 0,031$), большей распространённостью диастолической дисфункции (91,2 % vs 83,6 %; $p < 0,001$), а также большей частотой гемодинамически значимого многососудистого поражения коронарных артерий (46,6 % vs 22,4 %; $p < 0,001$), вовлечения магистральных сосудов и наличия рестенозов (51,7 % vs 33,3 %; $p < 0,001$).

2. У больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19 среднетяжелого течения давностью более 12 недель, формировался более неблагоприятный клинико-функциональный фенотип по сравнению с больными, перенесшими легкую форму инфекции: чаще выявлялись ожирение II степени (23,7 % vs 12,8 %; $p = 0,004$), был длительнее гипертонический анамнез (15,0 vs 10,0 лет; $p = 0,009$), чаще отмечено недостижение целевых уровней артериального давления (52,6 % vs 32,5 %; $p < 0,001$), была более высокая частота диастолической дисфункции (94,7 % vs 88,2 %; $p = 0,015$), чаще диагностированы хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса (11,8 % vs 3,9 %; $p = 0,003$) и III функциональный класс стенокардии напряжения (39,0 % vs 24,1 %; $p < 0,001$) с большей частотой средних и больших дефектов перфузии миокарда по данным сцинтиграфии, чаще диагностировались сахарный диабет 2 типа (37,7 % vs 25,6 %; $p = 0,007$) и хроническая болезнь почек стадии С3 (32,5 % vs 19,7 %; $p = 0,003$).

3. У больных стабильной ишемической болезнью сердца, впервые диагностированной в постковидном периоде, по сравнению с больными

ишемической болезнью сердца, установленной до перенесенной коронавирусной инфекции, выявлены меньшая длительность гипертензивного анамнеза (9,5 vs 15,0 года; $p < 0,001$), более низкая частота III функционального класса стенокардии напряжения (18,5 % vs 31,4 %; $p = 0,003$), диастолической дисфункции (87,7 % vs 94,1 %; $p = 0,026$) и инфаркта миокарда в анамнезе (24,1 % vs 46,6 %; $p < 0,001$) при большей частоте повторных инфарктов миокарда (12,3 % vs 5,1 %; $p = 0,008$).

4. Особенности поражения коронарного русла у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде связаны как с тяжестью перенесенной инфекции, так и со временем дебюта заболевания: у перенесших COVID-19 среднетяжелого течения чаще выявлялись гемодинамически значимые стенозы (86,4 % vs 68,0 %; $p < 0,001$), многососудистое поражение (53,3 % vs 42,8 %; $p = 0,045$) и случаи рестеноза коронарных артерий (65,9 % vs 22,8 %; $p < 0,001$); у больных ишемической болезнью сердца, впервые диагностированной в постковидном периоде, чаще определялось наличие неизмененного коронарного русла (7,7 % vs 3,0 %; $p = 0,029$) и гемодинамически незначимые стенозы коронарных артерий (11,3 % vs 2,5 %; $p < 0,001$).

5. Значения показателей системного воспаления, маркеров ремоделирования миокарда и липидного спектра у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде варьировал в зависимости от тяжести перенесённой инфекции и времени дебюта заболевания: у больных, перенесших среднетяжёлое течение COVID-19, отмечались более высокие уровни моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 ($p < 0,001$), фактора некроза опухоли- α ($p < 0,001$), интерлейкина- 1β ($p < 0,001$), высокочувствительного С-реактивного белка ($p < 0,001$), D-димера ($p < 0,001$) и NT-proBNP ($p < 0,001$), при отсутствии значимых различий уровня sST2, а также более выраженные проявления атерогенной дислипидемии – повышение значений аполипопротеина В ($p < 0,001$), соотношения ApoB/ApoA1 ($p < 0,001$), липопротеина(a) ($p < 0,001$) и триглицерид-глюкозного индекса ($p < 0,001$), что сопровождалось более высокой частотой резидуального риска, ассоциированного

с не-ХС-ЛВП ($p = 0,025$), триглицеридами ($p = 0,014$) и вчСРБ ($p < 0,001$); при ишемической болезни сердца, диагностированной до перенесённой коронавирусной инфекции, чаще выявлялись повышенные уровни сосудистого эндотелиального фактора роста ($p = 0,029$), цистатина С ($p < 0,001$), мочевой кислоты ($p < 0,001$), NT-proBNP ($p = 0,010$), вчСРБ ($p = 0,012$) и миоглобина ($p = 0,003$).

6. У больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде выявлены ассоциации между среднетяжелым течением перенесенной инфекции COVID-19 и определенными вариантами нуклеотидной последовательности генов, участвующих в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, сосудистого тонуса, воспаления и гемостаза: генами-кандидатами развития среднетяжелого течения инфекции являются следующие варианты: *DEL/DEL* гена *ACE 287 INS/DEL* (*rs1799752*), *C/C* гена *AGT 704 T/C* (*rs699*), *G/A* гена *AGTR2 1675 G/A* (*rs1403543*), *T/T* гена *eNOS 894 G/T* (*rs1799983*), *T/T* гена *ITGA2 807 C/T* (*rs1126643*), *C/C* гена *ITGB3 1565 T/C* (*rs5918*); к числу генов, потенциально предрасполагающих к развитию ишемической болезни сердца в постковидном периоде, относятся: *786 T/C eNOS* (*rs2070744*), *894 G/T eNOS* (*rs1799983*) и *1378 G/T ADD1* (*rs4961*).

7. У больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19 среднетяжелой степени, имела место высокая распространенность тревожно-депрессивных расстройств и когнитивных нарушений, способствующих снижению приверженности к терапии и ухудшению качества жизни.

8. На основании многофакторного логистического регрессионного анализа сформирована прогностическая модель – программа для ЭВМ, включающая ключевые предикторы гемодинамически значимого поражения коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде (среднетяжелое течение COVID-19 в анамнезе, возраст старше 56,5 года, длительность артериальной гипертензии более 16,5 года, диаметр аорты более 3,28 см, атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, нарушение сегментарной локальной сократимости миокарда левого

желудочка, концентрация мочевой кислоты свыше 308,5 мкмоль/л, ХС-ЛВН менее 1,27 ммоль/л, триглицерид-глюкозный индекс более 9,46, высокий резидуальный риск по ХС-ЛПН), что позволяет рассчитывать индивидуальную вероятность гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий для определения персонализированной стратификации риска и обоснованности выбора диагностической и лечебной тактики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется учитывать факт перенесенной инфекции SARS-CoV-2 и степень ее тяжести при стратификации риска прогрессирования стабильной ишемической болезни сердца: больные, перенесшие COVID-19 среднетяжелой степени тяжести, представляют группу с более тяжелым клиническим течением стабильной ишемической болезни сердца и требуют интенсифицированного диспансерного наблюдения.

2. Рекомендуется проведение углубленного лабораторного обследования больных стабильной ишемической болезни сердца, перенесших среднетяжелое течение COVID-19, для раннего выявления остаточного сердечно-сосудистого риска; рекомендуется в перечень биомаркеров включать липопротеин(а), аполипопротеин В и соотношение ApoB/ApoA1, триглицерид-глюкозный индекс, высокочувствительный С-реактивный белок, интерлейкин-1 β , моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 и NT-proBNP; оценка указанных показателей позволяет более точно стратифицировать риск неблагоприятного течения ишемической болезни сердца в постковидном периоде.

3. Рекомендуется при наличии технической и организационной возможности использование генетических маркеров, ассоциированных с более тяжелым течением стабильной ишемической болезни сердца в постковидном периоде, включая варианты нуклеотидной последовательности в генах ангиотензин-альдостероновой системы (287 *INS/DEL* (rs1799752) гена *AGT*, 704 *T/C* (rs699) гена *ACE*, 1675 *G/A* (rs1403543) гена *AGTR2* и эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса (894 *G/T* (rs1799983) гена *eNOS*, 807 *C/T* (rs1126643) гена *ITGA2*, 1565 *T/C* (rs5918) гена *ITGB3*, в качестве дополнительных инструментов оценки клинико-генетического статуса пациентов.

4. Рекомендуется больным стабильной ишемической болезнью сердца, перенесшим инфекцию SARS-CoV-2, особенно при среднетяжелом течении заболевания, скрининговая оценка когнитивного статуса с использованием шкалы MMSE, а также психоэмоционального состояния по шкале HADS.

5. На основе разработанного калькулятора рекомендуется использование в клинической практике алгоритма оценки риска гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде с учетом клинико-лабораторных и инструментальных показателей.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Отсутствие динамического наблюдения не позволяет в полной мере установить причинно-следственные связи между перенесенной коронавирусной инфекцией и клинико-ангиографическими изменениями у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

2. Обследование пациентов проводилось в условиях одного кардиологического центра, что может ограничивать экстраполяцию результатов на более широкую популяцию и снижать их обобщаемость.

3. Построенная прогностическая модель и разработанный онлайн-калькулятор оценки риска наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий требуют дополнительной валидации на независимых выборках пациентов и в многоцентровых исследованиях для подтверждения их воспроизводимости и клинической ценности.

Отмеченные ограничения во многом связаны с объективными условиями. В перспективе предполагается проведение дополнительных исследований для внешней валидации прогностической модели, подтверждения ее клинической значимости.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АКШ	аортокоронарное шунтирование
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АpoA1	аполипопротеин А1
АpoB	аполипопротеин В
АПФ-2	ангиотензин-превращающий фермент-2
АСБ	атеросклеротическая бляшка
АСТ	аспартатаминотрансфераза
БА	бронхиальная астма
БСЖК	биохимические сывороточные жирные кислоты
БЦА	брахиоцефальные артерии
ВБ н/к	варикозная болезнь нижних конечностей
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВСР	вариабельности сердечного ритма
ВНП	вариант нуклеотидной последовательности
ГЗСКА	гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий
ГЭБ	гематоэнцефалический барьер
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ДУЗ	диффузно-узловой зоб
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
ЖКБ	желчнокаменная болезнь
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЖТ	желудочковая тахикардия
ЖЭ	желудочковая экстрасистолия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИБС-ПКВ	впервые диагностированная ИБС в постковидном периоде

ИБС-ДКВ	ИБС, диагностированная до перенесенной коронавирусной инфекции
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИМ	инфаркт миокарда
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	индекс массы тела
Ил	интерлейкин
ИФА	иммуноферментный анализ
КСР	конечный систолический размер
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ХС-ЛВН	липопротеины высокой плотности
ХС-ЛВН	липопротеины высокой плотности
ЛКА	левая коронарная артерия
ХС-ЛПН	липопротеины низкой плотности
Лп(а)	липопротеин (а)
ЛЖ	левый желудочек
МЖП	межжелудочковая перегородка
МКБ	мочекаменная болезнь
МКБ-10	международный классификатор болезней
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
МРТ	магнитно-резонансная томография
МФА	мультифокальный атеросклероз
НТкГ	нарушение толерантности к глюкозе
ОА	огибающая артерия
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОХ	общий холестерин
ПКА	правая коронарная артерия
ПНА	передняя нисходящая артерия
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РР	резидуальный риск
САД	систолическое артериальное давление
СД 2 тип	сахарный диабет 2 типа
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СО	стандартное отклонение
Ср.	среднее арифметическое
вчСРБ	высокочувствительный С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
ТГ	триглицериды
ТГИ	триглицерид-глюкозный индекс
ТИА	транзиторная ишемическая атака
ТТГ	тиреотропный гормон
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ФП	фибрилляция предсердий
ХБП	хроническая болезнь почек
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХС ХС-ЛВН	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ХС-ЛПН	холестерин липопротеинов низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	чрескожные коронарные вмешательства
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭХО-КГ	эхокардиография
ЯБ	язвенная болезнь
АСЕ2	ангиотензин-превращающий фермент 2
COVID-19	коронавирусная болезнь 2019
HADS	госпитальная шкала тревоги и депрессии
HbA1c	гликированный гемоглобин
IL	интерлейкин

MCP-1	Monocyte chemoattractant protein 1	Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1
MMSE	mini-mental state examination	мини шкала оценки ментального состояния
NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide	N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида
POTS		синдром постуральной ортостатической тахикардии
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2	Коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром
sST2	soluble Suppression of Tumorigenicity 2	растворимая форма белка sST2
TNF α	Tumor Necrosis Factor alpha	фактор некроза опухоли α
VEGF	Vascular endothelial growth factor	факторы роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агарков, Н. М. Системные цитокины у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца после COVID-19 в ранние сроки выздоровления / Н. М. Агарков, Н. И. Жернакова, В. А. Негребецкий // Медицинская иммунология. – 2023. – № 6. – С. 1417–1422.
2. Айтбаев, К. А. Постковидный синдром: частота, спектр заболеваний и проблемы для амбулаторной службы / К. А. Айтбаев, И. Т. Муркамилов, Ж. А. Муркамилова // Практическая медицина. – 2021. – № 5. – С. 15–20.
3. Акимочкин, Г. С. Патологические изменения в сердечно-сосудистой системе у больных с синдромом после COVID-19 / Г. С. Акимочкин, С. Е. Матохин, Е. М. Скворцова // Бюллетень терапевта. – 2023. – № 60-61. – С. 8–16.
4. Алиева, А. В. Показатели эндотелиальной дисфункции и частота тромботических осложнений у больных с сахарным диабетом 2 типа в различные сроки после COVID-19 / А. В. Алиева // *Juvenis Scientia*. – 2023. – Т. 9, № 4. – С. 35–41.
5. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – 29 (9) – С. 230–329.
6. Асфандиярова, Н. С. Клинические проявления постковидного синдрома / Н. С. Асфандиярова, Е. В. Филиппов, В. Г. Демихов // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – № 6. – С. 612–617.
7. Атерогенная дислипидемия и предикторы вероятности гемодинамически значимого поражения коронарного русла у больных стабильной ИБС в постковидном периоде / Д. А. Деришева, Д. А. Яхонтов, В. Л. Лукинов, Э. Ф. Аглетдинов. – DOI: 10.60797/IRJ.2024.144.58. – Текст : электронный // Международный научно-исследовательский журнал. – 2024. – № 6 (144). – URL: <https://research-journal.org/archive/6-144-2024-june/10.60797/IRJ.2024.144.58>.
8. Бабкин, М. О. Влияние новой коронавирусной инфекции на терапию ишемической болезни сердца и частоту сердечно-сосудистых осложнений /

М. О. Бабкин, Ю. А. Кондрашова // Молодежный инновационный вестник. – 2021. – Т. 10, № S1. – С. 163–166.

9. Барбараш, О. Л. Выявление латентного некоронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом. Есть ли смысл? / О. Л. Барбараш, В. В. Кашталап // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2012. – № 1. – С. 12–16.

10. Бойцов, С. А. Возможности диспансерного наблюдения в снижении смертности от ишемической болезни сердца / С. А. Бойцов, С. И. Проваторов // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 1. – С. 5–10.

11. Бубнова, М. Г. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации / М. Г. Бубнова, Д. М. Аронов // Пульмонология. – 2020. – № 30 (5). – С. 688–699.

12. Бурячковская, Л. И. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19 / Л. И. Бурячковская, А. М. Мелькумянц, Н. В. Ломакин // Consilium Medicum. – 2021. – Vol. 23. – № 6. – С. 469–476.

13. Варианты нуклеотидной последовательности генов сосудистого ремоделирования и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с ишемической болезнью сердца в постковидном периоде / Д. А. Деришева, Д. А. Яхонтов, В. А. Вавилин, В. Л. Лукинов // Медицинский совет. – 2025. – № 19 (16) – С. 77–85.

14. Верткин, А. Л. Коморбидные заболевания и структура летальности больных с новой коронавирусной инфекцией / А. Л. Верткин, А. Р. Аскарлов, О. В. Зайратьянц // Лечащий врач. – 2022. – № 7-8. – С. 10–13.

15. Воробьев, П. А. Постковидный синдром: образ болезни, концепция патогенеза и классификация / П. А. Воробьев, А. П. Воробьев, Л. С. Краснова // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2021. – № 5. – С. 3–10.

16. Воробьева, Н. А. Прогностическая значимость D-димера при COVID-19 / Н. А. Воробьева, А. И. Воробьева // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2021 – №. 5-6. – С. 36–42.

17. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции» (16 версия) от 18.08.2022 г. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf. – Текст : электронный.

18. Гамаюнов, Д. Ю. Постковидный синдром и хроническая сердечная недостаточность: актуальные вопросы / Д. Ю. Гамаюнов // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21. № 6. – С. 13–18.

19. Генетические полиморфизмы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде / Д. А. Деришева, Д. А. Яхонтов, О. В. Дуничева, В. Л. Лукинов // Сибирский медицинский вестник. – 2024. – № 3. – С. 20–31.

20. Давыдчик, Э. В. Полиморфизм G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / Э. В. Давыдчик, В. А. Снежицкий, Т. Л. Степура // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2018. – Том. 16. – № 6. – С. 673–678.

21. Деришева, Д. А. Влияние перенесённой SARS-CoV-2 инфекции на течение стабильной ишемической болезни сердца и резидуальный риск / Д. А. Деришева, Д. А. Яхонтов, В. Л. Лукинов. – DOI: 10.31550/1727-2378-T(K)10.25_OF. – Текст : электронный // Доктор.Ру. – 2025. – Т. 24, № 6-8. – С. 82–95. – URL: <https://journaldoctor.ru/catalog/kardiologiya/vliyanie-perenesennoy-sars-cov-2-infektsii-na-techenie-stabilnoy-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-i-rez/>.

22. Деришева, Д. А. Ишемическая болезнь сердца в постковидном периоде (обзор литературы) / Д. А. Деришева, Д. А. Яхонтов // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2023. – № 08/2. – С. 155–160.

23. Деришева, Д. А. Когнитивная дисфункция и влияние тревожно-депрессивных расстройств на течение стабильной ишемической болезни сердца в постковидном периоде / Д. А. Деришева, Д. А. Яхонтов, В. Л. Лукинов. – DOI:

10.24412/2075-4094-2024-6-1-8. – Текст : электронный // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2024. – № 6. – С. 56–64. – URL: <http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2024-6/1-8.pdf>.

24. Деришева, Д. А. Особенности течения ишемической болезни сердца в постковидном периоде / Д. А. Деришева, Д. А. Яхонтов, О. В. Дуничева // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2023. – № 1. – С. 18–30.

25. Деришева, Д. А. Предикторы прогрессирования стабильной ишемической болезни сердца в постковидном периоде / Д. А. Деришева, Д. А. Яхонтов, В. Л. Лукинов // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2025. – Т. 10, № 2. – С. 82–95.

26. Дрибноходова, О. П. Сравнительный анализ частот аллельных вариантов rs1801133 и rs1801131 гена MTHFR в выборке пациентов, перенесших ишемический инсульт, и у здорового населения в Московском регионе / О. П. Дрибноходова, В. И. Корчагин, К. О. Миронов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2019. – № 119 (3-2). – С. 18–23.

27. Зинченко, А. П. Генетический обзор цикла MTRR / А. П. Зинченко // E-Scio. – 2023. – № 3 (78). – С. 1–6.

28. Золотовская, И. А. Артериальная гипертензия у пациентов, перенесших COVID-19: особенности и возможности коррекции артериального давления / И. А. Золотовская, Г. Р. Гиматдинова, И. Л. Давыдкин // Профилактическая медицина. – 2022. – № 25 (1). – С. 63–70.

29. Изможерова, Н. В. Роль полиморфизма гена T1565C, кодирующего интегрин бета-3 в развитии тромботических событий и его влияние на эффективность антитромбоцитарной терапии / Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2023. – Т. 67, № 2. – С. 94–105.

30. Исследование «МАРКИЗ»: скрининг постковидного синдрома с использованием анкеты выявления симптомов и факторов риска неинфекционных заболеваний / Н. А. Николаев, О. М. Драпкина, М. А. Ливзан [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 12. – С. 3484.

31. Кадников, Л. И. Оценка полиморбидности пациентов с COVID-19 и полиморфизмами С807Т гена ITGA2 и Т1565С гена ITGB3 / Л. И. Кадников // Уральский медицинский журнал. – 2024. – Т. 23. – №. 6. – С. 45–57.
32. Калашникова, М. Ф. Приверженность лечению при сахарном диабете 2-го типа: определение понятия, современные методы оценки пациентами проводимого лечения / М. Ф. Калашникова, И. Б. Бондарева, Н. В. Лиходей // Лечащий врач. – 2015. – № 3. – С. 27–33.
33. Кардиоваскулярная профилактика 2022: Российские национальные рекомендации / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, А. А. Аншелес [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 5. – С. 5452.
34. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у больных, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 26 (10). – С. 47–48.
35. Клинические фенотипы и особенности течения постковидного синдрома / А. В. Исаева, М. В. Ветлужская, А. Н. Коробейникова, А. В. Власова // Профилактическая медицина. – 2023. – № 26 (9). – С. 66–73.
36. Князева, А. И. Ожирение и ишемическая болезнь сердца у больных в постковидном периоде / А. И. Князева // Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье : материалы XXV Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. – 2022. – Т. XXV. – С. 385–386.
37. Когнитивные и астенические расстройства после COVID-19/ В. В. Захаров, Д. О. Громова, Л. А. Эдильгиреева, Т. А. Садуллаева // РМЖ. – 2022. – Т. 4. – С. 15–19.
38. Коморбидность хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких / Ю. О. Главатских, Р. Е. Токмачев, Е. С. Дробышева [и др.] // Forcipe. – 2021. – Т. 4, № S1. – С. 825.

39. Королева, О. С. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления / О. С. Королева // Фарматека. – 2007. – № 8-9. – С. 30–36.

40. Ларина, В. Н. Влияние коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему / В. Н. Ларина, М. Г. Головкин, В. Г. Ларин // Вестн. Рос. гос. мед. ун-та. – 2020. – № 2. – С. 5–13.

41. Литвиненко, Р. И. Течение ишемической болезни сердца в эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции / Р. И. Литвиненко, С. В. Гайдук // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 317–326.

42. Лукина, Ю. В. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками / Ю. В. Лукина, С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2016. – № 12 (1). – С. 63–65.

43. Луньков, А. Е. Определение площади поверхности тела человека по значениям массы, роста и окружности талии / А. Е. Луньков // Морфология. – 2018. – Т. 153, № 1. – С. 81–85.

44. Мадонов, П. Г. Нейропсихиатрические особенности текущей пандемии COVID-19 (анализ зарубежных публикаций 2020 года) / П. Г. Мадонов, Л. Д. Хидирова, Д. А. Деришева // Медицинский алфавит. – 2020. – № 33. – С. 58–61.

45. Масалкина, О. В. Распространенность и характеристика впервые выявленной хронической сердечной недостаточности у больных с одышкой, перенесших новую коронавирусную инфекцию / О. В. Масалкина, Н. А. Козиолова, Н. М. Сюзева // Российский кардиологический журнал. – 2023. – № 28 (3). – С. 53–55.

46. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации по кодированию случаев COVID-19 (МКБ-10). Версия 2 от 02 июля 2021 г. – М. : Минздрав России, 2021. – URL:<https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/271/original/>

Методические_рекомендации_по_кодированию_случаев_COVID-19_02.07.2021.pdf. – Текст : электронный.

47. Могилевская, К. Э. Гиперхолестеринемия у лиц с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2 типа и постковидным синдромом / К. Э. Могилевская, А. В. Приколота // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № S7. – С. 15.

48. Мойсова, Д. Л. Особенности полиморфизма некоторых генов системы гемостаза у больных COVID-19 / Д. Л. Мойсова, В. Н. Городин, Н. Э. Скобликов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – № 16 (96). – С. 35–40.

49. Молекулярно-биологические особенности устойчивой циркуляции SARS-CoV-2 в популяции человека / Д. Д. Кустова, А. А. Почтовый, О. Г. Шпакова [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2024. – Т. 69, № 4. – С. 329–340.

50. Молочков, А. В. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области / А. В. Молочков, Д. Е. Каратеев, Е. Ю. Огнева // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48, № 1. – С. 1–10.

51. Морозова, М. А. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции / М. А. Морозова, С. С. Потанин, А. Г. Бениашвили // Профилактическая медицина. – 2023. – № 26 (4). – С. 7–14.

52. Мультифокальный атеросклероз: фокус на профилактике развития ишемических событий / А. Г. Арутюнов, Т. И. Батлук, Р. А. Башкинов, М. А. Трубникова // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 12. – С. 163–170.

53. Негативное влияние на сердце коронавирусной инфекции COVID-19 / Н. М. Девлетова, Т. И. Инкова, А. К. Озова [и др.] // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2023. – № 6. – С. 257–262.

54. Особенности течения ишемической болезни сердца в постковидном периоде: одномоментное исследование / Д. А. Деришева, Д. А. Яхонтов, Л. Д. Хидирова, В. Л. Лукинов. – DOI: 10.17816/KMJ655536. – Текст :

электронный // Казанский медицинский журнал. – 2025. – Т. 106, № 5. – С. 717–723. – URL: <https://kazanmedjournal.ru/kazanmedj/issue/view/13710>.

55. Особенности фенотипа и эндотипа течения острого коронарного синдрома у медицинских работников, перенесших новую коронавирусную инфекцию / Л. А. Шпагина, В. А. Козик, И. С. Шпагин [и др.] // Атеросклероз. – 2023. – Т. 19, № 2. – С. 107–114.

56. Оценка качества жизни у больных с ишемической болезнью сердца и без нее после перенесенного COVID-19 / Р. И. Литвиненко, С. В. Гайдук, П. А. Бугаев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 6. – С. 108.

57. Паначева, Л. А. Характеристика постковидного синдрома среди больных кардиологического профиля / Л. А. Паначева, Е. В. Золотухина, Л. А. Шпагина // Научные труды ФГБУЗ «Сибирский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства». – Новосибирск : Сибирское университетское издательство, 2022. – Том 10. – С. 381–387.

58. Пандемия COVID-19. Последнее обновление: 13 апреля 2024 г. – URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/worldwide-graphs/>. – Текст : электронный.

59. Пахтусов, Н. Н. Эндотелиальная дисфункция и воспаление у больных с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий / Н. Н. Пахтусов, А. О. Юсупова, Е. В. Привалова // Кардиология. – 2021. – № 61 (1). – С. 52–58.

60. Подзолков, В. И. Постковидный синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт лечения / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, А. И. Тарзиманова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – № 17 (2). – С. 256–262.

61. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у людей с гипертонической болезнью и хронической формой ИБС / М. Ю. Котловский, О. С. Котловская, О. Я. Оседко [и др.]. – Текст : электронный // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11 (часть 1). – С. 49–52. – URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28942>.

62. Полиморфизм генов гемостаза и фолатного цикла как предиктор тяжести течения COVID-19 / Д. А. Деришева, Д. А. Яхонтов, В. Л. Лукинов, Э. Ф. Аглетдинов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2025. – Т. 21, № 2. – С. 161–167.

63. Понасенко, А. В. Роль полиморфизма генов, связанных с атерогенезом, в развитии стабильной ишемической болезни сердца / А. В. Понасенко, М. В. Хуторная, А. В. Цепочкина // Российский журнал кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. – 2022. – № 15 (3). – С. 221–227.

64. Постковидный синдром и ишемическая болезнь сердца: общие звенья патогенеза / М. В. Деева, О. А. Кичерова, Л. И. Рейхерт, М. А. Ахметьянов. – DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.33477>. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 3. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33477>.

65. Приверженность лекарственной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесших COVID-19 (6-месячное наблюдение) / А. Р. Тяпаева, Е. А. Наумова, О. Н. Семенова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29 (приложение 1). – С. 5605.

66. Прогрессирование гиперлипидемии как результат перенесенной новой коронавирусной инфекции у больных ишемической болезнью сердца / Н. Ю. Объедкова, Г. С. Маль, Е. М. Селихова [и др.] // Innova. – 2023. – № 2 (31). – С. 59–62.

67. Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтверждёнными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП): характеристика включённых больных и оценка исходов стационарного этапа лечения / О. М. Драпкина, О. Э. Карпов, М. М. Лукьянов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 70–77.

68. Пчелина, С. Н. Влияние вариантов C(-344)T гена альдостеронсинтазы CYP11B2 на уровень альдостерона сыворотки крови и риск развития фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом /

С. Н. Пчелина, А. С. Улитина // Медицинская генетика. – 2018. – № 17 (4) . – С. 31–36.

69. Расулова, З. Д. Структурно-функциональные изменения миокарда, нарушения ритма сердца и хроническая сердечная недостаточность у больных с ишемической болезнью сердца и постковидным синдромом / З. Д. Расулова, У. Р. Шайхова // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 17, № 2-2. – С. 12.

70. Роль полиморфизмов генов ITGB3, GP1B1 и ITGA2 в нарушениях тромбоцитарной функции у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких / М. В. Осиков, В. Н. Антонов, С. О. Зотов [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2024. – Т. 6. – С. 14–22.

71. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий / М. А. Чернявский, О. Б. Иртюга, С. Н. Янишевский [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 11. – С. 5284.

72. Садовников, П. С. Влияние COVID-19 на про- и антиатерогенные липопротеины (поперечное популяционное исследование) / П. С. Садовников, Ю. А. Кузнецова, П. С. Гольчина // Российский кардиологический журнал. – 2024. – № 29 (8). – С. 59–60.

73. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2025687768 Российская Федерация. Калькулятор прогнозирования наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде : № 2025687768 : заявл. 09.09.2025 : опубл. 15.10.2025 / Деришева Д. А., Яхонтов Д. А., Лукинов В. Л. ; правообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2 574 Кб.

74. Сергиенко, И. В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. Генетика, патогенез, фенотипы, диагностика, терапия, коморбидность / И. В. Сергиенко, А. А. Аншелес, В. В. Кухарчук. – Москва : ООО «ПатиСС», 2020. – 298 с.

75. Сердечно-сосудистые заболевания как фактор снижения трудоспособности и продолжительности жизни: современные тенденции и пути преодоления / К. С. Каушан, О. П. Титаренко, А. М. Серцова, Н. Г. Пешкова // Биология и интегративная медицина. – 2025. – Т. 2. – С. 303–319.

76. Сердечно-сосудистые осложнения у больных, перенесших COVID-19 / Н. Т. Мирзоев, Г. Г. Кутелев, М. И. Пугачев [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 199–208.

77. Сироткина, О. В. Риски тромбозов: генотип и фенотип фактора V свертывания крови / О. В. Сироткина, А. С. Улитина, М. В. Колегова // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. – № 2 (1). – С. 35–42.

78. Смольков, И. В. Роль полиморфизмов генов фолатного цикла в развитии осложнений периферического атеросклероза / И. В. Смольков, А. Р. Тугуз, Д. С. Шумилов // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – № 3. – С. 156–156.

79. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения больных с коморбидной патологией, инфицированных SARS-Cov-2 / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, Н. А. Козиолова [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – № 9. – С. 108–124.

80. Сравнение клинических и эхокардиографических показателей пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через три месяца и через год после выписки / Е. И. Ярославская, Д. В. Криночкин, Н. Е. Широков [и др.] // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 1. – С. 13–23.

81. Сравнительная оценка психокогнитивного статуса у коморбидных больных пожилого возраста в зависимости от наличия постковидного синдрома / А. А. Старичкова, Л. Д. Хидирова, О. В. Цыганкова [и др.] // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 11, № 37. – С. 25–34.

82. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024 / О. Л. Барбараш, Ю. А. Карпов, А. В. Панов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – №. 9. – С. 166–229.

83. Старичкова, А. А. Кардиометаболические особенности постковидного синдрома у лиц пожилого и старческого возраста с коморбидной патологией / А. А. Старичкова, О. В. Цыганкова, Л. Д. Хидирова // Русский медицинский журнал. – 2022. – № 6 (9). – С. 501–508.

84. Течение стабильной ишемической болезни сердца и нарушения ритма в постковидном периоде / Д. А. Деришева, Д. А. Яхонтов, Л. Д. Хидирова [и др.] // Врач. – 2025. – № 6. – С. 46–53.

85. Факторы, влияющие на прогрессирование хронической ишемической болезни сердца, после перенесенной инфекции COVID-19 / И. С. Карпова, О. А. Суджаева, О. В. Кошлатая [и др.] // Медицинские новости. – 2023. – № 5 (344). – С. 9–17.

86. Фисун, А. Я. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 / А. Я. Фисун, Ю. В. Лобзин, Д. В. Черкашин // Вестник РАМН. – 2021. – Т. 76, № 3. – С. 287–297.

87. Хабчабов, Р. Г. Изменение функционального состояния у кардиологических пациентов до и после коронавирусной инфекции / Р. Г. Хабчабов // Скорая медицинская помощь. – 2023. – Т. 24. – № 2. – С. 16–24.

88. Хидирова, Л. Д. Психокогнитивная дисфункция у коморбидных больных в постковидном периоде / Л. Д. Хидирова, А. А. Старичкова, В. Л. Лукинов // Медицинский алфавит. – 2023. – № 26. – С. 7–12.

89. Хохлов, А. Л. Особенности клинического значения полиморфных вариантов генов eNOS и AGTR2 у пациентов с ИБС / А. Л. Хохлов, Н. О. Поздняков, А. Е. Мирошников // Архивъ внутренней медицины. – 2016 – № 3 (29). – С. 53–58.

90. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российское кардиологическое общество / С. А. Бойцов, М. Г. Бубнова, Ю. А. Васюк [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – № 11. – С. 7–95.

91. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления / Н. А. Арсентьева, Н. Е. Любимова, О. К. Бацунов [и др.] // Медицинская иммунология. – 2021. – № 2. – С. 311–326.

92. Чистякова, М. В. Постковидный синдром: морфофункциональные изменения и нарушения ритма сердца / М. В. Чистякова, Д. Н. Зайцев, А. В. Говорин // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 7. – С. 32–39.

93. Шарапова, О. В. Картографический анализ показателей заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения населения Российской Федерации (2010–2019 гг.) / О. В. Шарапова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 56–68.

94. Шишкина, Е. А. Значимость полиморфизма С807Т гена рецептора к коллагену ITGA2 и агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с артериальной гипертензией // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100. – № 3. – С. 386–391.

95. Шляхто, Е. В. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 / Е. В. Шляхто, А. О. Конради, Г. П. Арутюнов // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 129–148.

96. Шульман, В. А. Генетические предикторы кадиоэмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий / В. А. Шульман, Н. В. Аксютин, С. Ю. Никулина // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 10 (114). – С. 29–33.

97. Эпидемиологические особенности коморбидности COVID-19 / Е. Н. Кабаева, М. А. Якушин, А. В. Воробьева [и др.] // Здоровье мегаполиса. – 2023. – Т. 4, № 4. – С. 15–22.

98. Яхонтов, Д. А. Липопротеин (а) как предиктор вероятности мультифокального атеросклероза у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде / Д. А. Яхонтов, Д. А. Деришева // Атеросклероз. – 2025. – Т. 21, № 1. – С. 34–48.

99. Яхонтов, Д. А. Персональный алгоритм прогнозирования гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде / Д. А. Яхонтов, Д. А. Деришева, В. Л. Лукинов // Российский кардиологический журнал. – 2025. – № 30 (12). – С. 15–23.

100. Яхонтов, Д. А. Системное воспаление у больных со стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде в зависимости от тяжести перенесённой COVID-19 / Д. А. Яхонтов, Д. А. Деришева, В. Л. Лукинов // Бюллетень медицинской науки. – 2024. – № 3 (35). – С. 47–55.

101. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk / D. C. Jr. Goff, D. M. Lloyd-Jones, G. Bennett [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 129 (25 Suppl. 2). – P. S49–73.

102. 2025 ESC Clinical Consensus Statement on Mental Health and Cardiovascular Disease / H. Bueno, C. Deaton, M. Farrero [et al.] // European Heart Journal. – 2025. – Vol. 46 (41). – P. 4156–4225.

103. 2025 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data from the American Heart Association / S. S. Martin, A. W. Aday, N. B. Allen [et al.] // Circulation. – 2025. – Vol. 151 (8). – P. e41–e660.

104. A polygenic risk score improves risk stratification of coronary artery disease: a large-scale prospective Chinese cohort study / X. Lu, Z. Liu, Q. Cui [et al.] // Eur Heart J. – 2022. – Vol. 43 (18). – P. 1702–1711.

105. Abbood, S. J. A. Association between interleukin-10 gene polymorphisms (rs1800871, rs1800872, and rs1800896) and severity of infection in different SARS-CoV-2 variants/ S. J. A. Abbood, E. Anvari, A. Fateh // Human Genomics. – 2023. – Vol. 17. – P. 19.

106. Addressing residual risk beyond statin therapy: New targets in the management of dyslipidaemias – A report from the European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table / F. Mach, F. L. J. Visseren, N. B. Cater [et al.] // Atherosclerosis. – 2024. – Vol. 387. – P. 117–128.

107. Ahmed, H. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS) outbreaks after hospitalisation or ICU admission: a systematic review and meta-analysis / H. Ahmed, K. Patel, D. C. Greenwood // *Journal of rehabilitation medicine*. – 2020. – T. 52. – № 5. – P. 1–11.
108. Ai, J. Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction / J. Ai, R. Zhang, Y. Li // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2010. – № 391. – P. 73–77.
109. Akkaya, F. Long term effects of mild severity COVID-19 on right ventricular functions / F. Akkaya, F. N. T. Yenerçağ, A. Kaya // *Int J Cardiovasc Imaging*. – 2021. – № 37 (12). – P. 3451–3457.
110. Akpek, M. Does COVID-19 Cause Hypertension? / M. Akpek // *Angiology*. – 2022. – № 73 (7). – P. 682–687.
111. Albu, S. What's going on following acute covid-19? Clinical characteristics of patients in an out-patient rehabilitation program / S. Albu, N. R. Zozaya, N. Murillo // *NeuroRehabilitation*. – 2021. – № 48 (04). – P. 469–480.
112. Altmann, D. M. The immunology of long COVID / D. M. Altmann, E. M. Whettlock, S. Liu // *Nat Rev Immunol*. – 2023. – № 23 (10). – P. 618–634.
113. An, W. Cardiac biomarkers and COVID-19: a systematic review and meta-analysis / W. An, J. S. Kang, Q. Wang // *J Infect Public Health*. – 2021. – № 14. – P. 1191–1197.
114. Angiotensin-converting enzyme (ACE) 1 gene polymorphism and phenotypic expression of COVID-19 symptoms / N. Yamamoto, N. Nishida, R. Yamamoto [et al.] // *Genes*. – 2021. – Vol. 12. – P. 1572.
115. Angiotensin-converting enzymes (ACE, ACE2) gene variants and COVID-19 outcome / J. Gómez, G. M. Albaiceta, M. García-Clemente [et al.] // *Gene*. – 2020. – Vol. 762. – P. 145102.
116. Arevalos, V. Acute and Chronic Effects of COVID-19 on the Cardiovascular System / V. Arevalos, L. Ortega-Paz, J. J. Rodriguez-Arias // *J Cardiovasc Dev Dis*. – 2021. – № 8 (10). – P. 128.

117. Association between long COVID-19 and vaccination: a 12-month follow-up study in a low- and middle-income country / S. Fatima, M. Ismail, T. Ejaz [et al.] // PLoS One. – 2023. – Vol. 18. – Article ID: e0294780.

118. Association of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with coronary artery disease in North Indian Punjabi population / M. A. Bhat, J. Singh, S. Goyal, J. S. Sandhu // Biochemical Genetics. – 2022. – Vol. 60. № 6. – P. 2120–2136.

119. Association of serum HDL-cholesterol and apolipoprotein A1 levels with risk of severe SARS-CoV-2 infection / J. R. Hilser, Y. Han, S. Biswas [et al.] // Journal of Lipid Research. – 2021. – Vol. 62. – Article 100061.

120. Astuti I., Ysrafil. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response / Ysrafil. I. Astuti // Diabetes Metab Syndr. – 2020. – № 14 (4). – P. 407–412.

121. Atherosclerosis, Cardiovascular Disease, and COVID-19: A Narrative Review / C. Vilaplana-Carnerero, M. Giner-Soriano, À. Dominguez [et al.] // Biomedicines. – 2023. – Vol. 11, No. 4. – Article ID 1206.

122. Augoustides, J. G. Cardiovascular consequences and considerations of coronavirus infection – perspectives for the cardiothoracic anesthesiologist and intensivist during the coronavirus crisis / J. G. Augoustides // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2020. – № 34. – P. 1713–1716.

123. Avanoglu, G. A. The assessment of serum ACE activity in COVID-19 and its association with clinical features and severity of the disease / G. A. Avanoglu, N. Tombul // Scand J Clin Lab Invest. – 2021. – № 81 (2). – P. 160–165.

124. Bakhshandeh, B. Variants in ACE2; potential influences on virus infection and COVID-19 severity / B. Bakhshandeh, S. Sorboni, A. Javanmard // Infection, Genetics and Evolution. – 2021. – № 90. – P. 104.

125. Banin, I. The experience of surfactant therapy in severe COVID19 pneumonia: A case report / I. Banin, A. Budnevsky, V. Grechkin // International Journal of Biomedicine. – 2021. – № 11 (2). – P. 177–180.

126. Baseline NT-proBNP levels as a predictor of short-and long-term prognosis in COVID-19 patients: a prospective observational study / D. Mojón-Álvarez, T. Giralt, J. Carreras-Mora [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2024. – Vol. 24. – Article 58.
127. Batenova, G. Restenosis of Coronary Arteries in Patients with Coronavirus Infection: Case Series / G. Batenova, L. Pivina, E. Dedov // *Case Rep Med*. – 2023. – Vol. 2023. – P. 3000420.
128. Begue, F. Altered highdensity lipoprotein composition and functions during severe COVID-19 / F. Begue, S. Tanaka, Z. Mouktadi // *Sci. Rep*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 2291.
129. Bikdeli, B. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up / B. Bikdeli, M. V. Madhavan, D. Jimenez // *J Am Coll Cardiol*. – 2020. – № 75. – P. 2950–2973.
130. Blagova, O. Chronic biopsy proven post-COVID myoendocarditis with SARS-Cov-2 persistence and high level of antiheart antibodies / O. Blagova, Y. Lutokhina, E. Kogan // *Clin Cardiol*. – 2022. – № 45 (9). – P. 952–959.
131. Boehmer, T. K. Association between COVID-19 and myocarditis using hospital-based administrative data – United States / T. K. Boehmer, L. Kompaniyets, A. M. Lavery // *MMWR Recomm Rep*. – 2021. – № 70. – P. 1228–1232.
132. Bonaventura, A. Endothelial Dysfunction and Immunothrombosis as Key Pathogenic Mechanisms in COVID-19 / A. Bonaventura, A. Vecchié, L. Dagna // *Nat. Rev. Immunol*. – 2021. – № 21. – P. 319–329.
133. Bowe, B. Postacute sequelae of COVID-19 at 2 years / B. Bowe, Y. Xie, Z. Al-Aly // *Nature Medicine*. – 2023. – Vol. 29, № 12. – P. 2347–2357.
134. Buljubasic, N. Fibrinogen in relation to degree and composition of coronary plaque on intravascular ultrasound in patients undergoing coronary angiography / N. Buljubasic, K. M. Akkerhuis, J. M. Cheng // *Coron. Artery Dis*. – 2017. – № 28. – P. 23–32.
135. Cafiero, C. Angiotensin System Polymorphisms' in SARS-CoV-2 Positive Patients: Assessment Between Symptomatic and Asymptomatic Patients: A Pilot Study /

C. Cafiero, F. Rosapepe, R. Palmirotta // *Pharmgenomics Pers Med.* 2021. – № 27 (14). – P. 621–629.

136. Cai, M. Three-year outcomes of post-acute sequelae of COVID-19 / M. Cai, Y. Xie, E. J. Topol // *Nature Medicine.* – 2024. – № 30. – P. 1564–1573.

137. Cao, R. Association between resting heart rate and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a communitybased population study in Beijing / R. Cao, Y. Bai, R. Xu // *Clin Interv Aging.* – 2014. – № 10. – P. 55–60.

138. Cao, Y. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations / Y. Cao, L. Li, Z. Feng // *Cell Discov.* – 2020. – № 6. – P. 11–15.

139. Cardiac arrhythmias and autonomic dysfunction associated with COVID-19: a scientific statement from the American Heart Association / M. J. Shen, D. P. Zipes, B. Olshansky [et al.] // *Circulation.* – 2024. – Vol. 150, № 21. – P. e449–e465.

140. Cardiac arrhythmias in post-COVID syndrome: prevalence, pathology, diagnosis, and treatment / A. Huseynov, I. Akin, D. Duerschmied, R. E. Scharf // *Viruses.* – 2023. – Vol. 15, № 2. – P. 389.

141. Cardiac Dysfunction and Subclinical Atherosclerosis in Post-COVID-19 Patients / A. Cozma, V. Briciu, A. V. Sitar-Tăut [et al.] // *Cardiac Failure Review.* – 2025. – T. 11. – P. e09.

142. Cardiovascular biomarkers for the prediction of in-hospital and 1-year post-discharge mortality in COVID-19 pneumonia patients / L. J. Motloch, C. Gebhard, N. Marx [et al.] // *Front. Med. (Lausanne).* – 2022. – Vol. 9. – Article 906665.

143. Cardiovascular disease in post-acute COVID-19 syndrome: a comprehensive review of pathophysiology and diagnosis approach / N. Y. Kusumawardhani, I. C. S. Putra, W. Kamarullah [et al.] // *Rev Cardiovasc Med.* – 2023. – Vol. 24 (1). – P. 28.

144. Cardiovascular diseases-related GNB3 C825T polymorphism has a significant sex-specific effect on serum soluble E-selectin levels / K. M. Gbadoe, N. Berdouzi, A-A. A. Aguiñano // *J Inflamm.* – 2016. – № 13. – P. 39.

145. Cardiovascular event rates in diabetic and nondiabetic individuals with and without established atherothrombosis (from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry) / M. Krempf, K. G. Parhofer, P. G. Steg [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2010. – Vol. 105, № 5. – P. 667–671.

146. Cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, and COVID-19: an umbrella review of systematic reviews / S. L. Harrison, B. J. R. Buckley, José Miguel Rivera-Caravaca [et al.] // European Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes – 2021. – Vol. 7, № 4. – P. 330–339.

147. Caro-Codón, J. CARD-COVID Investigators. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients / J. Caro-Codón, J. R. Rey, A. Buño // Eur J Heart Fail. – 2021. – № 23 (3). – P. 456–464.

148. Cates, J. Risk for In-Hospital Complications Associated with COVID-19 and Influenza – Veterans Health Administration, United States / J. Cates, C. Lucero-Obusan, R. Dahl // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2020. – № 69. – P. 1528–1534.

149. Ceban, F. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis / F. Ceban, S. Ling, M. W. Lui // Brain Behav Immun. – 2022. – № 101. – P. 93–135.

150. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Underlying Conditions and the Higher Risk for Severe COVID-19 – URL: <https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/underlying-conditions.html>. – Текст : электронный.

151. Cereda, A. Coronary calcium score as a predictor of outcomes in the hypertensive Covid-19 population: results from the italian (S) Core-Covid-19 registry / A. Cereda, M. Toselli, A. Palmisano // Hypertens Res. – 2022. – № 45. – P. 333–343.

152. Chan, J. Despite the pandemic: improved treatment adherence and duration in patients with dyslipidemia / J. Chan, H. J. Oh, E. K. Lee // Frontiers in Pharmacology. – 2024. – Vol. 15. – Article No. 1488452.

153. Chang, Y. Association of triglyceride-glucose index with prognosis of COVID-19: A population-based study / Y. Chang, J. Jeon, T. J. Song // *J Infect Public Health*. – 2022. – № 15 (8). – P. 837–844.
154. Chen, I. W. Association between COVID-19 and the development of chronic kidney disease in patients without initial acute kidney injury / I. W. Chen, L. C. Chang, C. N. Ho // *Scientific Reports*. – 2025. – Vol. 15. – Article No. 10924.
155. Chen, T. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study / T. Chen, D. Wu, H. Chen // *BMJ*. – 2020. – № 368. – P. m1091.
156. Chi, Y. Serum cytokine and chemokine profile in relation to the severity of coronavirus disease 2019 in China / Y. Chi, Y. Ge, B. Wu // *J Infect Dis*. – 2020. – № 222. – P. 746–754.
157. Chow, S. L. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association / S. L. Chow, A. S. Maisel, I. Anand // *Circulation*. – 2017. – № 135. – P. e1054–e1091.
158. Chung, M. K. COVID19 and cardiovascular disease: from bench to bedside / M. K. Chung, D. A. Zidar, M. R. Bristow // *Circ Res*. – 2021. – № 128. – P. 1214–1236.
159. Circulating endothelial cells as a marker of endothelial injury in severe COVID-19 / C. Guervilly, S. Burtey, F. Sabatier [et al.] // *J. Infect. Dis*. – 2020. – Vol. 222, No. 11. – P. 1789–1793.
160. Clark, D. E. Cardiovascular magnetic resonance evaluation of soldiers after recovery from symptomatic SARS-CoV-2 infection: a case-control study of cardiovascular post- acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (CV PASC) / D. E. Clark, J. M. Dendy, D. L. Li // *J Cardiovasc Magn Reson*. – 2021. – № 23 (1) . – P. 106.
161. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV / Y. D. Peng, K. Meng, H. Q. Guan [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. – 2020. – Vol. 48, № 6. – P. 450–455.

162. Cognitive and other neuropsychiatric symptoms in COVID-19: analysis of health data from registry participants / J. Largent, Y. Xie, K. B. Knuth [et al.] // *BMJ Open*. – 2023. – Vol. 13, No. 6. – P. e069118.

163. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested in a population cohort / O. H. Del Brutto, S. Wu, R. M. Mera [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2021. – Vol. 28, No. 10. – P. 3245–3253.

164. Cognitive impairment in COVID-19 survivors depending on disease severity / H. Ollila, S. C. Hellewell, T. Lehtimäki [et al.] // *Journal of Critical Care*. – 2022. – Vol. 69. – P. 154004.

165. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment / M. Almeria, J. C. Cejudo, J. Sotoca [et al.] // *Brain, Behavior, & Immunity – Health*. – 2020. – Vol. 1, No. 9. – Article No. 100163.

166. Comparative Trends in Percutaneous Coronary Intervention in Japan and the United States, 2013 to 2017 / T. Inohara, S. Kohsaka, J. A. Spertus [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2020. – Vol. 76, № 11. – P. 1328–1340.

167. Conte, C. Epicardial adipose tissue characteristics, obesity and clinical outcomes in COVID-19: a post-hoc analysis of a prospective cohort study / C. Conte, A. Esposito, R. de Lorenzo // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. – 2021. – № 31. – P. 2156–2164.

168. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation / F. W. J. Chioh, S. W. Fong, B. E. Young [et al.] // *eLife*. – 2021. – Vol. 10. – Article e64909.

169. Cook, J. R. Functional ACE2 deficiency leading to angiotensin imbalance in the pathophysiology of COVID-19 / J. R. Cook, J. Ausiello // *Rev. Endocr Metab Disord*. – 2022. – № 23 (2). – P. 151–170.

170. Coronary artery calcification and complications in patients with COVID-19 / J. G. Dillinger, F. A. Benmessaoud, T. Pezel [et al.] // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2020. – Vol. 13, № 11. – P. 2468–2470.

171. Coronary calcium assessment in COVID-19 survivors: relationship with cardiac injury and left-ventricular function at six-week follow-up / R. A. Groen, M. A. de Graaf, J. L. Stoeger [et al.] // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* – 2022. – Vol. 38. – P. 1551–1559.

172. Coronary heart disease and COVID-19: a meta-analysis / C. Liang, W. Zhang, S. Li, G. Qin // *Med. Clin. (Engl. Ed.).* – 2021. – Vol. 156, No. 11. – P. 547–554.

173. Correlation of high-density sleep EEG with cognitive and emotional alterations 12 months after COVID-19 / M. Rubega, L. Chirignione, M. Bertuccelli [et al.] // *Clinical Neurophysiology.* – 2022. – Vol. 140. – P. 126–135.

174. COVID-19 and Cardiac Arrhythmias: A Contemporary Review / S. A. Saha, A. M. Russo, M. K. Chung [et al.] // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol. 24. – P. 87–107.

175. COVID-19 and cognitive impairment: a review of the emerging evidence / N. Aderinto, G. Olatunji, E. Kokori [et al.] // *Discov Ment Health.* – 2025. – Vol. 5 (1). – P. 56.

176. COVID-19 as a cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction / J. F. Bermejo-Martin, R. Almansa, A. Torres [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2020. – Vol. 116 (10). – P. e132–e133.

177. COVID-19 beyond the lungs: Unraveling its vascular impact and cardiovascular complications-mechanisms and therapeutic implications / I. Saha, O. Banerjee, S. Sarkar, S. Mukherjee // *Science Progress.* – 2025. – T. 108, № 1. – P. 00368504251322069.

178. COVID-19 in the Initiation and Progression of Atherosclerosis: Pathophysiology During and Beyond the Acute Phase / V. Chidambaram, A. Kumar, M. Sadaf [et al.] // *JACC: Advances.* – 2024. – Vol. 3, No 8. – Article 101107.

179. COVID-19 increases long-term risk of ischemic and non-ischemic cardiovascular disease / J. K. Curtin, A. G. Hays, A. Minhas, R. S. Blumenthal // *American College of Cardiology*, May 17 2022. – URL: <https://www.acc.org/Latest-in->

Cardiology/Articles/2022/05/17/13/42/COVID-19-Increases-Long-Term-Risk-of-Ischemic-and-Non-Ischemic-Cardiovascular-Disease. – Текст : электронный.

180. COVID-19 is a systemic vascular hemopathy: insight on mechanistic and clinical aspects / D. M. Smadja, A. Blange, N. Guabidze [et al.] // *Angiogenesis*. – 2021. – Vol. 24. – P. 755–788.

181. COVID19-Associated Pulmonary Embolism Review of the Pathophysiology, Epidemiology, Prevention, Diagnosis, and Treatment / L. Ortega-Paz, A. H. Talasaz, P. Sadeghipour // *Semin Thromb Hemost*. – 2023. – Vol. 49 (8). – P. 816–832.

182. COVID-19-Related Pathologies in Coronary Angiography in Patients with Acute Coronary Syndromes / K. Skonieczna, O. Wiciun, K. Pinkowska [et al.] // *J Clin Med*. – 2025. – Vol. 14, № 11. – P. 3672.

183. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID–19 / N. R. Smilowitz, D. Kunichoff, M. Garshick [et al.] // *Eur Heart J*. – 2021. – № 42 (23). – P. 2270–2279.

184. Dallan, L. A. Impact of COVID-19 on coronary artery surgery: Hard lessons learned / L. A. Dallan, L. A. Lisboa, L. R. Dallan // *J Card Surg*. – 2021. – № 36 (9). – P. 3294–3295.

185. de Graaf, M. A. Short-term outpatient follow-up of COVID-19 patients: A multidisciplinary approach / M. A. de Graaf, M. L. Antoni, M. M. Ter Kuile // *EClinicalMedicine*. – 2021. – № 32. – P. e100731.

186. de Lorenzo, R. Residual clinical harm after COVID-19: a retrospective and prospective observational cohort study / R. de Lorenzo, C. Conte, C. Lanzani // *PLOS ONE*. – 2020. – № 15 (10). – P. e0239570.

187. Del Rio, C. Long-term health consequences of COVID-19 / C. del Rio, L. F. Collins, P. Malani // *JAMA*. – 2020. – № 324. – P. 1723–1724.

188. Delanghe, J. R. COVID-19 infections are also affected by human ACE1 D/I polymorphism / J. R. Delanghe, M. M. Speeckaert, M. L. De Buyzere // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. – 2020. – T. 58. – №. 7. – C. 1125–1126.

189. Dennis, A. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study / A. Dennis, M. Wamil, J. Alberts // *BMJ Open*. – 2021. – № 11. – P. 2–7.

190. Dherange, P. Arrhythmias and COVID-19: a review / P. Dherange, J. Lang, P. Qian // *JACC Clin Electrophysiol*. – 2020. – № 6. – P. 1193–1204.

191. Driggin, E. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic / E. Driggin, M. V. Madhavan, B. Bikdeli // *J Am Coll Cardiol*. – 2020. – № 75 (18). – P. 2352–2371.

192. Durstenfeld, M. S. Factors associated with long covid symptoms in an online cohort study / M. S. Durstenfeld, M. J. Peluso, N. D. Peyser // *Open Forum Infect Dis*. – 2023. – № 10 (2). – P. ofad047.

193. Dyslipidemia and COVID-19: A Systematic Review / M. P. Menezes, R. S. Lima [et al.] // *Journal of Clinical Lipidology*. – 2023. – T. 17, № 2. – P. 123–130.

194. Dyslipidemia, COVID-19, and endothelial dysfunction: the role of lipid metabolism in inflammation resolution and therapeutic opportunities / A. V. Sorokin, S. K. Karathanasis, Z.-H. Yang [et al.] // *FASEB J*. – 2020. – Vol. 34, No. 8. – P. 9843–9853.

195. Eberhardt, N. SARS-CoV-2 infection triggers pro-atherogenic inflammatory responses in human coronary vessels / N. Eberhardt, M. G. Noval, R. Kaur // *Nat Cardiovasc Res*. – 2023. – № 2 (10). – P. 899–916.

196. Edén, A. Neurochemical biomarkers to study CNS effects of COVID-19: A narrative review and synthesis / A. Edén, J. Simrén, R. W. Price // *J Neurochem*. – 2021. – № 159 (1). – P. 61–77.

197. Effectiveness of COVID-19 vaccines in preventing post-COVID-19 syndrome symptoms: cohort study with phased data collection in the UK, Spain, and Estonia / M. Catala, N. Mercade-Besora, R. Kolde [et al.] // *Lancet Respir Med*. – 2024. – Vol. 12. – P. 225–236.

198. Elevated Atherogenicity in Long COVID: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. F. Almulla, Y. Thipakorn, Y. Zhang, M. Maes // medRxiv. – 2025. – January 6. – DOI: 10.1101/2025.01.06.25320068.
199. Elevated blood pressure after mild COVID-19 / C. Schmidt-Lauber, E. A. Schmidt, S. Hänzelmann [et al.] // Hypertension Journal (Journal «Gipertoniya»). – 2023. – Vol. 41, No. 11. – P. 1721–1729.
200. Elevated Lp(a) and course of COVID-19: Is there a relationship? / A. Pawlos, P. Gorzelak-Pabiś, M. Staciwa, M. Broncel // PLoS One. – 2022. – Vol. 17 (6). – P. e0266814.
201. Elevated Plasma D-Dimer Concentrations in Adults after an Outpatient-Treated COVID-19 Infection / C. Meisinger, I. Kirchberger, T. D. Warm [et al.] // Viruses. – 2022. – T. 14, № 11. – Статья № 2441.
202. Elevated troponins after COVID-19 hospitalization and long-term follow-up / R. Vazirani, G. Feltes [et al.] // J. Clin. Med. – 2024. – Vol. 13 (9). – P. 2596.
203. Emond, M. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry / M. Emond, M. B. Mock, K. B. Davis // Circulation. – 1994. – № 90 (6). – P. 2645–2657.
204. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches / Y. Jin, W. Ji, H. Yang [et al.] // Signal Transduct. Target. Ther. – 2020. – Vol. 5. – P. 1–13.
205. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus statement of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis & Vascular Biology, Aorta & Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology & Microcirculation, and Thrombosis / Y. Alexander, E. Osto, A. Schmidt-Trucksäss [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2021. – Vol. 117. – P. 29–42.
206. Endotheliopathy in Acute COVID-19 and Long COVID / A. G. Vassiliou, C. S. Vrettou, C. Keskinidou [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, No. 9. – P. 8237.
207. Erdoğan, A. Relationship of Atherosclerotic Plaque Structure with the History of COVID-19 in Patients Undergoing Coronary Computed Tomographic

Angiography / A. Erdoğan, E. Özkan, Ö. Genç // International Heart Journal. – 2023. – № 64 (3). – P. 344–351.

208. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes / C. Vrints, F. Andreotti, K. C. Koskinas, X. Rossello [et al.] / Eur Heart J. – 2025 – Vol. 46 (16). – P. 1565.

209. ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias / F. Mach, K. C. Koskinas, J. E. Roeters van Lennep [et al.] // Atherosclerosis. – 2025. – P. 120479.

210. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality / COVID-19 Excess Mortality Collaborators // Lancet. – 2022. – № 399(10334). – P. 1513–1536.

211. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). COVID-19 and long COVID. – Stockholm: ECDC, 2025. – Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19>. – Текст : электронный.

212. Evans, R. A. PHOSP-COVID Collaborative Group. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study / R. A. Evans, H. McAuley, E. M. Harrison // The Lancet Respiratory Medicine. – 2021. – № 9 (11). – P. 1275–1287.

213. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: known knowns and known unknowns / A. Levin, S. B. Ahmed, J. J. Carrero [et al.] // Kidney international. – 2024. – T. 105. – №. 4. – C. 684–701.

214. Factors Associated with Post-COVID Cardiac Conditions and Potential Prognostic Factors: A Systematic Review / L. F. B. S. Maria, J. E. T. Batista, V. K. Wachira [et al.] // Life (Basel). – 2025. – Vol. 15, № 3. – P. 388.

215. Fard, M. Thrombosis in COVID-19 infection: Role of platelet activation-mediated immunity / M. Fard, S. Fard, S. Ramazi // Thrombosis Journal. – 2021. – № 19. – P. 59.

216. Fayol, A. Cardiac performance in patients hospitalized with COVID-19: a 6-month follow-up study / A. Fayol, M. Livrozet, P. Boutouyrie // *ESC Heart Fail.* – 2021. – № 8 (3). – P. 2232–2239.

217. Feng, Y. Soluble SSST2: a novel biomarker for diagnosis and prognosis of cardiovascular disease / Y. Feng, L. He // *Curr. Med. Sci.* – 2024. – Vol. 44. – P. 669–679.

218. Fesenko, O. Myocardial dysfunction in patients (pts) after severe coronavirus disease (COVID-19) / O. Fesenko, T. Pertseva, L. Siabro. – 2021. – PA3250.

219. Gao, Y.-D. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review / Y.-D. Gao, M. Ding, X. Dong // *Allergy.* – 2021. – № 76. – P. 428–455.

220. Garcia-Moll, X. Residual lipidic risk and atherosclerosis: not that residual / X. Garcia-Moll // *European Journal of Preventive Cardiology.* – 2024. – Vol. 31, № 10. – P. 1249–1250.

221. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19 / E. Pairo-Castineira, S. Clohisey, L. Klaric [et al.] // *Nature.* – 2021. – Vol. 591, № 7848. – P. 92–98.

222. Genetic polymorphism in angiotensinogen and its association with cardiometabolic diseases / M. Shahid, K. Rehman, M. S. H. Akash [et al.] // *Metabolites.* – 2022. – Vol. 12 (12). – Article ID: 1291.

223. Genetic polymorphisms associated with susceptibility to COVID-19 disease and severity: a systematic review and meta-analysis / C. Dieter, L. A. Brondani, C. B. Leitão [et al.] // *PLoS ONE.* – 2022. – Vol. 17. – P. e0270627.

224. Gerhardt, T. Monocyte trafficking across the vessel wall / T. Gerhardt, K. Ley // *Cardiovasc. Res.* – 2015. – Vol. 107. – P. 321–330.

225. Gharibzadeh, A. Clinical and cardiovascular characteristics of patients suffering ST-segment elevation myocardial infarction after Covid-19: A systematic review and meta-analysis / A. Gharibzadeh, F. Shahsanaei, N. R. Petrucci // *Curr Probl Cardiol.* – 2021. – 2021. – P. e101045.

226. Giannini, F. Coronary and total thoracic calcium scores predict mortality and provides pathophysiologic insights in COVID-19 patients / F. Giannini, M. Toselli, A. Palmisano // *J Cardiovasc Comput Tomogr.* – 2021. – № 15. – P. 421–430.

227. Gimbrone, M. A. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis / M. A. Gimbrone, G. Garcia-Cardena // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 118. – P. 620–636.

228. Giustino, G. Characterization of myocardial injury in patients with COVID-19 / G. Giustino, L. B. Croft, G. G. Stefanini // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – № 76. – P. 2043–2055.

229. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050 / B. Chong, J. Jayabaskaran, S. M. Jauhari [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology.* – 2025. – Vol. 32 (11). – P. 1001–1015.

230. Gluckman, T. J. ACC expert consensus decision pathway on cardiovascular sequelae of COVID-19 in adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight committee / T. J. Gluckman, N. M. Bhave, L. A. Allen // *J Am Coll Cardiol.* – 2022. – № 79. – P. 1717–1756.

231. Gómez-López, E. A. From residual risk concept to practice: history, development, evolution of the concept and current status / E. A. Gómez-López, D. I. Molina, J. Castillo // *Residual Risk.* – 2023. – Vol. 30, Suppl. 2. – P. 4.

232. Gong, Y. The impact of diabetes mellitus on COVID-19 outcomes: A systematic review and meta-analysis / Y. Gong, M. Guo, X. Yang // *Frontiers in Endocrinology.* – 2025. – Vol. 16. – Article ID 12090609.

233. Gonzalez-Fernandez, E. Cognitive Aspects of COVID-19 / E. Gonzalez-Fernandez, J. Huang // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2023. – № 23 (9). – P. 531–538.

234. Gorog, D. A. Current and Novel Biomarkers of Thrombotic Risk in COVID-19: A Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium / D. A. Gorog, R. F. Storey, P. A. Gurbel // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2022. – № 19. – C. 475–495.

235. Goswami, J. A Review of Pathophysiology, Clinical Features, and Management Options of COVID-19 Associated Coagulopathy. / J. Goswami, T. A. MacArthur, M. Sridharan // *Shock*. – 2021. – Vol. 5 (6). – P. 700–716.

236. Gris, J. C. Uncertainties on the prognostic value of D-dimers in COVID-19 patients / J. C. Gris, I. Quéré, A. Pérez-Martin // *J Thromb Haemost*. – 2020. – № 8. – P. 2066–2067.

237. Guedeney, P. Residual inflammatory risk in patients with low LDL cholesterol levels undergoing percutaneous coronary intervention / P. Guedeney, B. E. Claessen, D. N. Kalkman // *J Am Coll Cardiol*. – 2019. – № 73. – P. 2401–2409.

238. Hamadeh, A. Characteristics and Outcomes in Patients Presenting With COVID-19 and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / A. Hamadeh, A. Aldujeli, K. Briedis // *Am J Cardiol*. – 2020. – № 15 (131). – P. 1–6.

239. Hanff, T. C. Thrombosis in COVID-19 / T. C. Hanff, A. M. Mohareb, J. Giri // *Am J Hematol*. – 2020. – № 95. – P. 1578–1589.

240. Hatmi, Z. N. Long-term effects of COVID-19 on cardiovascular system and the risk markers: a systematic review / Z. N. Hatmi, F. Mahboobian // *SN Comprehensive Clinical Medicine*. – 2025. – Vol. 7, No. 1. – P. 1–12.

241. Hatmi, Z. N. Long-term effects of COVID-19 on cardiovascular system and the risk markers: a systematic review / Z. N. Hatmi, F. Mahboobian // *SN Comprehensive Clinical Medicine*. – 2025. – Vol. 7, No. 1. – P. 1–12.

242. Heart Rhythm and Autonomic Dysfunction Associated With COVID-19: A Scientific Statement From the American Heart Association / R. Gopinathannair, B. Olshansky, M. K. Chang [et al.] // *Circulation*. – 2024. – Vol. 150, No. 21.

243. Helms, J. CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study / J. Helms, C. Tacquard, F. Severac // *Intensive Care Med*. – 2020. – № 46 (6). – P. 1089–1098.

244. Hendren, N. S. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome / N. S. Hendren, M. H. Drazner, B. Bozkurt // *Circulation*. – 2020. – № 141. – P. 1903–1914.

245. Huang, C. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study / C. Huang, L. Huang, Y. Wang // *The Lancet*. – 2021. – № 397 (10270). – P. 220–232.

246. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li // *Lancet*. – 2020. – № 395 (10223). – P. 497–506.

247. Hubacek, J. A. ACE I/D polymorphism in Czech first-wave SARS-CoV-2-positive survivors / J. A. Hubacek, L. Dusek, O. Majek // *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. – 2021. – № 519. – P. 206–209.

248. Hugon, J. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex / J. Hugon, E. F. Msika, M. Queneau // *J Neurol*. – 2022. – № 269 (1). – P. 44–46.

249. Hwang, D. Ischemia with nonobstructive coronary artery disease: concept, assessment, and management / D. Hwang, S. H. Park, B. K. Koo // *JACC: Asia*. – 2023. – T. 3, № 2. – C. 169–184.

250. IgM autoantibodies against ACE2 in severe COVID-19 activate complement and perturb endothelial function / L. Kashioulas-Rosen, D. R. Timan, F. Andrade [et al.] // *JCI Insight*. – 2022. – Vol. 7. (9). – P. e158362.

251. IL-33 expression in response to SARS-CoV-2 correlates with seropositivity in COVID-19 convalescent individuals / M. A. Stanczak, D. E. Sanin, Q. Zeng [et al.] // *Nat. Commun*. – 2021. – Vol. 12. – Article 2133.

252. Ilaria, B. L. Follow-up OF hospitalized COVID-19 survivors: assessment OF short and long-term cardiovascular sequelae after SARS-COV-2 infection / B. L. Ilaria, S. Prosperi, M. Sara // *J Am Coll Cardiol*. – 2022. – № 79. – P. 2157.

253. Immune-based prediction of COVID-19 severity and chronicity decoded using machine learning / B. K. Patterson, J. Guevara-Coto, R. Yogendra [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 700782.

254. Impact of COVID-19 on the Risk of Coronary Stent Thrombosis and Restenosis: A Retrospective Angiographic Study / D. Ygiyeva, G. Batenova, T. Belikhina [et al.] // COVID. – 2025. – Vol. 5, No. 10. – P. 168.

255. Impact of severe COVID-19 infection on coronary microvascular dysfunction in ANOCA patients: a cross-sectional study / A. Aldujeli, T.-Y. Tsai, A. Haq [et al.] // Atherosclerosis. – 2025. – Vol. 407. – P. 120389.

256. Impact of the COVID-19 pandemic on hospitalizations for acute coronary syndromes: a multinational study / D. Araiza-Garaygordobil, C. Montalto, P. Martinez-Amezcuca [et al.] // QJM. – 2021. – № 114 (9). – P. 642–647.

257. Inappropriate sinus tachycardia in post-COVID-19 syndrome / J. Aranyó, V. Bazan, G. Lladós et al. // Sci Rep. – 2022. – № 12 (1). – P. 298.

258. Inciardi, R. M. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy / R. M. Inciardi, M. Adamo, L. Lupi // Eur. Heart J. – 2020. – № 41. – P. 1821–1829.

259. Ingul, C. B. Cardiac Dysfunction and Arrhythmias 3 Months After Hospitalization for COVID-19 / C. B. Ingul, J. Grimsmo, A. Mecinaj // J Am Heart Assoc. – 2022. – № 11 (3). – P. e023473.

260. Iorio, A. Combined Role of Troponin and Natriuretic Peptides Measurements in Patients with Covid-19 (from the Cardio-COVID-Italy Multicenter Study) / A. Iorio, C. M. Lombardi, C. Specchia // Am. J. Cardiol. – 2022. – № 167. – P. 125–132.

261. Italian Society of Interventional Cardiology (GISE). Management of catheterization lab and interventional cardiology during COVID-19 emergency. – 2020. – № 41. – URL: https://gise.it/Uploads/EasyCms/GM%20CF%20per%20PD%20gestione%20covid-19%20-_14892.pdf. – Текст : электронный.

262. Jaiswal, V. COVID-19 infection and myocarditis: a state-of-the-art systematic review / V. Jaiswal, Z. Sarfraz, A. Sarfraz // J Prim Care Community Health. – 2021. – № 12. – 21501327211056800.

263. Jang, J. Despite the pandemic: upward trajectories of medication adherence and persistence in patients with dyslipidemia / J. Jang, H. J. Oh, E. K. Lee // *Front Pharmacol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1488452.

264. Jastrzebska, M. Evaluation of platelet reactivity during combined antiplatelet therapy in patients with stable coronary artery disease in relation to diabetes type 2 and the GPIIb/IIIa receptor gene polymorphism / M. Jastrzebska, D. Lisman, A. Szelepajlo // *J Physiol Pharmacol.* – 2019. – № 70 (2). – P. e0.26402.

265. Kaltoum, A. B. O. Mutations and polymorphisms in genes involved in the infections by COVID-19: a review / A. B. O. Kaltoum // *Gene Reports.* – 2021. – Vol. 23. – P. 101062.

266. Karagodin, I. Ventricular Changes in Patients with Acute COVID-19 Infection: Follow-up of the World Alliance Societies of Echocardiography (WASE-COVID) Study / I. Karagodin, C. C. Singulane, T. Descamps // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2022. – № 35 (3). – P. 295–304.

267. Karakayalı, M. Evaluation of Outpatients in the Post-COVID-19 Period in Terms of Autonomic Dysfunction and Silent Ischemia / M. Karakayalı, I. Artac, D. Ilis // *Cureus.* – 2023. – № 15 (6). – P. e40256.

268. Khan, T. Cardiovascular diseases / T. Khan // *World Health Organization.* – 2021 – URL: <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>. – Текст : электронный.

269. Kieć-Wilk, B. Role of the M235T (c.704c/T) polymorphism of angiotensinogen gene as well as A724A (c.2171G/A) polymorphism of SERCA2a gene in ethiopathogenesis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension / B. Kieć-Wilk, A. Olszanecka, M. Mikołajczyk // *Przegl Lek.* – 2010. – № 67 (3). – P. 151–156.

270. Kim, M. Cardiac Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multicenter Cohort Study / M. Kim, J. H. Nam, J. W. Son // *J Korean Med Sci.* – 2020. – № 19. – Vol. 35 (40). – P. e366.

271. Kiris, T. Comparison of long-term outcome of patients with ST-segment elevation myocardial infarction between pre-COVID-19 and COVID-19 era / T. Kiris, E. Avci, T. Ekin // *European J. Clin. Investig.* – 2022. – № 52 (10). – P. e13834.

272. Kohli, P. Surfing the waves of the COVID-19 pandemic as a cardiovascular clinician / P. Kohli, S. S. Virani // *Circulation*. – 2020. – № 142 (2). – P. 98–100.

273. Kolosova, V. V. Defects of providing medical care to patients with ST segment elevation acute coronary syndrome who did not receive reperfusion therapy / V. V. Kolosova, K. A. Moseichuk, E. N. Parshikova // *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. – 2020. – № 8 (4). – P. 531–540.

274. Kozik, V. Characterization of neurocognitive deficits in patients with post-COVID-19 syndrome: persistence, patients' complaints, and clinical predictors / V. Kozik, P. Reuken, I. Utech // *Front Psychol*. – 2023. – № 17. – P. e14:1233144.

275. Krishnakumar, B. Resurgence of hypertension and cardiovascular diseases in patients recovered from COVID-19: An Indian perspective / B. Krishnakumar, J. Christopher, P. S. Prasobh // *J Family Med Prim Care*. – 2022. – № 11 (6). – P. 2589–2596.

276. Kucharska-Newton, A. M. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaque morphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / A. M. Kucharska-Newton, K. L. Monda, S. Campbell // *Atherosclerosis*. – 2011. – № 216 (1). – P. 151–156.

277. Kuchler, T. Persistent endothelial dysfunction in post-COVID-19 syndrome and its associations with symptom severity and chronic inflammation / T. Kuchler, R. Günthner, A. Ribeiro // *Angiogenesis*. – 2023. – № 26 (4). – P. 547–563.

278. Kunadian, V. An EAPCI expert consensus document on Ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group / V. Kunadian, A. Chieffo, P. G. Camici // *Eur Heart J*. – 2020. – № 41. – P. 3504–3520.

279. La Vasiliu, V. Long-Term Evolution of Post-COVID-19 Echocardiographic Parameters in Patients with Chronic Kidney Disease: A Prospective Comparative Observational Study / V. La Vasiliu, M. Kanbay, R. A. Sascău // *Journal of clinical medicine*. – 2025. – № 14 (6). – P. 1823.

280. Lala, A. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection / A. Lala, K. W. Johnson, J. L. Januzzi // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – № 76. – P. 533–546.

281. Lamers, M. M. SARS-CoV-2 pathogenesis / M. M. Lamers, B. L. Haagmans // *Nature Reviews Microbiology.* – 2022. – Vol. 20. – P. 270–284.

282. Lapić, I. Association of polymorphisms in genes encoding prothrombotic and cardiovascular risk factors with disease severity in COVID-19 patients: A pilot study / I. Lapić, M. Radić Antolic, I. Horvat // *J Med Virol.* – 2022. – № 94 (8). – P. 3669–3675.

283. Laranjo, L. World Heart Federation road map for secondary prevention of cardiovascular disease: 2023 update / L. Laranjo, D. Gaita, M. A. Gatzoulis // *GlobalHeart.* – 2024. – № 19 (1). – P. 5–8.

284. Lee, S. K. COVID-19-related cardiovascular disease risk due to weight gain: a nationwide cohort study / S. K. Lee, Y. Lim, S. Jeong // *Eur J Med Res.* – 2024. – № 29 (1). – P. 2.

285. Li, J. Relationship between lipoprotein (a) [Lp(a)] and cognition in different ischemic stroke subtypes / J. Li, B. Zhang, Q. Zhao // *Frontiers in Neurology.* – 2021. – Vol. 12. – Article ID: 736365.

286. Li, P. Factors Associated with Risk of Postdischarge Thrombosis in Patients with COVID-19 / P. Li, W. Zhao, S. Kaatz // *JAMA Netw. Open.* – 2021. – № 4. – P. e2135397.

287. Libby, P. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease / P. Libby, T. Lüscher // *European Heart Journal.* – 2020. – № 41 (32). – P. 3038–3044.

288. Lionte, C. Post-COVID-19 syndrome and low-grade inflammation / C. Lionte, C. Bologna, R. Miftode [et al.] // *International Health.* – 2025. – Vol. 17 (5). – P. 720–726.

289. Lipid Metabolism Alterations in COVID-19 Patients / A. Bhargava, S. de la Puente-Secades [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* – 2022. – T. 9. – P. 876543.

290. Lipoprotein(a) and SARS-CoV-2 infections: susceptibility to infections, ischemic heart disease and thromboembolic events / S. Di Maio, C. Lamina, S. Coassin [et al.] // *J Intern Med.* – 2022. – Vol. 291. – P. 101–107.

291. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement / F. Kronenberg, S. Mora, E. S. G. Stroes [et al.] // *European Heart Journal.* – 2022. – Vol. 43, No. 39. – P. 3925–3946.

292. Lipoprotein(a), venous thromboembolism and COVID-19: a pilot study / N. S. Nurmohamed, D. Collard, L. F. Reeskamp [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2022. – Vol. 341. – P. 43–49.

293. Lipoprotein(a): an underestimated inflammatory mastermind / K. E. Dzobo, J. M. Kraaijenhof, E. S. G. Stroes [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2022. – T. 349. – P. 101–109.

294. Lippi, G. D-dimer: old dogmas, new (COVID-19) tricks / G. Lippi, F. Mullier, E. J. Favalaro // *Clin Chem Lab Med.* – 2022. – № 61 (5). – P. 841–850.

295. Liu, C. ACE2 polymorphisms associated with cardiovascular risk in Uygurs with type 2 diabetes mellitus / C. Liu, Y. Li, T. Guan // *Cardiovasc Diabetol.* – 2018. – № 17 (1). – P. 127.

296. Liu, Y. H. Post-infection cognitive impairments in a cohort of elderly patients with COVID-19 / Y. H. Liu, Y. R. Wang, Q. H. Wang // *Mol Neurodegener.* – 2021. – № 16 (01). – P. 48.

297. Long COVID and the cardiovascular system—elucidating causes and cellular mechanisms in order to develop targeted diagnostic and therapeutic strategies: a joint scientific statement of the ESC Working Groups on Cellular Biology of the Heart and Myocardial & Pericardial Diseases / M. Gyöngyösi, P. Alcaide, F. W. Asselbergs [et al.] // *Cardiovascular Research.* – 2023. – Vol. 119, № 2. – P. 336–356.

298. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review / H. Akbarialiabad, M. H. Taghrir, A. Abdollahi [et al.] // *Infection.* – 2021. – C. 1–24.

299. Long COVID-19 and microvascular disease-related angina / N. V. Camazón, A. Teis, M. J. Membrive [et al.] // *Rev Esp Cardiol.* – 2022. – Vol. 75. – P. 444–446.

300. Long COVID-19 and microvascular disease-related angina / N. Vallejo Camazón, A. Teis, M. J. Martínez Membrive // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* – 2022. – № 75 (5). – P. 444–446.

301. Longitudinal study of disease severity and external factors influencing post-COVID-19 cognitive impairment in the Indonesian population / B. Herman, M. S. Wong, P. Chantarit [et al.] // *Scientific Reports.* – 2023. – Vol. 13, No. 1. – P. 19405.

302. Long-term cardiovascular effects of COVID-19: emerging data relevant to the cardiovascular clinician / D. L. Tobler, A. J. Pruzansky, S. Naderi [et al.] // *Current Atherosclerosis Reports.* – 2022. – Vol. 24, № 7. – P. 563–570.

303. Long-term outcomes and clinical predictors of mortality following stent thrombosis: a retrospective multicenter registry / T. Ishihara, K. Okada, H. Kida [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2022. – Vol. 11 (3). – P. e023276.

304. Lopes, N. H. Impact of number of vessels disease on outcome of patients with stable coronary artery disease: 5-year follow-up of the Medical, Angio- plasty, and bypass Surgery study (MASS) / N. H. Lopes, F. S. Paulitsch, A. F. Gois // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2008. – № 33 (3). – P. 349–354.

305. Low serum level of apolipoprotein A1 is an indicator of severity in patients with coronavirus disease 2019 / Y. Yang, Z. Zhu, L. Fan [et al.] // *Preprint.* – 2020. – DOI: 10.21203/rs.3.rs-31251/v1.

306. Lukina, Y. V. The Morisky-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes / Y. V. Lukina, S. Yu Martsevich, N. P. Kutishenko // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* – 2016. – № 12 (1). – P. 63–65.

307. Lumu, W. Association of triglyceride-glucose index with vascular risk factors and clinical outcomes among COVID-19 patients: a retrospective cross-sectional study in Mengo Hospital, Kampala, Uganda / W. Lumu, R. K. Mutebi, S. Nakireka // *Pan Afr Med J.* – 2023. – № 46. – P. 113.

308. Lüscher, T. F. Endothelium-dependent contractions to acetylcholine in the aorta of the spontaneously hypertensive rat / T. F. Lüscher, P. M. Vanhoutte // *Hypertension*. – 1986 – Vol. 8, №. 4. – P. 344–348.

309. Ma, L. Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) and Cardiovascular Complications / L. Ma, K. Song, Y. Huang // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2021. – № 35 (6). – P. 1860–1865.

310. Madjid, M. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: A review / M. Madjid, P. Safavi-Naeini, S. D. Solomon // *JAMA Cardiol*. – 2020. – № 5. – P. 831–840.

311. Maestre-Muñiz, M. M. Long-Term Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 at One Year after Hospital Discharge / M. M. Maestre-Muñiz, Á. Arias, E. Mata-Vázquez // *J Clin Med*. – 2021. – № 10 (13). – P. 2945.

312. Magadum, A. Cardiovascular Manifestations of COVID-19 Infection / A. Magadum, R. Kishore // *Cells*. – 2020. – № 9 (11). – P. 2508.

313. Mahfouz, R. A. Relation of exercise intolerance to microvascular dysfunction in COVID-19 recovered patients after six months of recovery / R. A. Mahfouz, M. Amin, M. Arab // *J Cardiol Curr Res*. – 2023. – № 16 (3). – P. 80–85.

314. Maintained imbalance of triglycerides, apolipoproteins, energy metabolites and cytokines in long-term COVID-19 syndrome patients / G. Berezhnoy, R. Bissinger, A. Liu [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – T. 14. – P. 1144224.

315. Mazza, M. G. Post-COVID-19 Depressive Symptoms. – Epidemiology, Pathophysiology, and Pharmacological Treatment / M. G. Mazza, M. Palladini, S. Poletti // *CNS Drugs*. – 2022. – № 36 (7). – P. 681–702.

316. Mechanisms of endothelial activation, hypercoagulability, and thrombosis in COVID-19: links with diabetes / I. Valencia, J. Lumpuy-Castillo, G. Magalhaes [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2024. – Vol. 23. – Article 75.

317. Medication adherence in elderly during COVID-19 pandemic: what role can the emergency department play? / N. Noura, W. Bahria, D. Hamdi [et al.] // *Pan African Medical Journal*. – 2021. – Vol. 38, № 1.

318. Mental and cognitive disorders after COVID-19: Preliminary findings from a Brazilian cohort study / R. F. Damiano, M. J. G. Caruso, A. V. Sinkoc [et al.] // *General Hospital Psychiatry*. – 2022. – Vol. 75. – P. 38–45.
319. Merkler, A. E. Risk of ischemic stroke in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vs patients with influenza / A. E. Merkler, N. S. Parikh, S. Mir // *JAMA Neurol*. – 2020. – № 77 (11). – P. 1–7.
320. Merzah, M. A. A systematic review and meta-analysis on the prevalence and impact of coronary artery disease in hospitalized COVID-19 patients / M. A. Merzah, D. Sulaiman, A. A. Karim // *Heliyon*. – 2023. – № 9 (19). – P. e19493.
321. Mild COVID-19 induces early, quantifiable, persistent troponin I elevations in elderly men / R. Bürgi, N. Rösslein, O. Nolte [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med*. – 2022. – Vol. 9. – Article 105379.
322. Miners, S. Cognitive impact of COVID-19 looking beyond the short term / S. Miners, P. G. Kehoe, S. Love // *Alzheimers Res Ther*. – 2020. – № 12 (1). – P. 170.
323. Miro, O. A case-control, multicentre study of consecutive patients with COVID-19 and acute (myo)pericarditis incidence, risk factors, clinical characteristics and outcomes / O. Miro, M. Sabate, S. Jimenez // *Emerg Med J*. 2022. – № 39 (5). – P. 402–410.
324. Mitrani, R. D. COVID-19 cardiac injury implications for long-term surveillance and outcomes in survivors / R. D. Mitrani, N. Dabas, J. Goldberger // *Heart rhythm*. – 2020. – № 17 (11). – P. 1984–1990.
325. Mohammad, K. O. Cardiac Manifestations of Post-Acute COVID-19 Infection / K. O. Mohammad, A. Lin, J. B. C. Rodriguez // *Curr Cardiol Rep*. – 2022. – № 24 (12). – P. 1775–1783.
326. Monje, M. The neurobiology of long COVID / M. Monje, A. Iwasaki // *Neuron*. – 2022. – № 110 (21). – P. 3484–3496.
327. Moody, W. E. Persisting Adverse Ventricular Remodeling in COVID-19 Survivors A Longitudinal Echocardiographic Study / W. E. Moody, B. Liu, H. M. Mahmoud-Elsayed // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2021. – № 34 (5). – P. 562–566.

328. Morisky, D. E. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence / D. E. Morisky, L. W. Green, D. M. Levine // *Med Care*. 1986. – № 24. – P. 67–73.
329. Morrow, A. J. A multisystem, cardio-renal investigation of post-COVID-19 illness / A. J. Morrow, R. Sykes, A. McIntosh // *Nat Med*. – 2022. – № 28 (6). – P. 1303–1313.
330. Myocardial perfusion imaging after severe COVID-19 infection demonstrates regional ischemia rather than global blood flow reduction / G. D. Thornton, A. Shetye, D. S. Knight [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – Article 764599.
331. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188). – London: NICE, 2024. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>. – Текст : электронный.
332. Naz, A. COVID-19 and Coronary Heart Disease / A. Naz, M. Billah // *Encyclopedia*. – 2021. – № 1 (2). – P. 340–349.
333. Negreira-Caamaño, M. Cardiovascular events after COVID-19 hospitalization long-term follow-up / M. Negreira-Caamaño, J. Martínez-Del Río // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. – 2022. – № 75 (1). – P. 100–102.
334. Neurocognitive deficits in COVID-19 patients five months after discharge from hospital / U. Birberg Thornberg, A. Andersson, M. Lindh [et al.] // *Neuropsychological Rehabilitation*. – 2023. – Vol. 33, No. 10. – P. 1599–1623.
335. Neurological outcomes and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study / V. Rass, R. Beer, A. J. Schiefecker [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2021. – Vol. 28, No. 10. – P. 3348–3359.
336. Neuropsychiatric sequelae of long COVID-19: Preliminary findings from the prospective Georgia COVID-19 neurological and molecular study cohort / A. K. Chen, K. Wang, L. P. McCluskey [et al.] // *Brain, Behavior, and Immunity – Health*. – 2022. – Vol. 24. – Article No. 100491.
337. Ng, M. Y. Patients Recovered From COVID-19 Show Ongoing Subclinical Myocarditis as Revealed by Cardiac Magnetic Resonance Imaging / M. Y. Ng,

V. M. Ferreira, S. T. Leung // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2020. – № 13 (11). – P. 2476–2478.

338. Nielsen, S. L. Cognitive late sequelae of COVID-19 / S. L. Nielsen, T. Ludwigsen, S. Johnsen // *Ugeskr Laeger*. – 2022. – № 184 (15). – P. V09210730.

339. Novelli, A. Analysis of ACE2 genetic variants in 131 Italian SARS-CoV-2-positive patients / A. Novelli, M. Biancolella, P. Borgiani // *Hum Genomics*. – 2020. – № 14 (1). – P. 29.

340. Nozari, Y. In-hospital and 1-Year Outcomes of Repeated Percutaneous Coronary Intervention for In-stent Restenosis With Acute Coronary Syndrome Presentation / Y. Nozari, S. Mojtaba Ghorashi, M. Alidoust // *Crit Pathw Cardiol*. – 2022. – № 21 (2). – P. 87–92.

341. O'Mahoney, L. L. The prevalence and long-term health effects of Long COVID among hospitalised and non-hospitalised populations A systematic review and meta-analysis / L. L. O'Mahoney, A. Routen, C. Gillies // *EClinicalMedicine*. – 2023. – № 55. – P. e101762.

342. Olumuyide, E. Exploring the Heart Failure Connection in Long COVID Patients: A Narrative Review / E. Olumuyide, C. C. Agwuegbo, E. N. Ahmed // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16, No. 4. – Article e58694.

343. Ortega-Paz, L. Updated meta-analysis of randomized controlled trials on the safety and efficacy of different prophylactic anticoagulation dosing regimens in non-critically ill hospitalized patients with COVID-19 / L. Ortega-Paz, M. Galli, D. J. Angiolillo // *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. – 2022. – № 8 (3). – P. E15–E7.

344. Palmisano, A. Late iodine enhancement cardiac computed tomography for detection of myocardial scars impact of experience in the clinical practice / A. Palmisano, D. Vignale, G. Benedetti // *Radiologia Medica*. – 2020. – № 125. – P. 128–136.

345. Parasher, A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment / A. Parasher // *Postgrad Med J*. – 2021. – Vol. 97 (1147). – P. 312–320.

346. Pathophysiology of coronary microvascular dysfunction in COVID-19 / J. Yin, S. Wang, Y. Liu [et al.] // *Microcirculation*. – 2021. – Vol. 28 (7). – P. e12718.
347. Peculiarities of in-Stent Thrombosis and Restenosis in Coronary Arteries Post-COVID-19: A Systematic Review of Clinical Cases and Case Series / L. Pivina, A. Alimbekov, M. Zhalmukhanov [et al.] // *Open Access Emergency Medicine*. – 2025. – Vol. 14. – P. S470523.
348. Peng, X. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and risk of carotid atherosclerosis a cross-sectional analysis of 730 Chinese Han adults in Chongqing / X. Peng, Y. Zhou, X. Wu // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2020. – № 222 – P. 20.
349. Persistent complement dysregulation with signs of thromboinflammation in active long COVID / C. Cervia-Hasler, S. C. Brunningk, T. Hoch [et al.] // *Science*. – 2024. – Vol. 383, No. 6680. – P. eadg7942.
350. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome / H. Fogarty, L. Townsend, H. Morrin [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2021. – Vol. 19, No. 10. – P. 2546–2553.
351. Petersen, E. L. Multi-organ assessment in mainly non-hospitalized individuals after SARS-CoV-2 infection The Hamburg City Health Study COVID programme / E. L. Petersen, A. Goßling, G. Adam // *Eur Heart J*. 2022. – № 43 (11). – P. 1124–1137.
352. Petrey, A. C. Cytokine release syndrome in COVID-19 Innate immune, vascular, and platelet pathogenic factors differ in severity of disease and sex / A. C. Petrey, F. Qeadan, E. A. Middleton // *J Leukoc Biol*. – 2021. – № 109 (1). – P. 55–66.
353. Phelps, M. Cardiovascular comorbidities as predictors for severe COVID-19 infection or death / M. Phelps, D. M. Christensen, T. Gerds // *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. – 2021. – № 7 (2). – P. 172–80.
354. Plasma biomarkers associated with survival and thrombosis in hospitalized COVID-19 patients / D. Cabrera-Garcia, O. Miltiadous, L. Lam [et al.] // *Int. J. Hematol*. – 2022. – Vol. 116. – P. 937–946.

355. Platelets can associate with SARS-CoV-2 RNA and are hyperactivated in COVID-19 / Y. Zaid, F. Puhm, I. Allaeyes [et al.] // *Circ. Res.* – 2020. – Vol. 127. – P. 1404–1418.

356. Ponti, G. COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene prevalence / G. Ponti, L. Pastorino, M. Manfredini // *J Clin Lab Anal.* – 2021. – № 35 (7). – P. e23798.

357. Post-acute sequelae of COVID-19: Evidence of mood and cognitive dysfunction / S. J. Lamontagne, M. F. Winters, D. A. Pizzagalli, M. C. Olmstead // *Brain, Behavior, and Immunity – Health.* – 2021. – Vol. 17. – Article No. 100347.

358. Post-COVID shifts and disparities in hypertension-related mortality in the United States // *Annals of Epidemiology.* – 2025. – Vol. 107, Issue 17. – P. 20–23.

359. Post-COVID-19 condition in prospective inpatient and outpatient cohorts / A. Hurme, A. Viinanen, J. Teresjärvi [et al.] // *Scientific Reports.* – 2025. – Vol. 15, № 1. – P. 6925.

360. Post-COVID-19 syndrome with impairment of flow-mediated epicardial vasodilation and flow reserve / A. Verma, T. Ramayya, A. Upadhyaya [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2022. – Vol. 52, No. 12. – Article e13871.

361. Powell-Wiley, T. M. American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health Council on Cardiovascular and Stroke Nursing Council on Clinical Cardiology Council on Epidemiology and Prevention and Stroke Council. Obesity and Cardiovascular Disease A Scientific Statement from the American Heart Association / T. M. Powell-Wiley, P. Poirier, L. E. Burke // *Circulation.* – 2021. – № 143 (21). – P. e984–e1010.

362. Predictive factors and ACE-2 gene polymorphisms in susceptibility to Long COVID-19 syndrome / D. Varillas-Delgado, C. Jimenez-Antona, A. Lizcano-Alvarez [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2023. – Vol. 24, No. 23. – Article 16717.

363. Premraj, L. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome A meta-analysis / L. Premraj, N. V. Kannapadi, J. Briggs // *J Neurol Sci.* – 2022. – № 434. – P. e120162.

364. Prevalence of cardiovascular symptoms in post-acute COVID-19 syndrome: a meta-analysis / L. W. Huang, H. M. Li, B. He [et al.] // *BMC Med.* – 2025. – Vol. 23. – Article ID: 70.

365. Prevalence of ventricular arrhythmia and sudden cardiac death among hospitalized COVID-19 patients and associated mortality: a systematic review and meta-analysis / C. Tan, S. Huang, K. Mei [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* – 2022. – Vol. 8. – Article 795750.

366. Professional Committee of Laboratory Medicine of Chinese Society of Integrated Chinese and Western Medicine Expert consensus on clinical application of serum amyloid A in infectious diseases // *Chin J Lab Med.* – 2019. – № 42. – P. 186–190.

367. Prognostic implications of chronic heart failure and utility of NT-proBNP levels in heart failure patients with SARS-CoV-2 infection/ L. C. Belarte-Tornero, J. Álvarez-García, J. Martínez-Milla [et al.] // *Journal of Clinical Medicine.* – 2021. – Vol. 10, No. 2. – P. 1.

368. Prohászka, Z. Editorial Complement and COVID-19 Disease / Z. Prohászka, N. S. Merle // *Front. Immunol.* – 2022 – № 13. – P. e960809.

369. Pro-inflammatory cytokine profiles in long COVID patients vary by SARS-CoV-2 variant / R. Ganesh, S. Yadav, R. T. Hurt [et al.] // *J Prim Care Community Health.* – 2024. – Vol. 15. – Article ID 21501319241254751.

370. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response / L. Townsend, H. Fogarty, A. Dyer [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2021. – Vol. 19. – P. 1064–1070.

371. Puntmann, V. O. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / V. O. Puntmann, M. L. Carerj, I. Wieters // *JAMA Cardiol.* – 2020. – № 5 (11). – P. 1265–1273.

372. Pushkarev, V. V. Plasma Apolipoproteins A1/B and OxLDL Levels in Patients with Covid-19 As Possible Markers of the Disease / V. V. Pushkarev, L. K. Sokolova, S. A. Chervyakova // *Cytol Genet.* – 2021. – № 55 (6). – P. 519–523.

373. Quality metrics for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging: an ASNC Information Statement / F. G. Hage, A. J. Einstein, K. Ananthasubramaniam [et al.] // *Journal of Nuclear Cardiology*. – 2023. – Vol. 30, № 2. – P. 864–907.

374. Quan, M. Post-COVID cognitive dysfunction current status and research recommendations for high risk population / M. Quan, X. Wang, M. Gong // *Lancet Reg Health West Pac*. – 2023. – № 38. – P. e100836.

375. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM / M. R. Langlois, B. G. Nordestgaard, A. Langsted [et al.] // *Clin Chem Lab Med*. – 2020. – Vol. 58 (4). – P. 496–517.

376. Raafs, A. G. Cardiovascular outcome 6 months after severe coronavirus disease 2019 infection / A. G. Raafs, M. A. Ghossein, Y. Brandt // *J Hypertens*. – 2022. – № 40 (7). – P. 1278–1287.

377. Rafnsson, L. P. Endothelin-1 increases expression and activity of arginase 2 via ETB receptors and is co-expressed with arginase 2 in human atherosclerotic plaques / L. P. Rafnsson, M. Matic // *Atherosclerosis*. – 2020. – Vol. 292. – P. 215–223.

378. Ragab, D. The COVID-19 Cytokine Storm What We Know So Far / D. Ragab, H. Salah Eldin, M. Taeimah // *Front Immunol*. – 2020. – № 11. – P. 1446.

379. Rajpal, S. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection published correction appears in JAMA / S. Rajpal, M. S. Tong, J. Borchers // *Cardiol*. – 2021. – № 6 (1). – P. 123.

380. Ramadan, M. S. Hospital Cardiovascular Infection Study Group. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery a systematic review / M. S. Ramadan, L. Bertolino, R. Zampino // *Clin Microbiol Infect*. – 2021. – № 27 (9). – P. 1250–1261.

381. Ramadhan, M. Association between medication adherence and quality of life among patients with coronary artery disease during pandemic COVID-19 at private hospital type A Bandung-Indonesia // M. Ramadhan, E. Kusmiran, I. Istianah, D. Pangestika // *Journal Online Keperawatan Indonesia*. – 2022. – Vol. 5 (1). – P. 10–17.

382. Raman, B. Long COVID post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus / B. Raman, D. A. Bluemke, T. F. Lüscher // *Eur Heart J.* – 2022. – № 43 (11). – P. 1157–1172.

383. Rates and Factors Associated with Documentation of Diagnostic Codes for Long COVID in the National Veterans Affairs Health Care System / G. N. Ioannou, A. Baraff, A. Fox [et al.] // *JAMA Network Open.* – 2022. – Vol. 5, No. 7. – Article e2224359.

384. Rezel-Potts, E. Cardiometabolic outcomes up to 12 months after COVID-19 infection. A matched cohort study in the UK / E. Rezel-Potts, A. Douiri, X. Sun // *PLoS Med.* – 2022. – № 19 (7). – P. e1004052.

385. Rhodes, J. Chapter 16 – Exercise Testing. Nadas' pediatric cardiology (2nd ed.) / J. Rhodes // Philadelphia W.B. Saunders. – 2006. – P. 275–287.

386. Ridker, P. M. Comparison of interleukin-6, C-reactive protein, and low-density lipoprotein cholesterol as biomarkers of residual risk in contemporary practice Secondary analyses from the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial / P. M. Ridker, J. G. MacFadyen, R. J. Glynn // *Eur. Heart J.* – 2020. – № 41. – P. 2952–2961.

387. Risk factors associated with post-COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis / V. Tsampasian, H. Elghazaly, R. Chattopadhyay [et al.] // *JAMA internal medicine.* – 2023. – T. 183, № 6. – P. 566–580.

388. Ródenas-Alesina, E. Echocardiographic assessment of COVID19 sequelae in survivors with elevated cardiac biomarkers / E. Ródenas-Alesina, J. Rodríguez-Palomares, M. Bach-Oller // *Int J Cardiol.* – 2022. – № 360. – P. 104–110.

389. Rodriguez-Leor, O. In-hospital outcomes of COVID-19 ST-elevation myocardial infarction patients / O. Rodriguez-Leor, A. B. Cid Alvarez, A. Pérez de Prado // *EuroIntervention.* – 2021. – № 16 (17). – P. 1426–1433.

390. Rodriguez-Leor, O. ST-segment elevation myocardial infarction care during COVID-19 losing sight of the forest for the trees / O. Rodriguez-Leor, B. Cid Alvarez // *JACC Case Rep.* – 2020. – № 2. – P. 1625–1627.

391. Rogers, J. P. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic / J. P. Rogers // *The Lancet Psychiatry*. – 2020. – T. 7, № 7. – P. 611–627.
392. Role of Genetic Thrombophilia Markers in Thrombosis Events in Elderly Patients with COVID-19 / I. Fevrалева, D. Mamchich, D. Vinogradov [et al.] // *Genes (Basel)*. – 2023. – T. 14, № 3. – P. 644.
393. Rye, K. A. Apolipoprotein A-I interactions with insulin secretion and production / K. A. Rye, P. J. Barter, B. J. Cochran // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2016. – Vol. 27. – № 1. – P. 8–13.
394. Saeed, S. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications focused clinical review / S. Saeed, M. Tadic, T. H. Larsen // *J Hypertens*. 2021. – № 39 (7). – P. 1282–1292.
395. Sağlık, S. Evaluation of the Atherogenic Effect of Covid-19 Pneumonia on Coronary and Carotid Arteries in Patients who Recovered from the Disease / S. Sağlık, N. Nas // *Curr Med Imaging*. – 2024. – Vol. 20. – P. e15734056257710.
396. Salah, H. M. Takotsubo cardiomyopathy and COVID-19 infection / H. M. Salah, J. L. Mehta // *European heart journal. Cardiovascular Imaging*. – 2020. – № 21 (11). – P. 1299–1300.
397. Sánchez-Marteles, M. Early measurement of blood sST2 is a good predictor of death and poor outcomes in patients admitted for COVID-19 infection / M. Sánchez-Marteles, J. Rubio-Gracia, N. Peña-Fresneda [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, No. 16. – P. 3534.
398. Sandoval, Y. Cardiac Troponin for the Diagnosis and Risk-Stratification of Myocardial Injury in COVID-19. – JACC Review Topic of the Week / Y. Sandoval, J. L. Januzzi, A. S. Jaffe // *J Am Coll Cardiol*. – 2020. – № 76. – P. 1244–1258.
399. SARS-CoV-2 Infection Association with Atherosclerotic Plaque Progression at Coronary CT Angiography and Adverse Cardiovascular Events / N. Dai, X. Tang, Y. Hu [et al.] // *Radiology*. – 2025. – Vol. 314 (2). – P. e240876.

400. Scoccia, A. Impact of clinical and subclinical coronary artery disease as assessed by coronary artery calcium in COVID-19 / A. Scoccia, G. Gallone, A. Cereda // *Atherosclerosis*. – 2021. – № 328. – P. 136–143.

401. SCORE2 Working Group, ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – P. 2439–2454.

402. SCORE2-OP Working Group, ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – P. 2455–2467.

403. Sechi, L. A. Short-term cardiac outcome in survivors of COVID-19 a systematic study after hospital discharge / L. A. Sechi, G. Colussi, L. Bulfone // *Clin Res Cardiol*. – 2021. – № 110 (7). – P. 1063–1072.

404. Seitz, A. Endothelial dysfunction in COVID-19 a potential predictor of long-COVID? / A. Seitz, P. Ong // *International Journal of Cardiology*. – 2022. – № 349. – P. 155–156.

405. Sekendiz, Z. Assessment and characterization of COVID-19 related cognitive decline results from a natural experiment. medRxiv [Preprint]. // Z. Sekendiz, S. A. P. Clouston, O. Morozova // *Update in Am J Med Open*. – 2024. – № 12. – P. e100076.

406. Seo, J. W. Coronavirus Disease 2019-Associated Coagulopathy / J. W. Seo, D. Y. Kim, N. Yun // *Microorganisms*. – 2022. – № 10 (8). – P. e1556.

407. Serum-soluble sST2 as a novel biomarker reflecting inflammatory status and illness severity in patients with COVID-19 / Z. Zeng, X. Y. Hong, Y. Li [et al.] // *Biomarkers in Medicine*. – 2020. – Vol. 14, No. 17. – P. 1619–1629.

408. Sever, P. The renin-angiotensin system and SARS-CoV-2 infection: a role for the ACE2 receptor? / P. Sever, S. L. Johnston // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. – 2020. – Vol. 21 (2). – P. 1470320320926911.

409. Shafeghat, M. How Stable Ischemic Heart Disease Leads to Acute Coronary Syndrome in COVID-19? / M. Shafeghat, A. Aminorroaya, N. Rezaei // *Acta bio-medica Atenei Parmensis*. – 2021. – № 92. – P. e2021512.

410. Shams, P. Myocardial Perfusion Scan / Shams P., Alzahrani T // *StatPearls* [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025 – Обновлено: 18.11.2024 Nov 18. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539772/>. – Текст : электронный.

411. Shi, S. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019 / S. Shi, M. Qin, Y. Cai // *European heart journal*. – 2020. – № 41 (22). – P. 2070–2079.

412. Sim, B. Assessing the impact of the COVID-19 pandemic on hypertension and diabetes care in South Korea: an interrupted time series analysis / B. Sim, S. Kim, E. W. Nam // *BMC Public Health*. – 2023. – Vol. 23. – Article No. 1538.

413. Sims, J. T. Characterization of the cytokine storm reflects hyperinflammatory endothelial dysfunction in COVID-19 / J. T. Sims, V. Krishnan, C. Y. Chang // *J Allergy Clin Immunol*. – 2021. – № 147 (1). – P. 107–111.

414. Singh, J. Cardiac impairments in postacute COVID-19 with sustained symptoms a review of the literature and proof of concept / J. Singh, L. Bhagaloo, E. Sy // *Physiol Rep*. – 2022. – Vol. 10 (16). – P. e15430.

415. Skorupski, W. J. Coronary Stent Thrombosis in COVID-19 Patients A Systematic Review of Cases Reported Worldwide / W. J. Skorupski, M. Grygier, M. Lesiak // *Viruses*. – 2022. – № 14 (2). – P. 260.

416. Smilowitz, N. R. Myocardial Injury in Adults Hospitalized with COVID-19 / N. R. Smilowitz, N. Jethani, J. Chen // *Circulation*. – 2020. – № 142. – P. 2393–2395.

417. Sniderman, A. D. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease a narrative review / A. D. Sniderman, G. Thanassoulis, T. Glavinovic // *JAMA Cardiol*. – 2019. – Vol. 4, №. 12. – P. 1287–1295.

418. Song, Y. High Inflammatory Burden A Potential Cause of Myocardial Injury in Critically Ill Patients With COVID-19 / Y. Song, P. Gao, T. Ran // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2020. – № 7. – P. 128.

419. Soysal, P. The Effects of COVID-19 lockdown on neuropsychiatric symptoms in patients with dementia or mild cognitive impairment A systematic review and meta-analysis / P. Soysal // *Psychogeriatrics*. – 2022. – T. 22. – №. 3. – P. 402–412.

420. sST2 is a key outcome biomarker in COVID-19 – insights from the DisCoVeRy trial / D. M. Smadja, C. R. Massonnaud, A. Philippe [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* – 2025. – Vol. 15 – P. 14348.

421. SST2 levels and neurodegenerative diseases: is there a link? / H. Arora, R. Gupta, T. Nandhakumar [et al.] // *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. – 2024. – Vol. 86. – P. 2812–2817.

422. Ståhlberg, M. Post-COVID-19 Tachycardia Syndrome A Distinct Phenotype of Post-Acute COVID-19 Syndrome / M. Ståhlberg, U. Reistam, A. Fedorowski // *Am J Med*. 2021. – № 134 (12). – P. 1451–1456.

423. Statin use during the pandemic: prescribing, dispensing, adherence, persistence, and correlation with COVID-19 statistics in real-life conditions across Poland / P. Kardas, A. Kwiatek, P. Włodarczyk [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2024. – Vol. 15. – Article No. 1350717.

424. Sudre, C. H. Attributes and predictors of long COVID / C. H. Sudre, B. Murray, T. Varsavsky // *Nature medicine*. – 2021. – № 27 (4). – P. 626–631.

425. Swets, J. A. Measuring the accuracy of diagnostic systems / J. A. Swets // *Science*. – 1988. – Vol. 240. – P. 1285–1293.

426. SYNTAX score II / P. Tajik, K. Oude Rengerink, B. W. Mol, P. M. Bossuyt // *The Lancet*. – 2013. – Vol. 381, № 9881. – P. 1899.

427. Systemic inflammation and COVID-19 mortality in patients with major noncommunicable diseases: chronic coronary syndromes, diabetes and obesity/ A. L. Buicu, S. Cernea, I. Benedek [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – T. 10. – №. 8. – C. 1545.

428. Szekely, Y. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19 A Systematic Echocardiographic Study / Y. Szekely, Y. Lichter, P. Taieb // *Circulation*. – 2020. – № 142 (4). – P. 342–353.

429. Tadic, M. Diabetes and cardiovascular and renal outcomes after COVID-19: emerging evidence / M. Tadic, C. Cuspidi, G. Grassi // *Life*. – 2025. – Vol. 15, No. 5. – Article ID 726.

430. Tang, S. W. Long COVID, neuropsychiatric disorders, psychotropics, present and future / S. W. Tang, B. E. Leonard, D. M. Helmeste // *Acta neuropsychiatrica*. – 2022. – T. 34. – №. 3. – P. 109–126.

431. Taquet, M. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19 a retrospective cohort study using electronic health records / M. Taquet, J. R. Geddes, M. Husain // *The Lancet Psychiatry*. – 2021. – № 8 (5). – P. 416–427.

432. The association of PON1 and NOS3 genetic variants with the severity of COVID-19 / M. A. Eid, A. A. Aleksandrova, M. A. Shkurat, T. P. Shkurat // *Gene Reports*. – 2023. – Vol. 33. – P. 101814.

433. The effect of ACE I/D polymorphisms alone and with concomitant risk factors on coronary artery disease / A. Amara, M. Mrad, A. Sayeh [et al.] // *Clin Appl Thromb Hemost*. – 2018. – Vol. 24 (1). – P. 157–163.

434. The GNB3 c.825C/T polymorphism and protection against COVID-19 fatality / S. Möhlendick, K. Schönfelder, D. Zacher [et al.] // *Frontiers in Genetics*. – 2022. – Vol. 13. – Article ID 932043.

435. The impact of ACE2 genetic polymorphisms (rs2106809 and rs2074192) on gender susceptibility to COVID-19 infection and recovery: A systematic review / A. A. Suleiman, T. A. Rafea, A. M. Alrawi, M. F. Dawood // *Baghdad J Biochem Appl Biol Sci*. – 2021. – Vol. 2 (3). – P. 167–180.

436. The Impact of Hypertension, Coronary Heart Diseases and Diabetes on COVID-19 Illness / R. I. Dip, M. S. Islam, M. K. Khan // *Mymensingh Med J*. – 2023. – № 32 (3). – P. 893–902.

437. The long COVID inflammation – sustained cytokine levels and correlation with clinical symptoms / C. Schultheiß, E. Willscher, L. Paschold [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 848886.

438. The Long-Term Residual Effects of COVID-Associated Coagulopathy / M. Ranucci, E. Baryshnikova, M. Anguissola [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – T. 24, № 6. – № 5514.

439. Thrombophilia and immune-related genetic markers associated with long COVID / R. da Silva, K. M. L. de Sarges, M. H. D. Cantanhede [et al.] // *Viruses*. – 2023. – Vol. 15, No. 4. – Article 885.

440. Triglyceride-glucose index as a predictive marker in cardiovascular diseases clinical utility and methodological considerations / L. C. Tao, J. N. Xu, T. T. Wang [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2022. – № 21 (1). – P. 68.

441. Turner, S. Long COVID pathophysiological factors and abnormalities of coagulation / S. Turner, M. A. Khan, D. Putrino // *Trends Endocrinol Metab*. – 2023. – № 34 (6). – P. 321–344.

442. Utility of cardiac bioenzymes in predicting cardiovascular outcomes in SARS-CoV-2 / A. Muthyala, S. Sasidharan, K. J. John [et al.] // *World Journal of Virology*. – 2022. – Vol. 11, No. 5. – P. 375–390.

443. Validity of a risk-prediction tool for hospital mortality: The Global Registry of Acute Coronary Events / K. S. Pieper, J. M. Gore, G. Fitz Gerald [et al.] // *American Heart Journal*. – 2009. – Vol. 157, № 6. – P. 1097–1105.

444. Vollbracht, C. Oxidative stress and hyper-inflammation as major drivers of severe COVID-19 and Long-COVID: implications for high-dose intravenous vitamin C / C. Vollbracht, K. Kraft // *Front. Pharmacol*. – 2022. – Vol. 13. – Article 899198.

445. Vontetsianos, A. Exercise Intolerance Is Associated with Cardiovascular Dysfunction in Long COVID-19 Syndrome / A. Vontetsianos, N. Chynkiamis, M. I. Gounaridi // *J Clin Med*. – 2024. – № 13 (14). – P. 4144.

446. Wang, D. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu // *JAMA*. – 2020. – № 323 (11). – P. 1061–1069.

447. Wang, W. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population a retrospective cohort study from the TriNetX US

collaborative networks / W. Wang, C. Y. Wang, S. I. Wang // *E Clinical Medicine*. – 2022. – P. e53101619.

448. Wang, W. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks / W. Wang, C. Y. Wang // *Clinical Medicine*. – 2022. – № 53. – P. e101619.

449. Warzywoda, J. Lipoprotein(a) levels may temporarily increase during COVID-19: a pilot study / J. Warzywoda, A. Pawlos, E. Woźniak // *Polish Archives of Internal Medicine*. – 2024. – P. 16707.

450. Willi, S. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years A systematic review / S. Willi, R. Lüthold, A. Hunt // *Travel Med Infect Dis*. – 2021. – Vol. 40. – P. e101995.

451. Wool, G. D. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation / G. D. Wool, J. L. Miller // *Pathobiology*. – 2021. – № 88 (1). – P. 15–27.

452. World Health Organization. Cardiovascular diseases. – URL: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1. – Текст : электронный.

453. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision (ICD-10). Code U09.9 – Post COVID-19 condition, unspecified. – URL: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#U09.9>. – Текст : электронный.

454. World Health Organization. Post COVID-19 condition (long COVID). – Geneva: WHO, 2025. – URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-covid-19-condition-\(long-covid\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-covid-19-condition-(long-covid)). – Текст : электронный.

455. World Health Organization. Tobacco fact sheet. – 2023. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. – Текст : электронный.

456. Wu, G. Genetic polymorphism of ITGA2 C807T can increase the risk of ischemic stroke / G. Wu, Y. Xi, L. Yao // *Int J Neurosci*. – 2014. – № 124 (11). – P. 841–851.

457. Wu, X. Cardiac involvement in recovered patients from COVID-19 a preliminary 6-month follow-up study / X. Wu, K. Q. Deng, C. Li // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – Vol. 8. – P. e654405.

458. Wu, Z. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J. M. McGoogan // *JAMA.* – 2020. – № 323 (13). – P. 1239–1242.

459. Wungu, C. D. K. Meta-analysis of cardiac markers for predictive factors on severity and mortality of COVID-19 / C. D. K. Wungu, S. Khaerunnisa, E. A. Putri // *Int J Infect Dis.* – 2021. – № 105. – P. 551–559.

460. Xie, Y. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 / Y. Xie, E. Xu, B. Bowe // *Nat Med.* – 2022. – № 28 (3). – P. 583–590.

461. Xie, Y. Management of Chronic Coronary Syndrome: 2024 Update / Y. Xie, J. Jiang, J. Wang // *JACC: Asia.* – 2025. – T. 5, № 2. – C. 327–331.

462. Xu, E. / Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study / E. Xu, Y. Xie, Z. Al-Aly // *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* – 2023. – Vol. 11. – No. 2. – P. 120–128.

463. Yaluri, N. Cardiac Biomarkers and Their Role in Identifying Increased Risk of Cardiovascular Complications in COVID-19 Patients / N. Yaluri, A. Stančáková Yaluri, P. Žeňuch // *Diagnostics.* – 2023. – № 13. – P. 2508.

464. Yamamoto, N. Does Genetic Predisposition Contribute to the Exacerbation of COVID-19 Symptoms in Individuals with Comorbidities and Explain the Huge Mortality Disparity between the East and the West? / N. Yamamoto, R. Yamamoto, Y. Ariumi // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – № 22. – P. e5000.

465. Yapici-Eser, H. Neuropsychiatric symptoms of COVID-19 explained by SARS-CoV-2 proteins' mimicry of human protein interactions / H. Yapici-Eser, Y. E. Koroglu, O. Oztop-Cakmak // *Front Hum Neurosci.* – 2021. – № 15. – P. e656313.

466. Yek, J. L. J. Perioperative considerations for COVID-19 patients lessons learned from the pandemic -a case series / J. L. J. Yek, S. C. A. Kiew, J. C. Ngu //

Korean J Anesthesiol. – 2020. – № 73 (6). – P. 557–561.

467. Yong, S. J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome putative pathophysiology, risk factors, and treatments / S. J. Yong // Infectious Diseases. – 2021. – № 53 (10). – P. 737–754.

468. Yoshimura, M. Genetic risk factors for coronary artery spasm significance of endothelial nitric oxide synthase gene T-786/C and missense Glu298Asp variants / M. Yoshimura, H. Yasue, M. Nakayama // J Investig Med. – 2000. – № 48 (5). – P. 367–374.

469. Yuan, D. Prognostic value of fibrinogen in patients with coronary artery disease and prediabetes or diabetes following percutaneous coronary intervention 5-year findings from a large cohort study / D. Yuan, P. Jiang, P. Zhu // Cardiovasc. Diabetol. – 2021. – № 20. – P. 143.

470. Zeberg, H. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is associated with protection against HIV / H. Zeberg // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2022. – Vol. 119, № 9. – P. e211645119.

471. Zhang, L. D-dimer levels on admission to predict inhospital mortality in patients with Covid-19 / L. Zhang // J Thromb Haemost. – 2020. – № 18 (6). – P. 1324–1329.

472. Zhang, L. Experiences and lesson strategies for cardiology from the COVID-19 outbreak in Wuhan, China, by 'on the scene' cardiologists / L. Zhang, Y. Fan, Z. Lu // Eur Heart J. – 2020. – № 41. – P. 1788–1790.

473. Zhang, T. Cardiovascular outcomes in long COVID-19 a systematic review and meta-analysis / T. Zhang, Z. Li, Q. Mei // Frontiersin Cardiovascular Medicine. – 2025. – № 12. – P. e1450470.

474. Zhao, X. Factors influencing cardiovascular system-related post-COVID-19 sequelae A single-center cohort study / X. Zhao, D. Wang, Y. Chen // Open medicine (Warsaw, Poland). – 2024. – № 19 (1). – P. e20240950.

475. Zhou, M. Cardiovascular sequelae in uncomplicated COVID-19 survivors / M. Zhou, C. K. Wong, Y. M. Lau // PLoS One. – 2021 – № 16. – P. e0246732.

476. Zinellu, A. Serum Complement C3 and C4 and COVID-19 Severity and Mortality A Systematic Review and Meta-Analysis with Meta-Regression / A. Zinellu, A. Mangoni // *Frontiers in Immunology. Journal Report.* – 2021. – № 12. – P. e696085.

477. Zuin, M. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection Systematic review and meta-analysis / M. Zuin, G. Rigatelli, G. Zuliani // *J Infect.* – 2020. – № 81 (1). – P. 84–86.