

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

На правах рукописи

Козик Валентина Александровна

**СОЧЕТАНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО И ПОСТКОВИДНОГО
СИНДРОМОВ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗ**

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, доцент
Шпагин Илья Семенович

Новосибирск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА	19
1.1 Клиника, диагностика, профилактика острого коронарного синдрома в постковидном периоде	19
1.2 Иммунобиологические, клеточномолекулярные, генетические маркеры прогноза острого коронарного синдрома в постковидном периоде	49
ГЛАВА 2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	64
2.1 Дизайн исследования и клиническая характеристика больных	64
2.2 Молекулярно-генетическая и лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование	74
2.3 Методика оценки психического здоровья пациентов	79
2.4 Статистическая обработка данных	79
ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В СОЧЕТАНИИ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ	85
3.1 Клиническая характеристика острого коронарного синдрома у пациентов в сочетании с постковидным синдромом	85
3.2 Функциональная характеристика острого коронарного синдрома у пациентов в сочетании с постковидным синдромом	103
3.3 Межсистемный анализ, прогноз, дополнительная диагностика риска неблагоприятного исхода у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом	113
ГЛАВА 4 КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНАЯ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В СОЧЕТАНИИ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ	123

4.1 Клеточно-молекулярная характеристика острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом.	123
4.2 Генетическая характеристика острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом.	127
ГЛАВА 5 МЕЖСИСТЕМНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ И ПРОГНОЗ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ.	138
5.1 Математическая модель прогнозирования наступления риска неблагоприятного исхода острого коронарного синдрома с подъемом и без подъема сегмента ST в постковидный период.	138
5.1.1 Результаты однофакторного регрессионного анализа.	143
5.1.2 Кластерный анализ.	148
5.1.3 Логистический регрессионный анализ.	151
5.1.4 Однофакторный регрессионный анализ по кластерам.	153
ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.	161
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	175
ВЫВОДЫ.	181
ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ.	183
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	184
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	186
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	189
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	219
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Карта обследования больных.	224
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)	228
ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное) Индекс выраженности бессонницы (ISI) . .	231
ПРИЛОЖЕНИЕ Г (справочное) Субъективная шкала оценки астении (MFI-20)	233

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В конце 2019–начале 2020 года мир охватила пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Для диагностики, лечения и профилактики COVID-19 применялись беспрецедентные меры [9, 22, 39]. Самый высокий уровень летальности от COVID-19 не только во всем мире, но и в России, наблюдался среди пациентов категории сердечно-сосудистого риска [5, 39]. Среди основных механизмов патогенеза развития сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 рассматриваются поражение эндотелия мелких сосудов, активация гиперкоагуляции и образование микротромбов, тромбоэмбологических осложнений. Предполагается, что эти механизмы могут иметь значение и в развитии острого коронарного синдрома (ОКС) у больных, перенесших COVID-19 [20, 31]. С другой стороны, эндофенотип ОКС в сочетании с постковидным синдромом (ПКС) до сих пор недостаточно исследован, не определен прогноз осложнений и смертельных исходов.

Доказано, что новая коронавирусная инфекция поражает как сосуды сердца, так и сердечную мышцу, активируя гиперкоагуляцию и образуя микротромбозы, вызывая тем самым в госпитальном и постгоспитальном периодах острый коронарный синдром, ишемию сердечной мышцы, миокардиальную дисфункцию, инфаркт миокарда с и без подъема сегмента ST в том числе [20, 30]. Таким образом, встает вопрос о формировании нового фенотипа заболевания и необходимости изучения особенностей воспаления у пациентов с острым коронарным синдромом в постковидный период, влияния различных схем лечения и профилактики на исходы, которые могут быть применены для диагностики, прогнозирования осложнений, оценки эффективности и безопасности лекарственной терапии у российских пациентов с острым коронарным синдромом в постковидном периоде [233].

В формировании болезней системы кровообращения (БСК) огромную роль играет острый коронарный синдром как с подъемом сегмента ST кардиограммы,

так и без подъема сегмента ST кардиограммы, высокий уровень распространенности которого характерен для всех федеральных округов Российской Федерации [30]. Это связано, в первую очередь, с достаточно низкой диспансерной явкой пациентов, нежеланием регулярно посещать врачей-терапевтов и врачей кардиологов, нерегулярным приемом лекарственных препаратов, а также наличием хронических заболеваний [20].

Известно, что острый коронарный синдром при наличии других заболеваний имеет прогредиентное течение, в особенности в сочетании с постковидным синдромом, артериальной гипертензией, с хронической тромбоэмболией легочных артерий мелких и средних ветвей: увеличивается риск летального исхода, риск осложнений, реперфузионного синдрома во время проведения операции чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА), происходит увеличение числа и продолжительности госпитализаций [20]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выделила в отдельную нозологию постковидный синдром, согласно которой он представляет признаки и симптомы, развившиеся во время или после перенесенной новой коронавирусной инфекции и продолжающиеся через 12 недель, которые не могут быть объяснены никакой другой причиной [25, 207].

При наличии постковидного синдрома у пациента отмечается кумулятивное его влияние на смертность при ОКС. Перенесенная новая коронавирусная инфекция (НКИ) еще больше увеличивает риск как заболеваемости, так и смертности от БСК [16, 20, 65, 185]. Вместе с тем, рекомендации Российского кардиологического общества (РКО) и Министерства здравоохранения Российской Федерации подтверждают влияние постковидного синдрома на качество жизни, тяжесть, течение и исход острого коронарного синдрома [20, 25].

Наличие взаимоотягивающих двух заболеваний – ОКС и ПКС, – является предметом активных дискуссий и нового предмета изучения в вопросах фенотипирования [3, 16, 17]. При ОКС главная цель фенотипирования – уточнение и определение персонифицированной стратегии лечения пациента, улучшение исходов его лечения [3, 9, 16, 17, 38, 42, 94].

Основой для формирования фенотипа является различность биохимических процессов в заболевании, молекулярно-генетических аспектов – эндотипов. Сочетание двух патологий – ОКС и ПКС, – у пациента изменяет молекулярно-клеточные и биохимические процессы в организме, составляющие основу ОКС, что может влиять на тяжесть течения заболевания и его исходы, выбор стратегии лечения, а при наличии коморбидности у пациента формируется уникальный эндотип и фенотип ОКС.

У пациентов с ОКС и перенесенной новой коронавирусной инфекцией в анамнезе есть общие механизмы и схемы проявления заболевания – эндотелиальная дисфункция (тромбоваскулит, эндотелиопатии), гипоксическое поражение органов и систем, иммунологическая активность [19, 123, 124].

В связи с особенностями каждого конкретного генотипа формируются особенные реакции систем и органов организма. В эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции стало известно о нескольких генах-кандидатах, способствующих риску развития острого коронарного синдрома в постковидный период. Это гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, маркеры эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции [5, 11, 39]. Уже подтвердили свою связь с тяжестью развития ОКС и ПКС такие гены, как ACE, ACE 2 [31].

Наследственная предрасположенность также является важным фактором риска развития жизнеугрожающих состояний, связанных с коронарной недостаточностью [106, 111].

Фенотип и эндотип ОКС в сочетании с ПКС являются уникальным субстратом для изучения, определения прогноза заболевания, назначения определенных лекарственных препаратов и ответа на медикаментозную терапию. Но вместе с этим остается открытым вопрос прогнозирования риска неблагоприятных событий, определения тяжести течения заболевания.

При постковидном синдроме определены маркеры сосудистых нарушений, эндотелиальной дисфункции. Вместе с тем противоречивы данные о роли артериальной гипертензии в развитии постковидных осложнений, особенностях острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом [7, 233,

235]. Нет четко выделенной прогностической шкалы оценки риска у таких пациентов. В то же время риск развития неблагоприятных осложнений сохраняется в течение первых месяцев, первого года и после него. В связи с этим необходимо разработать универсальную шкалу риска неблагоприятного прогноза и исходов острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом с использованием молекулярно-генетических, клинических, лабораторных и инструментальных показателей, измеренных у российских пациентов.

Степень разработки темы исследования

Острый коронарный и постковидный синдромы характеризуются универсальностью патогенетических механизмов воспаления, гемостаза, эндотелиальной дисфункции. Основные работы по данной проблеме отмечены у ряда отечественных и зарубежных ученых: Барбараши О. Л., Бойцова С. А., Дуплякова Д. В., Шляхто Е. В., Ложкиной Н. Г., Космачевой Е. Д., Драпкиной О. М., Рябова В., Шпагина И. С., Nohria R., Frantz S., Byrne R. A., Rossello X., Coughlan J. J., Barbato E., Chieffo A., Claeys M. J., Dan G A., Dweck M. R., Galbraith M., Gilard M., Hinterbuchner L., Jankowska E. A., Jüni P., Kimura T, Kunadian V., Leosdottir M., Lorusso R., Pedretti R. F. E., Rigopoulos A. G., Rubini Gimenez. M, Thiele. H, Vranckx. P, Wassmann. S, Wenger N. K., Ibanez B. Вместе с тем не исследованы особенности поражения коронарных сосудов, полиморфизм генов – ассоциированных с ОКС и ПКС, не определены течение коморбидных форм, прогноз развития фатальных и нефатальных осложнений в динамике 6 месяцев наблюдений.

Особое внимание уделяется изучению психоэмоционального состояния пациентов ОКС с ПКС, что нашло отражение в работах Гафарова В. В., Васильева А. В., Чазова И. Е., Блинова Н. В., Жернакова Ю. В., Кисляк О. А., Невзорова В. А., Савенков М. П., Ощепкова Е. В., Остроумова О. Д., Scholkmann F., May C. A., Lechner-Scott J., Levy M., Hawkes C., Yeh A., Giovannoni G., Tanni S. E., Tonon C. R., Gatto M., Mota G. A. F., Okoshi M. P. Но вместе с тем требуется более детальное изучение этой проблемы на другой

выборке пациентов с острыми коронарными событиями.

Активно изучаются генетические маркеры и маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с БСК. В работах Максимова В. Н., Воеводы М. И., Xu H., Wu Y., Wu J., Wang Y., Затейщикова Д., Чумаковой Г. А. показано их влияние на тяжесть сердечно-сосудистых событий. Однако сочетание ОКС и ПКС недостаточно изучено, имеет неоднозначные результаты исследований, неоднозначную патогенетическую связь. Актуальность и недостаточная разработанность данной проблемы является основой планирования диссертационного исследования.

Гипотеза исследования

Сочетание острого коронарного и постковидного синдромов формирует особый эндофентип, который имеет ряд клинических, диагностических, клеточно-молекулярных, генетических особенностей, а выделение факторов риска неблагоприятного течения ОКС в сочетании с ПКС позволит оптимизировать диагностику и прогноз.

Цель исследования

Изучить клинико-функциональные, структурные, клеточно-молекулярные факторы, и на этой основе определить феногенотипические особенности, оптимизировать диагностику и прогноз острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-функциональные и биохимические особенности острого коронарного синдрома у пациентов с постковидным синдромом.
2. Оценить молекулярные маркеры: с-реактивный белок (СРБ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), антитела к эндотелию, растворимую fms-подобную тирозинкиназу-1 у пациентов с острым коронарным синдромом и постковидным синдромом.

3. Определить варианты нуклеотидной последовательности (генетические маркеры) и их влияние на исходы (ACE2 rs2285666; ACE rs1799752; TMPRSS2 rs12329760) острого коронарного синдрома.

4. Изучить межсистемные взаимодействия клиники, диагностики, клеточно-молекулярных маркеров неблагоприятного исхода острого коронарного синдрома у пациентов в сочетании с постковидным синдромом.

5. Разработать математическую модель и дополнительные критерии диагностики наступления неблагоприятного прогноза острого коронарного синдрома.

Научная новизна

Впервые показано, что сочетание острого коронарного и постковидного синдромов характеризуется малосимптомным острым периодом, высокой частотой жизнеугрожающих нарушений ритма и реперфузионного синдрома в условиях ЧТКА, преобладанием многососудистого поражения коронарных артерий (КА), большей частотой поражения правой коронарной артерии (ПКА).

Установлено, что наиболее значимыми параметрами клинической характеристики пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом являются повышение артериального давления выше 140 \ 90 мм рт. ст., тахикардия, кардиалгия, одышка, слабость (астенический синдром), бессоница.

Фенотип острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом в сравнении с ОКС без НКИ характеризуется такими эхокардиографическими показателями, как увеличение объема регургитации на митральном клапане, больший диаметр легочной артерии, увеличенное давление в легочной артерии. Показано, что фенотип острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом характеризуется такими эхокардиографическими кардиальными осложнениями, как более частые гипокинезы и акинезы, аневризмы левого желудочка, тромбозы верхушки левого желудочка.

Изучена роль растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом. Изучена роль эндотелиального фактора (антиэндотелиальных антител) у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом. Выявлено, что повышенный уровень эндотелиального фактора у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом позволяет говорить об их роли в развитии более тяжелого течения ОКС у пациентов и их связи с прогнозом. Выявлено, что уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 выше 91 пг\мл у больных ОКС в сочетании с постковидным синдромом ассоциирован с развитием более тяжелого течения ОКС и их связи с прогнозом.

Проведено изучение различных вариантов нуклеотидной последовательности rs2285666 гена ACE2, rs1799752 гена ACE, rs12329760 гена TMPRSS2, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ОКС и ПКС в рамках проспективного исследования случаев острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом. Определена протективная роль генотипа AA генетического маркера rs2285666 гена ACE2 у лиц мужского пола в контексте развития ОКС на фоне ПКС. Носительство генотипа GA генетического маркера rs2285666 гена ACE2 не ассоциировано с повышенным риском развития острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом у женщин. Выявлен вариант нуклеотидной последовательности rs1799752 генотипа ID гена ACE, ассоциированный с развитием острого коронарного синдрома у пациентов в сочетании с постковидным синдромом. При разделении по гендерному признаку имеется накопление варианта нуклеотидной последовательности rs1799752 гомозиготного генотипа DD гена ACE, что уменьшает риск развития ОКС в сочетании с постковидным синдромом. Вариант нуклеотидной последовательности rs12329760 гена TMPRSS2 не ассоциирован с развитием острого коронарного синдрома у пациентов в сочетании с постковидным синдромом.

Разработана многофакторная регрессионная модель, включающая наличие у

пациентов хронической сердечной недостаточности, ОКС с перенесенным НКИ, растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1, зоны гипокинеза по эхокардиографии, носительство генотипа ТТ/АА генетического маркера rs2285666 гена ACE2, предсказывающая наличие неблагоприятного исхода ОКС.

Определены кластеры, включающие в себя традиционные и молекулярно-генетические факторы риска, а также растворимую fms-подобную тирозинкиназу-1, наличие или отсутствие конечной точки (неблагоприятный исход), повышенный или неизмененный тропонин I, наличие или отсутствие артериальной гипертензии, возраст, наличие или отсутствие эндотелиального фактора (антиэндотелиальные антитела), ассоциированные с риском развития неблагоприятного исхода ОКС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые выявлены новые воспалительные и молекулярно-генетические маркеры неблагоприятного прогноза острого коронарного синдрома в постковидный период.

Разработана новая медицинская технология многофакторного прогнозирования отдаленных исходов фенотипа острого коронарного синдрома в постковидный период постгоспитального периода, что позволит детально и дифференцированно подойти к реабилитации и вторичной профилактике.

Разработана и клинически апробирована модель многофакторного прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистой смертности, нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации) в течение 6 месяцев после острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST и без стойкого подъема сегмента ST при поступлении. Это позволяет повысить эффективность рискометрии отдаленного периода острого коронарного синдрома и оптимизировать реабилитацию и вторичную профилактику.

Доказанная в диссертационной работе впервые роль генетических маркеров rs2285666, rs1799752, rs12329760 через 6 месяцев от развития ОКС в сочетании с

постковидным синдромом, как независимых прогностических факторов повышенного суммарного сердечно-сосудистого риска острого коронарного синдрома в постковидный период, может быть использована для индивидуализации вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий.

Диагностические исследования в виде коронароангиографии у пациентов с ОКС в сочетании с постковидным синдромом, детальное исследование коронарных артерий позволит разделить пациентов на клинические группы в зависимости от клинико-анамнестической картины заболевания. Для пациентов с постковидным синдромом с высокими цифрами артериального давления, жизнеугрожающими нарушениями ритма, дислипидемией необходимо назначение персонализированной медикаментозной терапии вне стационара.

У пациентов с ОКС в сочетании с постковидным синдромом при проведении коронароангиографии в первые 2 часа выявлена более высокая степень повреждения сосудистого русла, кардиомиоцитов в сравнении с пациентами с ОКС без ПКС.

У фенотипа ОКС в сочетании с постковидным синдромом обнаружение генотипа AA генетического маркера rs2285666 гена ACE2, варианта нуклеотидной последовательности rs1799752 генотипа ID гена ACE позволяет сделать вывод о повышенном риске сердечно-сосудистых осложнений в отличие от ОКС без ПКС. Изучение генетического портрета каждого пациента позволит спрогнозировать вероятность неблагоприятных событий у пациентов с ОКС в сочетании с ПКС.

Более подробное исследование таких параметров, как среднее давление в легочной артерии (ЛА), диаметр ЛА, регургитация на митральном клапане (МК) по эхокардиографии позволит улучшить медикаментозную терапию и улучшить прогноз пациентов с ОКС и ПКС.

Для определения риска неблагоприятного исхода ОКС в сочетании с ПКС, дополнительно необходимо исследовать уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и наличие антиэндотелиальных антител.

Методология и методы исследования

В основу методологии диссертационного исследования были положены научные труды отечественных и зарубежных авторов по этиопатогенезу, основным факторам течения и прогнозирования исходов острого коронарного синдрома в постковидный период, влиянию современных технологий лечения. Внимание уделяется различным маркерам воспаления, маркерам некроза миокарда и молекулярно-генетическим маркерам ишемической болезни сердца.

На первом этапе аналитическим ретроспективным методом в Региональном сосудистом центре № 7 на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (РСЦ № 7 ГКБ № 2) были оценены 1 200 пациентов с ОКС как с подъемом сегмента ST, так и без подъема сегмента ST, поступивших по скорой медицинской помощи. С помощью медицинской информационной системы и по данным лабораторной диагностики были получены сведения о перенесенной НКИ, и было рассчитано отношение шансов наличия/отсутствия заболевания в зависимости от условий анамнеза, жалоб.

Далее была проведена оценка клинических, лабораторных и инструментальных исследований согласно клиническим рекомендациям, утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации [26, 29]. Через 12 недель после перенесенной НКИ у пациентов с ОКС дополнительно были проанализированы показатели коагулограммы, биохимические и молекулярные маркеры, данные медицинской информационной системы, а также проведено психологическое анкетирование с целью уточнения диагноза ПКС.

На основании полученных данных на третьем этапе с помощью математических и статистических методов были сформированы фенотипы с наиболее перспективными показателями и оптимальным размером выборки, рассчитаны статистические критерии – хи-квадрат Пирсона. На основании полученных статистических результатов построена модель многофакторной логистической регрессии, и рассчитан риск развития неблагоприятного исхода у пациентов с ОКС в сочетании с ПКС.

Положения, выносимые на защиту

1. Сочетание острого коронарного и постковидного синдромов формирует новый фенотип заболевания, характеризующийся высокой полиморбидностью, риском липидных нарушений, частотой безболевой формы ишемии миокарда, длительностью острого периода, депрессией, тревожностью, нарушением сна, астенией.

2. Острый коронарный синдром в сочетании с постковидным синдромом характеризуется частым развитием реперфузионных осложнений в условиях чреспокойной транслюминальной коронарной ангиопластики, преобладанием многососудистого поражения и стенозов правой коронарной артерии, частотой регургитации на митральном клапане, повышением давления в легочной артерии и увеличением ее диаметра.

3. Вариант нуклеотидной последовательности (ВНП) rs1799752 генотипа ID гена ACE у больных с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом ассоциированы с развитием более тяжелого течения острого коронарного синдрома. У мужчин с острым коронарным синдромом и постковидным синдромом носительство генотипа AA rs2285666 гена ACE2 ассоциировано со снижением вероятности развития тяжелого течения острого коронарного синдрома.

4. Сочетание острого коронарного и постковидного синдромов характеризуются высокой степенью воспаления и эндотелиальной дисфункцией с увеличением уровня С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, эндотелиального фактора, растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1.

5. Межсистемные взаимосвязи позволили научно обосновать математическую модель неблагоприятного прогноза острого коронарного синдрома, маркерами которого являются наличие перенесенной новой коронавирусной инфекции, хронической сердечной недостаточности, растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1, величина зон гипокинеза по эхокардиографии, носительство генотипа TT/AA генетического маркера rs2285666 гена ACE2.

Степень достоверности

Для изучения морфофункциональных характеристик, молекулярно-генетических маркеров в кардиологическом отделении Регионального сосудистого центра ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» в 2022–2023 гг. было обследовано на первом этапе 1 200 пациентов с ОКС, на втором этапе – 640 пациентов ОКС и НКИ. На третьем этапе – 118 пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом, 121 человек с острым коронарным синдромом без НКИ. Минимальный объем выборки пациентов с острым коронарным синдромом мы высчитывали по специальной формуле, приведенной ниже:

$$N_{min} = 15,4 \times \frac{p(1-p)}{W^2} \quad (1)$$

где p – ожидаемое значение вероятности случайного события\$

W – ширина доверительного интервала для значения вероятности.

По этой формуле минимальный объем выборки пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST равен 92 человека.

Статистические методы адекватны поставленным задачам, статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 23 и Statistica 9.0.

Для используемых первичных материалов были получены регистрационные свидетельства о регистрации базы данных (БД), программы ЭВМ, одобрены заявки о выдаче патента, достоверность результатов подтверждена экспертной оценкой и не получила критических замечаний.

Первичная документация и материалы статистической обработки проверены и признаны достоверными.

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: Российских национальных конгрессах кардиологов (Москва, 2023; Санкт-Петербург, 2024;

Казань, 2025); региональном конгрессе РКО «Российское кардиологическое общество – к реализации национальных целей и приоритетов» (Красноярск, 2025); юбилейном 10-м Форуме молодых кардиологов Российского кардиологического общества «Движение вверх» с международным участием (Кемерово, 2023); 11-м Форуме молодых кардиологов Российского кардиологического общества «Современные тренды развития кардиологии: новые клинические решения» с международным участием (Краснодар, 2024); 12-м Форуме молодых кардиологов Российского кардиологического общества «Кардиология: на стыке Европы и Азии» (Самара, 2025); школе врача-терапевта «Современные аспекты диагностики, лечения и реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми, респираторными и онкологическими заболеваниями в соответствии с клиническими рекомендациями» (Новосибирск, 2024); межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 2024); всероссийской кардиологической конференции с международным участием «Традиции и инновации в кардиологии» (Красноярск, 2024); международном конгрессе «От науки к практике в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии» (Кемерово, 2024); 4-м Евразийском конгрессе по лечению сердечно-сосудистых заболеваний, посвященном 450-летию г. Уфы (Уфа, 2024), юбилейном 25-м национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность – 2024» (Москва, 2024).

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.

Диссертационная работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России от 29.11.2023 г. (Протокол № 155).

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты используются в работе Регионального сосудистого центра № 7 на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», на кафедре госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России при обучении студентов, ординаторов, аспирантов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 25 научных работ, в том числе 3 свидетельства о государственной регистрации базы данных, 1 программа ЭВМ, 2 патента на изобретение и 11 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, соискание ученой степени доктора наук, из них из них 3 статьи в журналах категории К1 и 8 статей в журналах категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 233 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен

269 источниками, из которых 222 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 43 таблиц и 18 рисунков.

Личный вклад автора

Весь материал диссертационного исследования собран, структурирован и оценен лично автором.

Анализ литературы, разработка идеи и дизайна исследования, включение и обследование больных, статистическая обработка данных, написание статей и текста диссертации проведены лично автором. Доля личного участия автора – 95 %.

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедре госпитальной терапии и медицинской реабилитации (зав. кафедрой, д-р мед. наук, профессор Л. А. Шпагина).

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА

1.1 Клиника, диагностика, профилактика острого коронарного синдрома в постковидном периоде

В декабре 2019 года в городе Ухань (провинция Хубэй, Китай), была зарегистрирована вспышка пневмонии неизвестного происхождения [49]. Случаи пневмонии были эпидемиологически связаны с оптовым рынком морепродуктов Хуанань. Инокуляция респираторных образцов в эпителиальные клетки дыхательных путей человека привела к появлению нового респираторного вируса [48]. Анализ генома вируса показал, что это новый коронавирус, родственный SARS-CoV [257]. Новый вирус был назван тяжелым острым респираторным синдромом SARS-CoV-2 [153].

Глобальное распространение SARS-CoV-2 и резкий рост смертности от новой коронавирусной инфекции, привели к тому, что 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила пандемию COVID-19 [266].

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) – тяжелое вирусное заболевание, поражающее не только легкие, но и другие органы и системы организма [97]. Несмотря на положительную динамику борьбы с НКИ за счет введения карантина и самоизоляции населения, внедрения строгих мер профилактики, а также перепрофилирования стационаров, мир столкнулся с новым вызовом – появлением краткосрочных и долгосрочных осложнений, вызванных перенесенным COVID-19 [183]. Появление осложнений и последствий перенесенной НКИ привело к тому, что в 2021 году ВОЗ выделила постковидный синдром [175]. Согласно определению ВОЗ, постковидный синдром возникает у лиц после коронавирусной инфекции с подтвержденным заражением SARS-CoV-2, либо у лиц с подозрением на коронавирусную инфекцию, обычно

через 3 месяца после начала COVID-19, с симптомами, которые делятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [25].

Особенностью течения постковидного синдрома стал рост неинфекционных заболеваний. Некоторые исследователи связывают это с развитием хронического провоспалительного статуса у таких больных [15].

Развитие осложнений на фоне перенесенной НКИ привело к росту числа исследований, посвященных краткосрочным (до 12 недель) и долгосрочным периодам наблюдения за больными, переболевшими COVID-19.

Особое внимание уделяется описанию развития поздних осложнений на фоне перенесенного COVID-19. К ним относятся фиброз легких, тромбоэмболия, инсульты, поражения кожи и другие [168]. К осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы относят острое повреждение миокарда, сложные жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, различные виды кардиомиопатий, миокардиты, кардиогенный шок, внезапную смерть [228].

Хотя точные механизмы, ответственные за развитие коронарогенных осложнений у пациентов, перенесших НКИ, остаются неизвестными, описаны патофизиологические характеристики вируса, которые могут объяснить такие последствия. К возможным патофизиологическим характеристикам относят, например, прямое вирусное повреждение тканей. Рецептор входа для SARS-CoV-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), экспрессируется в различных тканях организма, позволяя вирусу проникать в клетки-мишени посредством активации его спайкового белка – клеточной серинпротеазы TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) [39, 129, 256]. Рецептор ACE2 присутствует на клеточных мембранах носовых бокаловидных секреторных клеток и пневмоцитов (альвеолоциты) II типа [70, 217], эпителиальных клеток пищевода, железистых клеток желудка и энteroцитов кишечника, холангииоцитов, печеночных клеток [229], кардиомиоцитов и эндотелиоцитов сосудов, миоцитов поперечно-полосатых скелетных мышц, макрофагов, клеток проксимальных канальцев почек и мочевого пузыря, а также в нейронах и кератиноцитах [114, 130, 156, 216, 246]. Возможность прямого повреждения тканей рассматривается

как основной механизм клинических проявлений инфекции SARS-CoV-2, который, также, может способствовать развитию долгосрочных осложнений [231, 239].

Так, например, исследования, проведенные на ранних этапах пандемии, показали, что высокая экспрессия ACE2 в эндотелиальных клетках на фоне COVID-19 привела к существенному изменению целостности сосудистого барьера и нарушению равновесия гемостаза со сдвигом в прокоагулянтную сторону [122]. Долгосрочные последствия этих изменений наблюдались в последующих исследованиях пациентов, выживших после COVID-19: легочные рентгенологические отклонения у 71 % пациентов и функциональные отклонения у 25 % пациентов через 3 месяца после COVID-19 [133].

Помимо прямого поражения клеток, существует несколько других патофизиологических механизмов, которые могут объяснить развитие полиорганного системного расстройства после перенесенной НКИ: повреждение эндотелия, нарушение регуляции иммунной системы и гиперкоагуляция, – часто приводящие к тромбозу [207].

Предположения о нарушении регуляции иммунной системы были сделаны после обнаружения аутореактивных Т-клеток при вскрытии умерших людей, инфицированных COVID-19. Авторы предположили, что этот процесс вызывается механизмами, аналогичными таковыми при возникновении аутоиммунных заболеваний [105].

Отечественными учеными также ведется научный поиск, направленный на изучение особенностей патогенеза постковидного синдрома и течения хронических заболеваний в этот период, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний и острого коронарного синдрома (ОКС).

Так, в работе Воробьева П. А. и соавторов (2021) представлена разработанная и научно обоснованная схема патогенеза развития симптомов постковидного синдрома, описана клиническая классификация постковидного синдрома. Авторы опросили 1 400 пациентов с перенесенным НКИ в анамнезе. Из них длительность постковидного синдрома в течение 2–3 месяцев отмечалась в

13,5 % случаев, более 3 месяцев – в 44,3 %. При этом, жалобы могли носить как постоянный (25,9 %), так и волнообразный (74,1 %) характер [10]. Одними из самых распространенных жалоб в постковидный период являлись сердечно-сосудистые: боли в области сердца нестенокардического характера (43 %), приступы тахикардии (41,5 %), повышение (30,4 %) или понижение (14,9 %) артериального давления. Авторы подчеркнули отсутствие признаков вирусной инфекции в постковидный период, а в качестве основной причины повреждения тканей внутренних органов назвали хроническое иммунное воспаление с вовлечением микрососудов в виде иммунотромбоза, тромбоваскулита и эндотелиопатии, а именно менигоэнцефалит, связанный с тромбоваскулитом. Кроме того, описана важная роль в патогенезе постковидного синдрома различных антител, образующих иммунные комплексы (антифосфолипидных антител, антител к антимиelinолигодендро-цитарному гликопротеину и других) [99]. По результатам своего исследования авторами была предложена классификация, где жалобы сердечно-сосудистого генеза были отнесены к категории постковидный менингоэнцефалит (тромбоваскулит) и расценивались как поражение центральной, периферической, вегетативной метасимпатической нервной системы (в том числе двигательные и чувствительные нарушения) с поражением кардиоваскулярного мета-симпатического отдела нервной системы (сердечно-сосудистые проявления, нарушение функции периферического сердца).

В настоящее время не определено минимальное количество регистрируемых симптомов, необходимых для установки диагноза «Постковидный синдром». Более того, в литературе описано не только появление симптомов после выздоровления от НКИ, но и их персистенция с момента развития заболевания, а также рецидивирующее течение [45].

В данный момент ведется ряд исследований, направленных на анализ долгосрочных последствий COVID-19. Так, в Италии было проведено многоцентровое, наблюдательное, ретроспективное исследование, включавшее в себя 3 578 пациентов с COVID-19 и 849 пациентов без COVID-19 в качестве

группы контроля [184, 185]. Результаты исследования показали более высокую частоту развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) (3,9 % против 0,6 %, ОШ = 6,11, ДИ 95 % [2,46–15,16]; $p = 0,001$), крупных кровотечений (2,9 % против 0,5 %, ОШ = 5,38, ДИ 95 % [1,95–14,84]; $p = 0,001$) и серьезных нарушений сердечного ритма (2,6 % против 0,9 %, ОШ = 2,25, ДИ 95 % [1,07–4,73]; $p = 0,033$).

Сопутствующие сердечно-сосудистые события могут включать боли в груди, аритмии, учащенное сердцебиение и гипотонию, венозные тромбоэмбolicкие заболевания, миокардит и острую/декомпенсированную СН [15, 169, 207]. Наиболее распространенным долгосрочным симптомом после перенесенного COVID-19 является боль в груди, о которой сообщалось у 20 % больных в течение 60 дней наблюдения [132, 201]. Кроме того, 9 % и 5 % пациентов сообщили об учащенном сердцебиении и боли в груди, соответственно, через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 [44]. Поражение сердца также может проявляться в виде миокардита, перикардита и нарушений ритма.

Помимо субъективных сердечных жалоб регистрировались и другие долгосрочные сердечно-сосудистые осложнения перенесенной НКИ. Например, отмечалось повышение частоты выявления синдрома постуральной ортостатической тахикардии (POTS) [180].

В работе Puntmann V. и соавторов (2020) представлены данные проспективного когортного исследования, включавшего 100 пациентов, недавно перенесших COVID-19, и 2 контрольные группы в виде здоровых лиц ($n = 50$), эквивалентных по возрасту и полу основной группе, и пациентов с подобанными факторами риска ($n = 57$) [197]. Результаты показали обнаружение высокочувствительного тропонина (T) в количестве более 3 пг/мл у 71 (71 %) пациента и более 13,9 пг/мл у 5 (5 %) пациентов в группе больных, перенесших COVID-19. Кроме того, у пациентов, перенесших COVID-19, отмечалась более низкая фракция выброса левого желудочка, более высокие объемы левого желудочка и повышенные нативные T1 и T2 по сравнению с контрольными группами. В общей сложности, у 78 (78 %) пациентов, перенесших COVID-19, выявлены аномальные результаты магнитно-резонансной томографии

(МРТ) сердца, включая повышенный нативный T1 миокарда ($n = 73$), повышенный нативный T2 миокарда ($n = 60$), длительное присутствие гадолиния (позднее контрастирование, $n = 32$), утолщение перикарда ($n = 22$). Миокардит был выявлен у 2,3 % участников, причем у большинства из них изменения представляли собой субклинический миокардит, обнаруженный с помощью магнитно-резонансной томографии сердца [197]. Клиническая значимость этого открытия активно обсуждается, поскольку аналогичные исследования при других респираторных заболеваниях не проводились. Однако, полученные авторами результаты указывают на возможность длительного по времени негативного воздействия SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему.

По данным метаанализа Cabrera Martimbianco A. и соавторов (2021), включавшего в себя данные 5 440 больных из 25 наблюдательных исследований, частота развития постковидного синдрома составила от 4,7 до 80 % [135]. Наиболее распространенными симптомами, регистрируемыми через 3–24 недели после выписки из больницы, были боль в груди (до 89 %), усталость (до 65 %), одышка (до 61 %), а также кашель с выделением мокроты (до 59 %).

Другое исследование, включавшее в себя 416 госпитализированных пациентов с COVID-19, показало повышение концентрации сердечного тропонина у 1 из 5 пациентов при поступлении в приемное отделение [81]. Более того, таким пациентам с большей вероятностью требовалась инвазивная или неинвазивная вентиляция легких (22 % против 4 % и 46 % против 4 % соответственно). У них чаще развивался острый респираторный дистресс-синдром (59 % против 15 %) или острое повреждение почек (9 % против 0 %), $p < 0,001$ для всех. Наблюдаемый уровень смертности был в 10 раз выше у пациентов с регистрируемым повреждением миокарда при поступлении (51 % против 5 %; Отношение рисков (ОШ) = 3,41, 95 % ДИ: [1,62–7,16], $p < 0,001$).

Новая коронавирусная инфекция оказала значительное влияние на патогенез развития острого коронарного синдрома, тяжесть его течения и развитие осложнений.

Острый коронарный синдром (ОКС) – термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию [26, 28, 29]. Клинические рекомендации, одобренные Научно-практическим Советом Минздрава России, рассматривают варианты ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ (ОКСбпST) и ОКС со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ (ОКСпST). Острый коронарный синдром относится к группе жизнеугождающих состояний, стоящей на первом месте по уровню летальности не только в Российской Федерации, но и во всем мире.

Несмотря на возможности терапии и реабилитации больных с ОКС (проведение тромболитической терапии в первые часы, проведение операций в кратчайшие сроки, льготное обеспечение лекарственными препаратами, кардиореабилитация), проблема выживаемости и улучшения качества жизни таких больных остается актуальной задачей современной медицины [20, 30].

В литературе описано несколько патогенетических механизмов повреждения сердца на фоне НКИ. Собранные данные ранних описательных аутопсийных исследований выявили различные результаты гистологического анализа тканей сердца, включая интерстициальную воспалительную инфильтрацию, гипертрофию и некроз миокарда [92]. Поскольку экспрессия ACE2 присутствует в 7,5 % миоцитов, сердце является органом с повышенным риском прямого вирусного поражения [240]. Эти данные подтверждены аутопсийными исследованиями, где РНК вируса SARS-CoV-2 присутствовала в миокарде 61,5 % пациентов [80]. Кроме того, в этом же исследовании у пациентов с самой высокой вирусной нагрузкой ($> 1\,000$ копий) наблюдалась повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов. Повышенную экспрессию цитокинов стали рассматривать как механизм повреждения сердца, приводящий к эндотелиальной дисфункции, нестабильности атеросклеротических бляшек, инфаркту миокарда и другим повреждениям миокарда [108].

Проникновение вируса в клетку и представление вирусного антигена запускает активацию CD8+ Т-лимфоцитов, что способствует развитию воспаления в миокарде и, в конечном итоге, приводит к миокардиту [218].

Правый желудочек (ПЖ) может повреждаться вторично из-за повышения постнагрузки ПЖ, вызванной легочной патологией на фоне COVID-19 [98, 118]. Функция левого желудочка (ЛЖ) может быть нарушена вторично из-за перегрузки ПЖ объемом и давлением из-за желудочковой взаимозависимости [64, 170].

В серии случаев были зарегистрированы прямые кардиальные осложнения при COVID-19: острое повреждение миокарда [247], миокардит [103, 106, 107] и кардиомиопатия Такоцубо [262].

Bangalore S. и соавторы (2020) описали 18 пациентов с Covid-19, у которых отмечался подъем сегмента ST, указывающий на потенциальный острый инфаркт миокарда [247]. Средний возраст пациентов составил 63 года, 83 % были мужчинами, 33 % больных отмечали боль в груди. У 10 пациентов (56 %) подъем сегмента ST регистрировался на момент обращения, у остальных 8 пациентов подъем сегмента ST развился во время госпитализации. Из 18 больных 13 пациентов (72 %) умерли в больнице (из них у 4 пациентов установлен диагноз инфаркта миокарда, у 9 – некоронарное повреждение миокарда). В описанной серии наблюдений за пациентами отмечались вариабельность клинических проявлений и плохой прогноз. Примечательно, что у всех 18 пациентов были повышены уровни d-димера. Повреждение миокарда у пациентов с COVID-19 могло быть вызвано разрывом бляшки, цитокиновым штормом, гипоксическим повреждением, коронарным спазмом, микротромбами или прямым эндотелиальным или сосудистым повреждением. У таких пациентов при магнитно-резонансной томографии выявлялся интерстициальный отек миокарда.

Синдром Такоцубо (СТТ) является важным дифференциальным диагнозом повреждения миокарда, которое может играть значительную роль в пандемии COVID-19 [262]. Синдром Такоцубо – это состояние, характеризующееся острой преходящей систолической дисфункцией левого желудочка, которую на момент проявления бывает сложно отличить от острого инфаркта миокарда [248]. Оно

характеризуется высоким уровнем заболеваемости и смертности, а также повышенным риском развития других серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, приближаясь к аналогичным показателям пациентов с острым коронарным синдромом. Механизмы, лежащие в основе патогенеза синдрома Такоцубо, на сегодняшний день до конца не изучены, несмотря на большое количество исследований в этом направлении.

Повреждение миокарда, часто встречающееся у пациентов с COVID-19, обычно связывают с сепсисом и/или гипоксемией и/или фоновой ишемической болезнью сердца, а также миокардитом. Однако, ряд авторов полагает, что синдром Такоцубо также может играть значительную роль в пандемии COVID-19, так как высокий эмоциональный стресс населения и респираторные инфекции, вызванные COVID-19, могут представлять собой потенциальные триггеры для развития этого синдрома [248, 262].

Пациенты с острым коронарным синдромом, при инфицировании SARS-CoV-2, часто имеют неблагоприятный прогноз [62, 120]. Это связано с тем, что у пациентов с ОКС может быть снижен сердечный функциональный резерв из-за ишемии миокарда или некроза. При инфицировании SARS-CoV-2 значительно увеличивается вероятность возникновения сердечной недостаточности, что приводит к внезапному ухудшению состояния этих пациентов и может привести к смерти.

Отечественными учеными с целью анализа особенностей течения постковидного периода у пациентов, перенесших НКИ, был создан международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ) [16, 17]. В работе над регистром участвовали 7 стран Евразийского региона: Российская Федерация, Республика Армения, Республика Беларусь, Республика Казахстан, Кыргызская Республика, Республика Молдова, Республика Узбекистан. Основной целью регистра было оценить влияние вируса SARS-CoV-2 на последующее течение хронических неинфекционных заболеваний. Дополнительно оценивались обращаемость пациентов за медицинской помощью и летальность в

постгоспитальном периоде, диагностика вновь возникших заболеваний. Наблюдение проводили через 3, 6, 12 месяцев после выздоровления от COVID-19. Опубликованы результаты спустя 12 месяцев наблюдения [17]. Всего в регистр АКТИВ включено 9 364 пациента. Результаты показали сохранение в постковидном периоде вновь возникших или уже имевшихся симптомов, течение которых ухудшилось на фоне НКИ, у 63 % пациентов за период наблюдения 12 месяцев. После перенесенной НКИ в течение первых 3 месяцев за внеплановой медицинской помощью обращались 79,8 % пациентов. Через 4–6 месяцев этот показатель составил 79,1 %, а за период 7–12 месяцев – 64,8 %. Частота повторных госпитализаций составила 11,8 % в первые 3 месяца, 10,9 % и 10,1 % за периоды 4–6 и 7–12 месяцев соответственно. Среди наиболее частых причин таких обращений регистрировались различные сердечно-сосудистые состояния (неконтролируемая артериальная гипертензия, дестабилизация ишемической болезни сердца, фибрилляция предсердий, декомпенсация хронической сердечной недостаточности). Кроме того, наблюдалось развитие заболеваний желудочно-кишечного тракта, декомпенсация сахарного диабета 2 типа, обострение бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. По данным регистра за 12 месяцев летальность пациентов в постковидный период составила 3,08 %. К независимым факторам риска летального исхода авторы отнесли возраст, уровни аспартатаминотрансферазы и гемоглобина, сатурацию крови кислородом, инсульты в анамнезе, наличие ХСН III-IV функционального класса или онкологического заболевания, острое почечное повреждение во время госпитализации. На данных регистра авторами построена номограмма, позволяющая определить риск летального исхода в течение 3 месяцев после перенесенной НКИ.

Интерес представляет работа Михина В. П. и соавторов (2023), где изучались особенности нарушений сердечного ритма у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST), перенесших COVID-19 [29]. Результаты показали существенные различия в сердечном ритме и проводимости в госпитальный и постгоспитальный периоды наблюдения у

больных с ОИМпСТ, перенесших COVID-19, и без НКИ в анамнезе. В группе больных, перенесших НКИ, регистрировалось преобладание желудочковых нарушений ритма высоких градаций по Lown на 2-3 сутки ОИМ, на 9-11 сутки отмечалось увеличение наджелудочковых нарушений ритма. Через 6 месяцев наблюдалось увеличение наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма высоких градаций по Lown и отсутствие нарушений СА и АВ проведения. В группе контроля преобладали наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма низких градаций по Lown, а также СА и АВ нарушения проводимости на 9-11 сутки после ОИМ и через 6 месяцев.

Однако исследований прямой оценки поражения сердца при COVID-19 в сравнении с сопоставимыми контрольными группами из общей популяции в настоящий момент не опубликовано.

Постковидный период характеризуется разнообразным спектром симптомов, охватывающих несколько систем органов, поэтому терапия пациентов, перенесших COVID-19, требует многопрофильного сотрудничества [195]. Более того, согласно представленным в литературе данным, риск сердечно-сосудистых осложнений и летального исхода, вызванных SARS-CoV-2, значительно увеличивается в течение первых 6 месяцев после перенесенной инфекции [61].

Вопросы маршрутизации, хирургического и терапевтического лечения больных, перенесших COVID-19, остаются нерешенными [23]. Отсутствуют четко прописанные алгоритмы и рекомендации терапии больных с острым коронарным синдромом. В разных странах мира терапия больных ОКС в постковидный период осуществляется по-разному.

Тромбоцитарное звено гемостаза является одним из основных звеньев патогенеза ОКС. Однако в целом ряде исследований отмечается высокий уровень тромбоцитопений и риск кровотечений у больных НКИ, в том числе с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). По данным метаанализа, включавшего в себя данные 1 779 больных НКИ, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 отмечалось выраженное снижение числа тромбоцитов [173].

По данным Tang N. и соавторов (2020), развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания регистрировалось у 71,4 % умерших пациентов с НКИ [52].

В ретроспективном исследовании, включавшем в себя 449 больных НКИ с тяжелым течением инфекции, было показано, что введение пациентам с коагулопатиями или значимым повышением уровня Д-димеров в анализе крови низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе длительностью более 7 дней, уменьшало вероятность летального исхода в течение следующих 28 дней [76].

Приоритет в терапии и длительном наблюдении следует отдавать группам пациентов с высоким риском развития постковидных состояний [61]. К таким группам относят пациентов с тяжелыми формами COVID-19, особенно если требовались госпитализация и/или нахождение в палате интенсивной терапии, с установленным синдромом мультисистемного воспаления (СМВ) во время или после COVID-19, с отсутствием вакцинации от COVID-19, пациентов пожилого возраста, а также при наличии сопутствующей патологии до заражения вирусом SARS-CoV-2. Среди сопутствующих заболеваний особое внимание необходимо уделять респираторным заболеваниям в анамнезе, ожирению, сахарному диабету, артериальной гипертензии, хроническим сердечно-сосудистым заболеваниям, хроническим заболеваниям почек, состоянию после трансплантации органов и онкологическим заболеваниям [198, 207].

Известно, что при приеме лекарственных препаратов – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) вырабатывается больше рецепторов к АПФ. Это ставит вопрос о возможном развитии повышенной восприимчивости к НКИ больных, принимающих ингибиторы АПФ или БРА, поскольку SARS-CoV-2 троепен к рецепторам АПФ, расположенных в большом количестве в сердце и легких [186, 202]. Экспрессия гена ACE2 (АПФ 2) также существенно повышается у пациентов с сахарным диабетом 1 или 2 типа, которые получают терапию ингибиторами АПФ и БРА [131].

По мнению ряда авторов, несмотря на первоначальные опасения относительно повышения уровня АПФ2 и риска заражения COVID-19 при использовании ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), такая терапия может быть продолжена у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе для лечения сердечной недостаточности и контроля артериальной гипертензии [206, 220]. В настоящее время рядом исследований доказано, что ни один из перечисленных лекарственных препаратов не влияет на восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 и не увеличивает риск тяжелого течения заболевания или летального исхода [84, 219]. Показано, что такие препараты безопасны. Их применение должно быть продолжено у пациентов со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний [87].

В многоцентровом исследовании, включавшем в себя 1 128 пациентов с артериальной гипертензией и положительным COVID-19, использование ингибиторов АПФ/БРА было связано со снижением риска смертности, по сравнению с пациентами, не получавшими эти лекарства [82]. Недавние публикации дополнительно подчеркивают необходимость применения ингибиторов АПФ и БРА для улучшения показателей сердечно-сосудистой системы и работы почек у пациентов с диагнозом COVID-19 [69, 224].

В метаанализе (2020) показано, что риск тяжелого течения заболевания или летального исхода на 44 % ниже у пациентов, получающих терапию ингибиторами АПФ/БРА, по сравнению с пациентами, не получавшими такой терапии [254].

В крупном исследовании PROGRESS, включавшем в себя 5 688 пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе, было показано, что генотип *ACE* не является маркером снижения артериального давления, связанного с использованием ингибитора АПФ (периндоприл). Результаты исследования не продемонстрировали положительных результатов, доказывающих влияние различных генотипов *ACE* на терапию периндоприлом в сравнении с группой плацебо [251].

Более того, отказ от такой медикаментозной терапии повышает риск летального исхода в острой и подострой фазах НКИ [147]. Таким образом, прекращение приема ингибиторов АПФ или БРА при развитии НКИ не рекомендуется [87, 206], а беспорядочная отмена этих препаратов может нанести вред, в первую очередь, пациентам из группы высокого риска [220].

Опубликованы данные ретроспективного китайского исследования, целью которого было сравнить тенденции течения и терапии ОКС до и во время пандемии COVID-19 [188]. Сравнивались два протокола ведения больных с ОКС: до пандемии COVID-19 и во время пандемии COVID-19. В первом случае протокол включал региональную сеть по уходу за пациентами с ИМпСТ посредством сотрудничества между больницами разных уровней и системами неотложной медицинской помощи. Догоспитальное обследование пациентов включало результаты электрокардиограммы (ЭКГ) и уровень высокочувствительного сердечного тропонина I (T1), применение двухкомпонентной антиагрегантной терапии (аспирин 300 мг и клопидогрель 600 мг с нагрузочной дозой) в соответствии со стандартными рекомендациями. Во время пандемии протокол ведения больных с ОКС включал: ПЦР тест на SARS-CoV-2 и компьютерную томографию (КТ) грудной клетки до получения любых терапевтических процедур, направленных на терапию ОКС. Все пациенты с подозрением или установленным диагнозом COVID-19 изолировались и им немедленно начинали тромболитическую терапию. В дальнейшем повторно оценивались результаты тромболизиса и необходимость проведения коронарографии/ЧКВ. Пациенты с высоким риском и противопоказаниями к проведению тромболизиса оценивались на предмет необходимости проведения экстренного ЧКВ.

Все включенные в исследование пациенты делились на две группы: госпитализированные в период пандемии COVID-19 (группа № 1, период госпитализации январь-апрель 2020 года) и в доковидный период (группа № 2, период госпитализации январь-апрель 2019 года) [188]. Пациенты без установленного диагноза ОКС или с положительным результатом на COVID-19

исключались из исследования. У участников исследования регистрировались: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбST) или нестабильная стенокардия. Пациенты с острым инфарктом миокарда (ОИМ) были далее классифицированы на ИМпST и острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (ОКСбST) [96].

При сравнении клинико-анамнестических характеристик между группами не было выявлено существенных различий по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), артериальному давлению, статусу курильщика, наличию артериальной гипертензии, сахарного диабета, застойной сердечной недостаточности, мерцательной аритмии, перенесенному в анамнезе ИМ, перенесенному ЧКВ, цереброваскулярному заболеванию или заболеванию периферических сосудов. В группе № 1 регистрировалось статистически значимо больше пациентов с диагнозом ОКС, чем в группе № 2 ($p = 0,04$). В группе № 1 (период COVID-19) наблюдалась более длительная средняя задержка от появления симптомов до первого осмотра врачом (1 176,9 мин против 625,2 мин, $p = 0,001$) по сравнению с группой № 2 (до COVID-19). Более того, немедленное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) (80,1 % против 92,3 %, $p = 0,008$) проводилось реже у пациентов с ОКС в группе № 1 по сравнению с группой № 2. С другой стороны в группе № 1 больше пациентов с ОКС получили тромболитическую терапию (5,8 % против 0,6 %, $p = 0,0052$), чем в группе № 2. Интересно, что клинический исход не ухудшился в группе № 1: кардиогенный шок, устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков или использование механической поддержки кровообращения составили 13,5 % против 11,6 %, $p = 0,55$. Только возраст был независимо связан с составными клиническими исходами (ОШ = 1,3; ДИ 95 % [1,12–1,50], $p = 0,003$). Таким образом, это ретроспективное исследование показало, что принятые новые стратегии лечения позволяют обеспечить оптимальную помощь пациентам с ОКС.

Пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС), при инфицировании SARS-CoV-2, часто имеют неблагоприятный прогноз [107]. Это связано с тем, что у пациентов с ОКС может быть снижен сердечный функциональный

резерв из-за ишемии миокарда или некроза. При инфицировании SARS-CoV-2 значительно увеличивается вероятность возникновения сердечной недостаточности, что приводит к внезапному ухудшению состояния этих пациентов и привести к смерти.

Описаны случаи лекарственного поражения сердца во время терапии COVID-19. В частности негативный эффект оказывает применение противовирусных препаратов, так как они могут вызывать сердечную недостаточность, аритмию или другие сердечно-сосудистые расстройства. Поэтому при назначении противовирусных препаратов для терапии COVID-19 необходимо тщательно оценивать риск кардиотоксичности [226].

Ряд работ посвящен особенностям терапии ОКС на фоне острого течения НКИ. Известно, что тромботические осложнения на фоне коронавирусной инфекции могут развиваться как на ранних, так и на поздних сроках после экстренного чрескожного коронарного вмешательства [37, 189]. Считается, что влияние НКИ ассоциировано с ранними тромбозами, в то время как причина поздних тромбозов связана с развитием диффузного поражения коронарного русла.

В публикации Кокова Л. С. и соавторов (2022) представлен собственный опыт терапии ОКС путем проведения ЧКВ в условиях пандемии [21]. Оценив эффективность таких вмешательств на выборке из 208 больных с ОКС на фоне НКИ, авторы сообщили о высокой частоте массивного тромбоза коронарных артерий в группе пациентов с подъемом сегмента ST на ЭКГ. С другой стороны было показано позитивное влияние ЧВК и реваскуляризации миокарда на гипоксию. Однако даже после успешного эндоваскулярного вмешательства среди включенных в исследование больных наблюдались летальные исходы.

В клиническом наблюдении Сарычев П. В. и соавторы (2020) описали опыт терапии острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у пациента 62 лет с ишемическим инсультом и НКИ [41]. Больному было выполнено стентирование мест окклюзии на фоне терапии эптифиботидом. В послеоперационном периоде на ЭКГ наблюдалась стойкая положительная

динамика на ЭКГ (ST-сегмент опустился на изолинию на всех отведениях). В течение 3 дней после вмешательства пациент получал антикоагулянтную терапию. Авторы высказали предположение, что продленная антикоагулянтная терапия и использование ингибиторов IIb/IIIa-рецепторов может улучшить исходы инвазивной терапии ОКС у пациентов с НКИ.

В клинических рекомендациях 2020 года Российского кардиологического общества по ведению пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST допускается назначение ривароксабана на срок 1 год в дополнение к стандартной антиагрегантной терапии пациентам с высоким риском ишемических событий и низким риском кровотечения [27].

Отечественными авторами был проведен анализ тромботических послеоперационных осложнений у больных с острым коронарным синдромом на фоне коронавирусной инфекции [2]. Всего исследование включало 150 пациентов, которые были разделены на 3 группы в зависимости от дальнейшей антиагрегантной терапии: группа № 1 – стандартная двойная антиагрегантная терапия; группа № 2 – стандартная дезагрегантная терапия и антикоагулянтная терапия в течение месяца; группа № 3 – стандартная дезагрегантная терапия и антикоагулянтная терапия в течение года. Результаты показали, что сочетание двойной дезагрегантной и антикоагулянтной терапии позволяет снизить количество неблагоприятных событий у больных с локальными стенозами коронарных артерий.

По данным систематического обзора Паниной Ю. Н. и соавторов, в период пандемии тактика ведения больных с ОКС не отличалась от стандартной, когда всем пациентам с ОИМ с подъемом сегмента ST назначался нефракционированный гепарин, а пациентам с ОИМ без подъема сегмента ST рекомендовалось использовать нефракционированный гепарин вместо низкомолекулярного гепарина в качестве антикоагулянта выбора [32]. Однако пациентам с ОИМ без подъема сегмента ST и НКИ в качестве препарата выбора рекомендовался низкомолекулярный гепарин.

Особый интерес представляет работа отечественных авторов, направленная на оценку ближайших и отдаленных (период наблюдения 6 месяцев) результатов чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧКВ) ($n = 499$) и коронарного шунтирования (КШ, $n = 51$) у пациентов с ОКС после перенесенной НКИ [38]. По результатам наблюдений в 1 группе после вмешательства из осложнений в раннем периоде преобладала фибрилляция предсердий (4,7 %), в позднем – нефатальный инсульт у 4 (0,7 %) больных. Повторное вмешательство потребовалось в 7,1 % случаев. В раннем периоде от осложнений НКИ зарегистрировано 3 (0,5 %) летальных исхода, в позднем периоде – 7 (1,3 %). Из осложнений в группе 2 (проведение КШ) чаще всего наблюдались экссудативный плеврит, фибрилляция предсердий и анемический синдром. Кроме того, в раннем и отдаленном послеоперационном периодах у 48,3 и 61,3 % больных соответственно, регистрировалась пневмония, связанная с дыхательной недостаточностью, нарушениями функции сердца и анемическим синдромом ($ОШ = 19,4$, 95 % ДИ: [13,3–26,1], $p < 0,001$). Общая выживаемость составила 98,7 %.

Очевидно, что лечение пациентов с COVID-19 не заканчивается во время выписки из больницы. Хорошо известно, что традиционная первичная медико-санитарная помощь обладает уникальными характеристиками целостного и комплексного подходов, ориентированностью на человека, непрерывностью и скоординированностью медицинской помощи, что позволяет эффективно улучшить качество жизни пациента и снизить общие расходы на здравоохранение. С учетом этого первичная медико-санитарная помощь является идеальным местом для ведения большинства случаев постковидного синдрома, координируя и привлекая в необходимых сложных случаях специализированную медицинскую помощь [187, 244].

При неэффективности консервативной терапии больные с ОКС нуждаются в неотложной хирургической помощи, независимо от эпидемиологической обстановки. В настоящее время сохраняется проблема разработки оптимальной маршрутизации таких больных для экстренной реваскуляризации миокарда и

тактики дальнейшего ведения с целью профилактики неблагоприятных исходов. Однако, трудности ранней диагностики осложнений после перенесенной НКИ усложняют решение этой проблемы.

Кроме того, необходимо учитывать, что длительное пребывание пациентов в отделении интенсивной терапии значительно снижает качество жизни, ограничивая активность и трудоспособность человека на долгосрочный период [161]. После выписки из отделения интенсивной терапии пациенты могут оставаться нетрудоспособными от 3 до 60 месяцев [221]. Это приводит к существенным финансовым издержкам не только для самого пациента, но и для системы здравоохранения [161].

Очевидно, что терапия и наблюдение за пациентами, перенесшими НКИ, не должны заканчиваться после выписки из стационара. Отложенная тактика ведения таких пациентов на этапе первичной медико-санитарной помощи позволит эффективно улучшить качество жизни больных и снизить общие расходы на здравоохранение. Таким образом, звено первичной медико-санитарной помощи должно рассматриваться в качестве основного для ведения больных с постковидным синдромом, привлекая в сложных случаях специализированную медицинскую помощь [187, 244].

Расшифровка особенностей патогенеза острого коронарного синдрома в постковидный период и поиск предикторов, ассоциированных с развитием ОКС у пациентов, перенесших COVID-19 или направленных на оценку прогноза у таких пациентов, является актуальной задачей современной медицины. Более того, переход к персонализированной и предиктивной медицине является приоритетом научно-технического развития Российской Федерации, что утверждено Указом Президента от 28 февраля 2024 г. Таким образом, поиск маркеров (клинико-анамнестических, иммунобиологических и генетических), связанных с развитием ОКС и неблагоприятными исходами у пациентов, перенесших COVID-19, является перспективным направлением для исследований.

Все больше исследований направлены на построение прогностических моделей развития COVID-19 и последствий данной пандемии. Появляются

обзоры и метаанализы, направленные на систематизацию накопленных знаний о влиянии COVID-19 на течение хронических заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых [20, 42].

Обнаружение предикторов затяжного течения НКИ и развития осложнений позволит стратифицировать больных на группы риска с целью своевременной реализации профилактических мер и разработки персонализированных подходов к терапии [6, 159].

Высокий риск развития неблагоприятного исхода у пациентов с коморбидной патологией, включая необходимость госпитализации и риск внутрибольничной смертности, был выявлен еще на ранних этапах пандемии [164].

Так, в исследовании O’Hearn M. и соавторов (2021) проведен анализ госпитализаций больных COVID-19 в США. Результаты показали, что среди 906 849 случаев госпитализаций пациентов с COVID-19 20,5 % были связаны наличием у больных сахарного диабета, 30,2 % – с общим ожирением (индекс массы тела $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$), 26,2 % – с артериальной гипертензией и 11,7 % – с сердечной недостаточностью [102]. Авторы подчеркнули, что полученные данные могут помочь в разработке профилактических стратегий общественного здравоохранения для снижения нагрузки на здравоохранение в связи с пандемией.

Целью китайского исследования (2020), включавшего в себя 321 пациента с НКИ, было оценить влияние уже существующих сопутствующих заболеваний на смертность от COVID-19. Анализ данных позволил выделить ряд заболеваний – предикторов неблагоприятного прогноза течения COVID-19. Так, риск летального исхода у пациентов с уже существующей ИБС был в три раза выше ($p < 0,001$), чем у больных без ИБС. Кроме того, высокий риск смертности был сопряжен с наличием артериальной гипертензии, хронического бронхита и сахарного диабета. Пожилой возраст также был связан с повышенным риском смертности: каждое увеличение возраста на 1 год было связано с 4 %-ным повышением риска смертности ($p < 0,001$) [235].

Результаты китайского исследования подтверждаются данными регистра АКТИВ: ИБС повышает риск летального исхода в 4 раза (ОШ = 3,829; 95 % ДИ [3,032–4,836], $p < 0,001$) [16, 17].

В 2021 году был опубликован крупный метаанализ, включавший в себя 108 745 пациентов. Согласно полученным данным фибрилляция предсердий является предиктором неблагоприятного прогноза течения НКИ: ОШ = 1,14; 95% ДИ [1,03–1,26], $p = 0,01$. Более того, при оценке только риска летальности у больных с фибрилляцией предсердий аналогичные показатели составили: ОШ = 1,13; 95% ДИ [1,02–1,25], $p = 0,01$ [190].

К таким же выводам пришли при анализе данных регистра АКТИВ, где любая форма фибрилляции предсердий более чем в 4 раза повышала риск летального исхода (ОШ = 4,239; 95 % ДИ [3,17–5,669], $p > 0,05$) [16, 17].

Согласно другому метаанализу, систематизировавшему результаты 18 исследований, включавших в себя в общей сложности 21 640 больных, в качестве предиктора неблагоприятного прогноза (высокий риск тяжелого течения НКИ и летальности) следует учитывать наличие хронической сердечной недостаточности: ОШ = 2,56; 95 % ДИ [2,17–3,03], $p > 0,05$ [120].

Согласно данным регистра АКТИВ, наличие ХСН повышало риск летального исхода в 4 раза. Более того, тяжелая степень тяжести хронической сердечной недостаточности III-IV функционального класса повышала риск летального исхода в 6 раз [16, 17].

Pranata R. и соавторы (2020) опубликовали данные метаанализа, проведенного с целью оценки последних данных о связи между цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми заболеваниями и неблагоприятным исходом у пациентов с НКИ [159]. В анализ вошло 4 448 пациентов из 16 исследований. Результаты показали взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний с увеличением риска совокупного неблагоприятного исхода (OP = 2,23, 95 % ДИ [1,71–2,91], $p < 0,001$), смертностью (OP = 2,25, 95 % ДИ [1,53–3,29], $p < 0,001$) и тяжелой формой COVID-19 (OP = 2,25 95 % ДИ [1,51–3,36], $p < 0,001$). Такая взаимосвязь не

зависела от пола, возраста, наличия сахарного диабета и сопутствующих респираторных заболеваний.

Гипертония, ожирение и диабет считаются наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями, взаимосвязанными с COVID-19 [126]. Более высокие степень тяжести заболевания и уровень смертности, как правило, отмечались у пожилого населения (> 50 лет).

Среди больных COVID-19 наблюдается более высокая частота поражения почек, связанная с более высокими показателями смертности [93, 165]. Хроническая болезнь почек (ХБП) связана с тяжестью инфекции COVID-19 [148]. Способность вируса SARS-CoV-2 связывать и снижать уровень АПФ 2 в целевых тканях ответственна за наблюдаемое увеличение азота мочевины крови, протеинурию и гематурию, связанные с повреждением почек [68]. Таким образом, связанное с COVID-19 снижение АПФ 2, скорее всего, приводит к нарушению баланса АПФ/АПФ 2 в почках, что приводит к устойчивой стимуляции активности АПФ и Ang-II и повреждению почек.

Повышенный уровень АПФ наблюдался в бронхоальвеолярной жидкости у лиц с ОРДС [191]. Хотя у пациентов с ОРДС было зарегистрировано снижение циркулирующего АПФ, это может быть следствием прогрессирующего повреждения легочной ткани, поскольку повышенные уровни АПФ выявлены в бронхоальвеолярных жидкостях у лиц с ОРДС [101]. Положительная связь между генотипом DD и ОПЛ/ОРДС и соответствующим повышением уровней АПФ предполагает потенциальное участие повышенного Ang-II в этиопатологии ОРДС.

В проспективное когортное исследование Gunal O. и соавторов (2021) было включено 90 пациентов с COVID-19 [75]. Из них бессимптомное течение инфекции было зарегистрировано у 30 больных, легкое течение – у 30, и тяжелое – у 30. Результаты показали, что возраст больных и частота сопутствующей патологии значительно увеличивались от группы с бессимптомным течением заболевания к группе с тяжелым течением. Пожилой возраст, сахарный диабет и наличие ишемической болезни сердца (ИБС) были независимыми факторами риска тяжелого течения COVID-19 (ОШ = 1,052, 95 % ДИ: [1,021–1,083],

ОШ = 5,204, 95% ДИ: [1,006–26,892] и ОШ = 5,922, 95% ДИ: [1,109–31,633]), $p < 0,05$, соответственно. Кроме того, для всех 9 (8,9 %) пациентов с летальным исходом регистрировалось тяжелое течение заболевания.

По данным Sabater Molina M. и соавторов (2022), более старший возраст (ОШ = 1,47), мужской пол (ОШ = 1,98) и сопутствующие заболевания (ОШ = 2,52) увеличивают риск госпитализации в отделение интенсивной терапии или смерти по сравнению с более доброкачественным амбулаторным течением [205]. Такие выводы были основаны на результатах исследования, включавшего в себя 318 больных COVID-19, из них мужчины 62,6 %, женщины 37,4 %, средний возраст больных ($59,6 \pm 17,3$) года. Все пациенты были разделены на группы по степени тяжести НКИ: амбулаторные пациенты ($n = 104$, 32,7 %), госпитализированные в отделения ($n = 73$, 23,0 %) и отделение интенсивной терапии (ОИТ) ($n = 84$, 26,4 %), умершие ($n = 57$, 17,9 %). У всех пациентов получена информация о сопутствующих заболеваниях (диабет, гипертония, ожирение, заболевания легких и рак легких).

Исследование ученых из Великобритании (2021) было направлено на поиск предикторов длительного течения COVID-19. Результаты показали, что у пациентов, которые в течение 1 недели заболевания предъявляли жалобы на более чем 5 симптомов, статистически значимо чаще НКИ принимала затяжное течение (ОШ = 3,95, 95% ДИ [3,10–5,04], $p < 0,05$). Авторами была разработана модель прогнозирования длительного течения COVID-19, где в качестве переменных используются возраст, пол и количество симптомов в течение первой недели болезни [86].

Результаты целого ряда исследований указывают на тот факт, что COVID-19 является независимым фактором риска развития ОКС в постковидном периоде. При сравнении факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ОКС и перенесенной НКИ и пациентов с ОКС без НКИ в первой группе чаще регистрировались больные более молодого возраста (средний возраст 68,7 против 66,9 года, соответственно). С другой стороны, в группе пациентов с ОКС и перенесенной НКИ реже регистрировали наличие

сахарного диабета (24,6 % против 28,1 %) и цереброваскулярных заболеваний (7,0 % против 8,6 %) [199].

Наиболее распространенным сердечно-сосудистым осложнением у пациентов после перенесенного COVID-19 является повреждение миокарда, в 21,2 % (95% ДИ [12,3–30,0]), связанное с более высокими показателями смертности (51,2 % против 4,55 %, $p < 0,001$) [110], плохими исходами [81, 83] и госпитализациями в отделение интенсивной терапии (ОР = 3,78, 95 % ДИ [2,07–6,89]) [152]. Более того, повреждение миокарда расценивалось как независимый предиктор смерти (коэффициент риска ОШ = 2,25, 95 % ДИ [1,27–3,96], $p = 0,005$) [222].

Результаты проспективного наблюдательного когортного исследования с участием 100 пациентов, перенесших COVID-19, показали поражение сердечно-сосудистой системы в результате острой инфекции у 78 (78 %) пациентов, обнаруженное с помощью, стандартизированной МРТ сердца, независимо от ранее существовавших сердечно-сосудистых состояний [197]. Наиболее распространенной аномалией было воспаление миокарда, обнаруженное у 60 (50 %) пациентов, перенесших COVID-19 (60 %), за которым следовали региональное рубцевание и перикардиальное усиление контуров. Кроме того, у пациентов, перенесших COVID-19, регистрировались более низкая фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), более высокие объемы левого желудочка по сравнению со здоровыми контрольными лицами и контрольными лицами с соответствующими факторами риска.

У выживших после COVID-19 наблюдается более высокий риск миокардита (ОШ = 5,38, 95 % ДИ [3,80–7,59]) через 30 дней после выписки и ишемической болезни сердца (ИБС) (ОШ = 1,66, 95 % ДИ [1,52–1,80]), такой как острая ишемическая болезнь сердца (ОШ = 2,048, 95 % ДИ [1,752–2,393]), инфаркт миокарда (ОШ = 1,979, 95 % ДИ [1,831–2,138]), ишемическая кардиомиопатия (HR = 2,811, 95 % ДИ [2,477–3,190]) и стенокардия (HR = 1,707, 95 % ДИ [1,545–1,885]) [181, 182].

В работе Орловой Н. В. и соавторов (2021) изучались клинико-диагностические показатели у пациентов с острым коронарным

синдромом, перенесших НКИ [14]. В исследование было включено 185 пациентов с ОКС, из них 109 больных (группа 1) с НКИ в анамнезе, 76 (группа 2) – без перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе. Результаты показали более высокие показатели свертывания крови и более низкие показатели уровня глюкозы крови, холестерина, ЛПОНП, триглицеридов у пациентов 1-й группы. Авторы установили, что на фоне множественного поражения коронарных сосудов заражение вирусом SARS-CoV-2 является независимым фактором риска развития острого коронарного синдрома. Кроме того, в 1-й группе больных реже встречались факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Эхокардиография (ЭхоКГ) – основной неинвазивный метод визуализации при ОКС, позволяющий проводить диагностику инфаркта миокарда на всех стадиях и оценивать его осложнения, а также выявлять неишемические состояния, сопровождающиеся жалобами на боли в грудной клетке и изменениями на электрокардиограмме (например, аортальный стеноз и кардиомиопатии), в том числе непосредственно у постели больного [1].

Такие возможности метода как контрастная эхокардиография, технология «speckle tracking» (анализ траектории движения эхогенных участков для более точной оценки функции миокарда) и трехмерная эхокардиография обеспечивают его высокие диагностические и прогностические преимущества.

ЭхоКГ активно используют для диагностики и оценки прогноза различных осложнений острого инфаркта миокарда (ОИМ) [40].

Так, например, высокие чувствительность и специфичность ЭхоКГ, достигающие 100 %, доказаны при диагностике разрыва межжелудочковой перегородки (МЖП) [134].

Наличие по данным ЭхоКГ перикардиального выпота является негативным прогностическим маркером, указывающим на дальнейшее развитие сердечной недостаточности и летальности [151]. В работе Figueras J. и соавторов (2010) наличие перикардиального выпота в умеренном или значительном количестве приводило к летальному исходу среди больных с ОИМ в 43 % случаев в течение 30 дней. При наличии тампонады и электромеханической диссоциации показатели

смертности достигали 89 %. При этом смертность среди больных с незначительным количеством перикардиального выпота составляла 22 % ($p < 0,001$). Авторы отмечают, что процедура перикардиоцентеза значительно снижала уровень смертности даже в группе больных с тампонадой и электромеханической диссоциацией.

В работе Гукасяна В. А. и соавторов (2012) по данным эхокардиографии с фармакологической нагрузкой определялось прогностическое значение параметров жизнеспособности миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ОКС [3]. Исследование включало 91 пациента с ОКС. Авторами был выявлен ряд предикторов кардиальных осложнений и ряд предикторов летальности от заболеваний сердца: индекс нарушения сегментарной сократимости (ИНСС), число асинергичных сегментов и общая фракция выброса (ОФВ) в состоянии покоя; ОФВ, ИНСС, число сегментов с отрицательным ответом при инфузии малых доз препаратов; ОФВ, Δ ОФВ (по отношению к исходным данным), положительный или отрицательный результат пробы на высоте нагрузочного теста. Результаты показали, что смертность значительно увеличивается при низком миокардиальном/коронарном резерве. В тоже время высокий миокардиальный/коронарный резерв ухудшает прогноз в отношении основных кардиальных осложнений.

У пациентов с ОИМ в качестве прогностических маркеров с помощью ЭхоКГ также оцениваются анализ объема ЛЖ и степень митральной регургитации, поиск зон нарушения локальной сократимости, оценка систолической и диастолической функций сердца [192].

Новая коронавирусная инфекция оказала серьезное влияние на патогенез сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе на развитие острого коронарного синдрома [237]. Изучение эхокардиографических изменений у пациентов с острым коронарным синдромом в постковидном периоде является актуальной задачей кардиологии. Однако в современной литературе число исследований, посвященных анализу таких изменений, недостаточно.

Доказано, что в острую фазу COVID-19 регистрируется большое число отклонений в работе сердца при выполнении эхокардиографии (ЭхоКГ) даже у тех пациентов, у которых не отмечалось сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Так, в проспективном исследовании, включавшем в себя 1 216 пациентов, госпитализированных с диагнозом НКИ, у 55 % пациентов регистрировались сердечно-сосудистые отклонения по данным ЭхоКГ. При этом 46 % из них ранее не имели заболеваний сердца [145].

Особый интерес вызывает ряд работ, где у госпитализированных пациентов с COVID-19 с помощью эхокардиографии оценивалась функция сердца. Результаты показали нарушения функции правого желудочка (ПЖ) и, в меньшей степени, дисфункцию левого желудочка (ЛЖ).

Li Y. и соавторы (2020) с помощью метода ЭхоКГ оценивали продольную деформацию правого желудочка (RVLS) в качестве предиктора летальности у пациентов с НКИ [214]. В исследование были включены 120 больных с НКИ. Результаты показали, что мужской пол, острый респираторный дистресс-синдром, RVLS, фракционное изменение площади правого желудочка (ПЖ) и систолическое смещение триkuspidального кольца являются значимыми предикторами более высокого риска смертности ($p < 0,05$). Более того, авторы указывают на то, что регрессионная Модель Кокса с использованием данных RVLS (коэффициент момента риска равен 1,33; 95 % доверительный интервал (ДИ) [1,15–1,53]; $p < 0,001$; информационный критерий Акаике равен 129; С-индекс равен 0,89) предсказывает летальность гораздо точнее, чем модели с использованием данных фракционного изменения площади ПЖ (информационный критерий Акаике равен 142, С-индекс равен 0,84) или систолического смещения триkuspidального кольца (информационный критерий Акаике равен 144, С-индекс равен 0,83). Лучшее пороговое значение RVLS для прогнозирования исхода составило 23 % ($AUC = 0,87$; $p < 0,001$; чувствительность 94,4 %; специфичность 64,7 %).

Bieber S. и соавторы (2021) в своем исследовании сделали попытку охарактеризовать эхокардиографические паттерны функции желудочков у

пациентов с поражением миокарда, связанным с НКИ [170]. Авторами проспективно было обследовано 32 пациента, госпитализированных с диагнозом COVID-19. У больных оценивались наличие или отсутствие повышенного высокочувствительного тропонина Т (hsTNT+ по сравнению с hsTNT–) с помощью комплексной трехмерной (3D) эхокардиографии. По результатам обследования у 65,7 % пациентов зарегистрирована дисфункция левого и/или правого желудочка, определяемая нарушением фракции выброса левого и/или правого желудочка и измерениями деформации. Сопутствующая бивентрикулярная дисфункция была распространена у пациентов с hsTNT+. Кроме того, наблюдалось нарушение глобальной продольной деформации (GLS) левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с повреждением миокарда (13,9 % против 17,7 % для hsTNT+ против hsTNT–, $p = 0,005$), но сохранную фракцию выброса ЛЖ (52 % против 59 %, $p = 0,074$). Кроме того, у этих пациентов систолическая функция правого желудочка (ПЖ) была нарушена с более низкой фракцией выброса ПЖ (40 % против 49 %, $p = 0,001$) и сниженной свободной деформацией стенки ПЖ (18,5 % против 28,3 %, $p = 0,003$). Дисфункция миокарда частично восстановилась у пациентов с hsTNT+ после 52 дней наблюдения. В частности, показатели LV-GLS и RV-FWS значительно улучшились по сравнению с исходным уровнем при последующем наблюдении (LV-GLS: от 13,9 % до 16,5 %, $p = 0,013$; RV-FWS: от 18,5 % до 22,3 %, $p = 0,037$). Таким образом, у пациентов с повреждением миокарда, связанным с COVID-19 с помощью ЭхоКГ выявлены дисфункция ЛЖ по GLS и дисфункция ПЖ, которые, при последующем наблюдении, частично разрешились через 2 месяца.

В другом исследовании в качестве предикторов рассматривались глобальная продольная деформация левого желудочка (LV-GLS) и продольная деформация правого желудочка (RVLS) у пациентов с COVID-19 [127]. Всем пациентам, включенным в исследование, проводились двумерная эхокардиография (2D-ЭхоКГ) и спекл-трекинг ЭхоКГ (Speckle Tracking Echocardiography, STE). В зависимости от степени тяжести НКИ пациенты делились на 2 группы: тяжелое течение НКИ ($n = 44$) и НКИ легкой и средней

степени тяжести ($n = 56$). В качестве контрольной группы рассматривались пациенты без НКИ. Результаты показали, что у пациентов в группе с тяжелым течением НКИ показатели LV-GLS и RVLS были ниже, чем у пациентов с легкой и средней степенью тяжести НКИ, а также пациентов контрольной группы (LV-GLS: $-14,5 \pm 1,8$ против $-16,7 \pm 1,3$ против $-19,4 \pm 1,6$ соответственно, $p < 0,001$; RVLS: $-17,2 \pm 2,3$ против $-20,5 \pm 3,2$ против $-27,3 \pm 3,1$ соответственно, $p < 0,001$). Полученные данные подтверждают возможность рассмотрения LV-GLS и RVLS в качестве независимых предикторов высокой летальности у пациентов с COVID-19: LV-GLS ($OP = 1,63$, 95 % ДИ [1,08–2,47]; $p = 0,010$) и RVLS ($OP = 1,55$, 95 % ДИ [1,07–2,25]; $p = 0,019$).

Не менее интересны данные итальянских ученых (2020), оценивших прогностическую ценность метода ЭхоКГ у больных с НКИ [212]. Среди 49 больных самой распространенной находкой по данным ЭхоКГ была дисфункция правого желудочка, которую авторы рассматривали как независимый предиктор летальности. При анализе ROC-кривой продольная деформация свободной стенки ПЖ (RVLS) при прогнозировании смерти показала статистическую значимость: $AUC 0,77 \pm 0,08$, $p = 0,008$, глобальная деформация стенки ПЖ (RV-GLS) $AUC 0,79 \pm 0,04$, $p = 0,004$.

В проспективном многоцентровом когортном исследовании, включавшем в себя 214 пациентов с НКИ, сравнивались данные ЭхоКГ больных COVID-19 и контрольной группы, а также оценивались показатели функции левого (ЛЖ) и правого желудочка (ПЖ) в качестве предикторов летальности у больных COVID-19 [117]. По сравнению с контрольной группой, у больных COVID-19 была значительно снижена систолическая функция ЛЖ и ПЖ: GLS ($16,4 \pm 4,3$) % против ($18,5 \pm 3,0$) %, $p < 0,001$, систолическое смещение триkuspidального кольца (TAPSE) $2,0 \pm 0,4$ против $2,6 \pm 0,5$, $p < 0,001$ и RVLS $19,8 \pm 5,9$ против $24,2 \pm 6,5$, $p = 0,004$ соответственно. В многофакторной регрессионной Модели Кокса систолическое смещение триkuspidального кольца (коэффициент моментного риска равен 1,18; 95 % ДИ [1,07–1,31], $p = 0,002$), деформация ПЖ (коэффициент моментного риска равен 1,64; 95 % ДИ [1,02–2,66], $p = 0,043$) и

GLS на 1 % (коэффициент моментного риска равен 1,20; 95 % ДИ [1,07–1,35], $p = 0,002$) были статистически значимо связаны с более высоким уровнем летальности на фоне COVID-19.

Отечественные ученые также изучали динамику морфофункциональных показателей правого желудочка (ПЖ) в зависимости от тяжести пневмонии на фоне НКИ [13]. В исследование было включено 200 пациентов, обследование проводилось через 3 и 12 месяцев, после получения двух отрицательных результатов теста ПЦР. По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки пациенты делились на 2 группы: поражение легких больше 50 % (группа 1, $n = 94$) и меньше 50 % (группа 2, $n = 106$). Для оценки функции сердца использовали спекл-трекинг ЭхоКГ (Speckle Tracking Echocardiography, STE). Результаты показали восстановление функции ПЖ в течение 12 месяцев у пациентов как с тяжелым, так и с умеренным/незначительным поражением легких на фоне НКИ.

Опубликованы данные многоцентрового проспективного когортного исследования, включавшего в себя 182 пациента, госпитализированных с COVID-19 [95]. Из них тяжелая степень тяжести НКИ была установлена у 35 (20 %) больных. Терапия таким больным оказывалась в отделении интенсивной терапии. Всем пациентам выполнялась комплексная эхокардиография через 3 и 12 месяцев после выписки. Суточное мониторирование ЭКГ проводилось через 3 и 12 месяцев, у пациентов с аритмиями через 3 месяца. Результаты показали отсутствие статистически значимых изменений в структуре и функции левого или правого желудочков ($p > 0,05$), в том числе независимо от степени тяжести НКИ. К недостаткам исследования авторы относят отсутствие исходных данных ЭхоКГ госпитализированных пациентов – до развития COVID-19. Также авторы указывают на то, что в исследовании участвовали пациенты первой волны пандемии, не включавшей в себя современные штаммы SARS-CoV-2. Кроме того, по сравнению с большинством других европейских стран, Норвегия была слабо

затронута пандемией. В связи с этим порог для нахождения в отделении интенсивной терапии мог быть снижен.

Известно, что выявленная с помощью эхокардиографии сердечная дисфункция во время госпитализации по поводу COVID-19 ассоциируется с худшим исходом. Ведется глобальный научный поиск, направленный на изучение вопроса о том, является ли такая дисфункция результатом прямого повреждения сердца, или она вторична по отношению к НКИ, легочной патологии и ухудшению состояния. Сердечная дисфункция и повреждение миокарда, вызванные умеренной или тяжелой формой COVID-19 в период раннего выздоровления, активно изучались группой авторов под руководством Lassen M. В результате проведенных исследований через 3 месяца наблюдений у пациентов, перенесших НКИ, выявлена сниженная функция ЛЖ по сравнению с контрольной группой [117].

На сегодняшний день в мировой литературе не представлено достаточное количество данных, направленных на анализ эхокардиографических изменений миокарда у пациентов с ОКС, перенесших НКИ. Изучение влияния НКИ на процессы ремоделирования сердца у больных ОКС имеет важное значение для понимания патогенеза данного состояния и ранней диагностики тяжелого течения ОКС, что позволит повысить качество оказания медицинской помощи таким больным и снизить тяжесть последствий ОКС на фоне НКИ.

1.2 Иммунобиологические, клеточномолекулярные, генетические маркеры прогноза острого коронарного синдрома в постковидном периоде

В основе патогенеза острого коронарного синдрома у пациентов с перенесенной новой коронавирусной инфекцией лежит воспалительный субстрат, связанный с системным воспалением, микроваскулярной дисфункцией, эндотелиальной дисфункцией и гиперкоагуляцией [260].

Европейское общество кардиологов указывает на необходимость клинической оценки функции эндотелия у пациентов, перенесших НКИ, для

мониторинга и раннего выявления долгосрочных сердечно-сосудистых осложнений [124].

Отечественными учеными в 2021 году опубликована работа, посвященная изучению сывороточных биомаркеров для стратификации риска летального исхода у больных с НКИ [33]. Авторы разделяют все биомаркеры на маркеры повреждения (креатинфосфоктназа и другие) и коагуляции (D-димеры и другие).

Повышение уровня тропонина при COVID-19 связано с более тяжелым течением заболевания и смертностью, что подчеркивает необходимость оценки уровня тропонина при COVID-19 как прогностического фактора повреждения миокарда [121]. Авторы полагают, что повышенный уровень тропонина возникает вследствие развития вирусного миокардита и повреждения миокарда, вызванного провоспалительными цитокинами, микроангиопатии. Несмотря на то, что COVID-19 изначально проявляется как респираторное состояние, он быстро поражает сердечно-сосудистую систему, вызывая дисбаланс системы ренин-ангиотензин-альдостерон, опосредованный истощением АПФ 2, а также запускает процесс развития эндотелиальной дисфункции и микрососудистого повреждения.

Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFLT-1) – это растворимая форма рецептора-1 сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), которая обладает антиангиогенной активностью [232]. Ее основной функцией является связывание VEGF, что приводит к уменьшению его концентрации и ингибированию ангиогенеза. Это делает sFLT-1 важным регулятором образования новых кровеносных сосудов в различных тканях организма.

В настоящее время активно изучается роль sFlt-1 как предиктора раннего выявления заболеваний, в основе которых лежит ангиогенез. Множество исследований посвящено растворимой fms-подобной тирозинкиназе-1 как маркеру оценки риска возникновения преэклампсии у беременных [211]. В работе Kadife E. и соавторов (2022) на разных стадиях воспаления были выявлены различные изоформы sFLT1 [155]. Авторы рассматривают их в качестве возможного диагностического маркера сепсиса. Wada H. и соавторы (2022)

описали повышенный уровень sFLT1 в крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической болезнью почек [160].

Активно изучается роль sFLT1 у больных COVID-19. В исследовании Eguiburu-Jaime J. и соавторов (2021) была оценена возможная диагностическая значимость целого ряда маркеров в качестве предикторов дыхательной недостаточности у пациентов с НКИ [242]. Результаты показали наилучшую прогностическую точность для sFlt1: AUC-ROC = 0,815, 95 % ДИ [0,730–0,882], $p < 0,001$), чувствительность 82,7 %, специфичность 72,9 %.

В исследовании Dupont V. и соавторов (2019) у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в крови регистрировался высокий уровень sFlt1. Кроме того, была выявлена корреляция между уровнями sFlt1 и sVCAM-1 (растворимой молекулой адгезии сосудистого эндотелия 1 типа), являющейся маркером эндотелиальной дисфункции [128].

В одном из исследований изучался уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 у пациентов с COVID-19. Авторы оценили взаимосвязь уровня растворимой fms-подобной тироксинкиназы-1 с исходом заболевания (НКИ) и развитием тромбозов [236]. Факторами, независимо ассоциированными с COVID-19 и тромбозом, оказались возраст, уровень лейкоцитов в крови и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1. Повышенные уровни sFLT1 были связаны с тромбозом, особенно в подгруппе, не получавшей антикоагулянтную терапию.

В другом исследовании анализировалось возможное влияние постковидных состояний на респираторные последствия тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома через 6 месяцев от развития НКИ [123]. Результаты показали устойчивое повышение целого ряда маркеров эндотелиальной дисфункции, коррелирующее с тяжестью нарушенного газообмена: ICAM-1 (молекула клеточной адгезии, Inter-Cellular Adhesion Molecule 1), ИЛ-8 (интерлейкин 8), ET-1 (эндотелин-1) у больных, перенесших ОРДС на фоне COVID-19, через шесть месяцев после выписки из отделения интенсивной терапии.

В своей работе Zagidullin N. и соавторы (2023) в качестве потенциальных инструментов стратификации риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями изучили такие биомаркеры, как растворимый ST-2 (sST-2) [233]. Результаты показали, что Hs-TnI (ОШ = 1,354, 95 % ДИ [1,073–1,710], $p = 0,011$) и ST2 (ОШ = 1,002, 95 % ДИ [1,000–1,004], $p = 0,017$) являются высокочувствительными предикторами MACE (крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий).

Особый интерес вызывают результаты, описанные в работе Ложкиной Н. Г. и соавторов (2024), где в качестве потенциальных диагностических биомаркеров пациентов с ОКС в сочетании с COVID-19 рассматривались церамиды [94]. Церамиды – важные компоненты клеточных мембран, представленные подклассом липидных молекул и составляющие гидрофобную основу всех сложных сфинголипидов (сфингомиелина, цереброзидов, ганглиозидов). Ценность церамидов как диагностических маркеров связана с их высокой стабильностью при различных температурах. Сравнение группы больных с ОКС без НКИ и группы больных с ОКС и НКИ показало повышенный уровень церамидов в первой группе, что может указывать на их роль в патогенезе при сочетании этих заболеваний. Кроме того, наблюдалась парадоксальная реакция метаболической системы организма на острое коронарное событие в сочетании с COVID-19: уровни церамидов были значительно ниже в подгруппе с летальным исходом, чем в подгруппе выживших.

В работе Asakura H. и соавторов (2021) указывается на взаимосвязь между увеличением уровня D-димера и прогнозом заболевания [79].

D-димер вырабатывается в крови в результате деградации стабилизированного полимера фибрин (фибрин, сшитого с фактором XIII) под влиянием плазмина [63]. То есть, образование тромбов в организме происходит путем активации процесса коагуляции, а их распад – путем активации фибринолиза. В начале пандемии считалось, что повышенный уровень D-димера связан с тяжестью НКИ. Однако, даже при синтезе большого количества тромбов, которые не подвергаются тромболизису, увеличение D-димера в анализе крови

может быть незначительным [12]. В частности, при ДВС-синдроме фибринолитического типа, вызванного сепсисом, увеличение D-димера незначительно даже в тяжелых случаях [78]. Таким образом, авторы отмечают, что степень увеличения D-димера напрямую не коррелирует с тяжестью НКИ.

В работе Сабирова И. С. и соавторов (2021) систематизированы сведения о прогностическом значении D-димера в развитии тромбоэмбологических осложнений при НКИ [36]. По мнению авторов, стойкие нарушения свертывания крови, микротромботические образования, ТЭЛА и острый ИМ являются причинами высокого уровня D-димера у больных COVID-19. Кроме того, при длительной госпитализации у части больных развивается рефрактерная гипоксемия, дыхательная недостаточность, диссеминированное внутрисосудистое свертывание или смерть. Таким образом, при тяжелом течении заболевания требуется ежедневный мониторинг D-димера. Антикоагулянтная терапия назначается при уровне D-димера выше 1 000 нг/мл [163].

Антиэндотелиальные антитела – это циркулирующие аутоантитела, направленные против эндотелиальных клеток [196]. Механизм их действия направлен на ускорение процессов адгезии лейкоцитов, активацию цитотоксичности и апоптоза, а также запуск процессов коагуляции и тромбоза [85, 162]. Антиэндотелиальные антитела обнаруживаются при целом ряде аутоиммунных и воспалительных заболеваний, в основе патогенеза которых лежит эндотелиальная дисфункция [154]. Среди сердечно-сосудистых заболеваний, выявление антиэндотелиальных антител было описано при ишемической болезни сердца, связанной с нестабильной стенокардией, а также при клиническом рецидиве и рестенозе после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики [60].

Эндотелин – одна из основных молекулярных мишеней при терапии ОКС [19]. Экзогенный эндотелин-1 вызывает желудочковые аритмии при ишемии – реперфузии миокарда, а блокада рецепторов к эндотелину сокращает зону инфаркта и предупреждает аритмии [125].

Интерес представляет работа Henry B. M. и соавторов (2022) [148]. Авторы анализировали уровень антиэндотелиальных антител у пациентов с COVID-19 и их потенциальную роль в повреждении эндотелия и развитии коагулопатии, связанной с НКИ. Однако антиэндотелиальные антитела были выявлены лишь у 2 из 33 (6,0 %) пациентов. При этом у обоих пациентов при поступлении наблюдалась умеренная степень тяжести НКИ. Тем не менее, авторы подчеркивают, что недостатком исследования было измерение антиэндотелиальных антител только при поступлении, что не может исключить возможность развития патогенных антиэндотелиальных антител на более поздних стадиях заболевания, в том числе в постковидном периоде. Авторы указывают на необходимость проведения дальнейших исследований с использованием дополнительных методов для оценки наличия и потенциальной патогенной роли антиэндотелиальных антител на поздних стадиях COVID-19 и в постковидный период.

Представленные в литературе данные позволяют говорить о том, что антиэндотелиальные антитела и растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 могут быть перспективными маркерами для изучения их в качестве предикторов тяжелого течения ОКС и оценки прогноза.

Известно, что за прямое повреждение тканей вирусом SARS-CoV-2 в организме человека ответственность несет ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ 2) [227]. Поэтому особый интерес представляет изучение генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*) и гена ангиотензинпревращающего фермента 2 (*ACE2*) [144]. Учитывая значимость этих двух ферментов и их роль в развитии COVID-19, сразу несколько исследований показали, что генетические вариации *ACE* и *ACE2* могут влиять на прогрессирование заболевания и клинический исход, а также на восприимчивость к первичной инфекции.

Полиморфизм ACE I/D при COVID-19

Полиморфизм гена *ACE* I/D заключается в наличии (инсерция – I) или отсутствии (делеция – D) Alu-повтора. По данным литературы полиморфизм

ACE I/D, влияющий на функцию оси ACE/AngII/AT1R, показывает множество корреляций с вирусом SARS-CoV-2 и влияет на исход заболевания COVID-19.

Высокая распространенность полиморфизма гена ACE в этнических группах отвечает за степень тяжести сопутствующих заболеваний при COVID-19 и высокий уровень смертности в этой популяции. Это подтверждается недавним исследованием, связавшим наличие полиморфизма ACE-1 I/D с заболеваемостью и смертностью от инфекции COVID-19 [264].

У людей ген, кодирующий ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), расположен на хромосоме 17 и демонстрирует полиморфизм инсерции/делеции, который характеризуется инсерцией (аллель I) или делецией (аллель D) маркера из 287 пар оснований в инtronе 16, что приводит к формированию трех различных генотипов, т. е. гомозиготам DD или II или гетерозиготам ID. Согласно данным литературы, аллель делеции (D) встречается у 55 % популяции и связан с повышенной активностью АПФ. Это подразумевает взаимосвязь наличия аллеля D с патогенезом заболеваний, связанных с активностью РААС [136].

С помощью базы данных частот аллелей (ALFRED) была проведена оценка частоты rs4646994, представляющего полиморфизм ACE I/D [140]. В ходе исследования были получены и обобщены аллельные частоты генотипов инсерции (I, +) и делеции (D, -) в различных географических регионах из 349 выборок населения. Данные всех европейских исследований показали почти равномерное распределение частоты встречаемости аллеля ACE (I) или ACE (D), при этом среди итальянцев, евреев-ашkenази и канарцев продемонстрирована чуть более высокая распространенность этих полиморфизмов по сравнению со средними показателями в популяции. В отличие от населения Европы, среди африканского населения частота аллеля D была почти в два раза выше по сравнению с аллелем I. При этом самые высокие уровни наблюдались у пигмеев, эфиопских евреев, а также среди марокканских, нигерийских и тунисских популяций. В частности распространенность аллеля D была зарегистрирована у лиц африканского происхождения на уровне 60 %. В США неиспаноязычное черное население имеет более высокую частоту аллеля по сравнению с

неиспаноязычным белым и мексиканским американским населением [252]. Распространенность частоты аллеля D по сравнению с аллелем I была выше среди населения Ближнего Востока. При этом более высокие значения наблюдались среди арабской популяции и в популяции в Саудовской Аравии.

Повышенная частота аллеля I наблюдалась в выборках популяций из Азии (Индия, Пакистан, Непал, Таджикистан и Шри-Ланка), Океании (Новая Зеландия, Папуа-Новая Гвинея и Микронезия), Восточной Азии (Китай, Япония, Корея, Тайвань, Камбоджа, Вьетнам, Филиппины и Малайзия) и стран Южной Америки [140]. Следует отметить, что наличие аллеля I, как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии, по-видимому, связано со снижением показателей инфицирования и смертности, а также со скоростью выздоровления [230, 267]. Фактически, частота генотипа II более распространена в странах с меньшим количеством случаев COVID-19 и сравнительно низкой связанный с этим смертностью. Типичным примером этой корреляции является то, что у азиатов, у которых наблюдается более высокая популяционная генотипическая частота II по сравнению с европейцами и африканцами, наблюдаются более низкие показатели заболеваемости и смертности, связанные с COVID-19 [65, 230].

Хотя полиморфизм ACE I/D расположен в некодирующй области, его присутствие напрямую связано с регуляцией ренин-ангиотензиновой системы и связанными с ней патологическими состояниями. Положительная связь между аллелем D и высоким артериальным давлением, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, инсультом, диабетической нефропатией и болезнью Альцгеймера была тщательно изучена [126].

Наличие полиморфизма ACE I/D связано с восприимчивостью к НКИ и является независимым фактором риска смертности у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [54, 72]. Из трех полиморфизмов ACE существует положительная связь с частотой аллеля DD и заболеваемостью ОРДС, повышенной летальностью и прогностическим фактором исходов [66, 73, 203]. Кроме того, генотип DD обычно ассоциируется с более высокими уровнями

ACE по сравнению с другими генотипами и с повышенной смертностью у пациентов с острым повреждением легких (ОПЛ)/ОРДС [53, 253].

Полиморфизм ACE ID также связан с диабетической болезнью почек, причем частота распределения генотипов DD и ID выше по сравнению с когортами с недиабетической болезнью почек, что приводит к функциональному снижению функции органа [53, 253].

Результаты проспективного когортного исследования, включавшего в себя 90 пациентов с COVID-19 с бессимптомным ($n = 30$), легким ($n = 30$) и тяжелым ($n = 30$) течением заболевания, показали, что генотип ACE II был доминирующим генотипом (50 %) у бессимптомных пациентов, тогда как генотип DD был доминирующим генотипом (63,3 %) при тяжелом течении заболевания [75]. Авторы предположили, что генотип ACE II выполнял защитную роль в отношении развития тяжелого течения COVID-19 (ОШ = 1,323, 95 % ДИ [1,112–1,929], $p < 0,05$). Частоты генотипов ACE DD, DI и II определялись с помощью ПЦР в плазме крови.

Опубликованы данные крупного исследования (2021), включавшие в себя анализ данных репликационного анализа среди населения 34 стран Европы [55]. Множественный регрессионный анализ не выявил значимых связей между полиморфизмом ACE I/D и распространенностью COVID-19 (генотип DD: частичный $r = 0,161$, $p = 0,386$; генотип ID: частичный $r = -0,375$, $p = 0,841$; генотип II: частичный $r = -0,129$, $p = 0,490$). Кроме того, для полиморфизма ACE I/D не обнаружено корреляционной связи с летальностью с (генотип DD: частичный $r = 0,191$, $p = 0,302$; генотип ID: частичный $r = 0,343$, $p = 0,855$; генотип II: частичный $r = -0,218$, $p = 0,238$). Отсутствие ассоциаций между полиморфизмами ACE I/D и распространностью или смертностью от COVID-19 могло быть связано с тем, что во время пандемии произошло значительное изменение возрастной структуры пациентов. Во время второй волны пандемии число молодых пациентов увеличилось. Важно отметить, что в европейских популяциях обнаружена зависимость распространенности аллеля ACE-D от возраста. Так, более высокие частоты аллеля ACE-D регистрировались среди

пожилых людей, которые больше всего пострадали от COVID-19 во время первой волны пандемии [71].

Помимо уязвимых групп (пожилой возраст, сопутствующие заболевания), с 2020 года по настоящее время неоднократно демонстрировалось, что аллель D может указывать как на тяжесть заболевания, так и на уровень летальности. В частности, генотип DD увеличивает восприимчивость к SARS-CoV-2, а также тяжесть и смертность от COVID-19. Более того, DD может быть потенциальным фактором риска развития тяжелых, в том числе фатальных осложнений, таких как острая тромбоэмболия легочной артерии на фоне пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Так, по данным авторов (2020) распространенность COVID-19 обратно коррелирует с частотой аллеля ACE D: \log (распространенность; количество случаев/106 жителей) равна $6,358 - 0,079$ (частота аллеля D, %), $r^2 = 0,378$; $p = 0,001$ [113]. Около 38 % изменчивости распространенности можно объяснить относительной частотой аллеля ACE1 D. Также статистически значимая обратная корреляция была отмечена между смертностью, вызванной COVID-19 (коэффициент Спирмена $r = -0,510$, $p = 0,01$), и распространенностью аллеля ACE1 D. Дополнительно авторы отметили, что генотип ACE D/I может влиять на клиническое течение инфекции.

Полиморфизмы гена ACE2 при COVID-19

Генетическая изменчивость гена ACE2 в настоящее время изучается в отношении влияния определенных полиморфных аллелей на инфекцию, а также течение и исход COVID-19. Различия в частоте определенных вариантов ACE2 среди разных популяций могут указывать на их эпидемиологический статус [56, 104]. Основное внимание уделяется функциональным полиморфизмам, которые влияют на экспрессию генов, а также тем, которые вызывают структурные изменения в конечном белковом продукте.

Одним из наиболее изученных функциональных полиморфизмов гена ACE2 является rs2285666 (вариация G8790A). Полиморфный аллель A вызывает до 50 % увеличения экспрессии гена в гомозиготном состоянии по сравнению с аллелем G [57, 250]. Недавнее исследование показало, что генотип GG, связанный с более

низкими уровнями экспрессии ACE2, тесно связан с примерно двукратным риском вирусной инфекции и трехкратным увеличением риска развития тяжелой степени тяжести инфекции или даже летального исхода [58].

С другой стороны, аллель А, который характеризуется повышенной экспрессией гена и активностью фермента, был связан со сниженным риском заражения и летальности, связанной с COVID-19 [138].

Изучение частоты встречаемости вариантов в различных популяциях показало, что аллель А имеет более низкую частоту встречаемости в европейской популяции с тяжелым течением НКИ (итальянцы и другие европейцы), по сравнению с азиатами, у которых наблюдается более высокая частота встречаемости аллеля А и которые демонстрируют лучшую эпидемиологическую картину в отношении НКИ [57].

Другим примером функционального полиморфного варианта ACE2, который снижает его экспрессию, является rs5934250 [144]. Этот полиморфизм, по-видимому, имеет повышенную частоту в популяциях Европы и Африки. С другой стороны, полиморфизмы rs182366225 и rs2097723, которые, возможно, могут увеличивать экспрессию гена ACE2, более распространены в популяциях Восточной Азии [59]. Другие полиморфизмы, связанные с повышенной предрасположенностью к этой вирусной инфекции, – это rs4646114 и rs4646115, которые широко распространены на африканском континенте, в отличие от rs536092258 и rs370596467, которые обеспечивают благоприятный ответ на инфекцию и преобладают в Южной и Восточной Азии [258].

В работе Srivastava A. и соавторов (2020) отмечается, что частота аллеля rs2285666 (G8790A) гена ACE2 значительно выше ($p < 0,0001$) среди индийской популяции по сравнению с европейскими, американскими или африканскими [138]. В Индии частота альтернативного аллеля однонуклеотидного варианта (ОНВ) (rs2285666) варьировалась от 33 % до 100 % в популяции. Регрессионный анализ показал значительную корреляцию между частотой аллеля и числом случаев НКИ ($p < 0,05$).

В другом исследовании изучалась ассоциация между 8 SNP генов AGTR1, ACE2 и ACE и тяжестью заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2 [205]. В исследование было включено 318 (возраст $(59,6 \pm 17,3)$ года, мужчины 62,6 %) пациентов с COVID-19, сгруппированных по степени тяжести НКИ: амбулаторные пациенты ($n = 104$, 32,7 %), госпитализированные в отделения ($n = 73$, 23,0 %) и отделение интенсивной терапии (ОИТ) ($n = 84$, 26,4 %), умершие ($n = 57$, 17,9 %). Получена информация о сопутствующих заболеваниях (диабете, гипертонии, ожирении, заболеваниях легких и раке легких). Результаты показали связь четырех ОНВ гена ACE2 с тяжестью заболевания. Так, rs2074192 и rs1978124 показали защитный эффект (G/A против GG-AA, ОШ = 0,32, 95 % ДИ [0,12–0,82], $p = 0,016$, и A/G против AA-GG, ОШ = 0,37, 95 % ДИ [0,14–0,96], $p = 0,038$ соответственно. С другой стороны, ОНВ rs2106809 и rs2285666 были связаны с повышенным риском госпитализации и тяжелым течением заболевания (C/C против T/C-T/T, ОШ = 11,41, 95 % ДИ [1,12–115,91], $p = 0,012$) и (A/A против GG-G/A, ОШ = 12,61, 95 % ДИ [1,26–125,87], $p = 0,0081$) соответственно. Многофакторный анализ продемонстрировал роль определенных генотипов ACE2 с тяжестью COVID-19 (ОШ = 0,31, ОШ = 0,37 для rs2074192 и rs1978124, и ОШ = 2,67, ОШ = 2,70 для rs2106809 и rs2285666 соответственно). Таким образом, различные генетические варианты гена ACE2 связаны с тяжелым клиническим течением НКИ и высокой летальностью. Кроме того, распространенные ОНВ гена ACE2 в популяции могут модулировать тяжесть инфекции COVID-19 независимо от других известных маркеров, таких как пол, возраст и сопутствующие заболевания.

Alimoradi N. и соавторы (2022) оценили роль полиморфизмов генов RAS, ACE1 (A2350G) и ACE2 (G8790A) в качестве предикторов риска, восприимчивости и тяжести течения COVID-19 [241]. Исследование включало в себя 129 больных: группа контроля без COVID-19 ($n = 50$), группа больных COVID-19, которым не требовалась госпитализация ($n = 35$) и группа пациентов с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии ($n = 44$). Результаты показали, что восприимчивость к инфекции

COVID-19 была связана с возрастом, генотипом GG A2350G (ОШ = 4,7; 95 % ДИ [1,4–15,1], Ра = 0,01 и ОШ = 2,5; 95 % ДИ [1,05–6,3], Рс = 0,040) и генотипом GG G8790A (ОШ = 6,17; 95 % ДИ [1,05–35,71], Ра = 0,044 и ОШ = 5,5; 95 % ДИ [2,4–12,4], Рс = 0,0001). Аллель G A2350G (ОШ = 1,74; 95 % ДИ [0,73–4,17], Ра = 0,21 и ОШ = 2,1; 95 % ДИ [1,2–3,5], Рс = 0,007) и аллель G G8790A (ОШ = 4,26; 95 % ДИ [1,7–10,65], Ра = 0,002 и ОШ = 4,7; 95 % ДИ [2,4–9,2], Рс = 0,0001) чаще встречались у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии, и в группе больных COVID-19. Также поражение легких на фоне COVID-19 было связано с возрастом и сопутствующими заболеваниями, такими как диабет. Более того, результаты подтверждают связь между диким генотипом (GG) ACE2 и гомозиготным генотипом (GG) ACE1 и чувствительностью к инфекции COVID-19, но не ее тяжестью.

Ассоциации полиморфизма генов ACE и ACE2 с сердечно-сосудистыми заболеваниями

В литературе также описаны ассоциации полиморфизма гена ACE с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе с ОКС.

В ряде исследований генотип ACE DD функционировал как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний в Японии [51, 67, 172].

Так, результаты проспективного когортного исследования, включавшего в себя 515 пациентов с гипертонической болезнью, продемонстрировали негативное влияние носительства аллеля D гена ACE I/D на течение сердечно-сосудистых заболеваний [74]. Более того, полиморфизм AGT влиял на частоту встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с генотипом DD отмечалась более высокая активность АПФ в тканях и повышенная экспрессия гена ACE при остром коронарном синдроме. Эти наблюдения объясняют более высокую частоту сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гипертонией и генотипом DD.

В другом исследовании изучался генотип гена ACE и его влияние на снижение артериального давления на фоне терапии периндоприлом и сосудистые события, а также деменцию и снижение когнитивных функций в группах

пациентов с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе [251]. Генотипы ACE I/D оценивались у 5 688 пациентов, с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе, которые участвовали в исследовании PROGRESS. Генотип DD гораздо реже встречался в азиатской популяции пациентов (китайцы и японцы, 14,7 %), чем в европейской популяции (32,0 %), $p < 0,0001$. Не было выявлено ассоциаций между генотипами ACE и анамнезом цереброваскулярных заболеваний или факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая исходный уровень артериального давления. Генотип ACE не был связан с долгосрочными рисками инсульта, сердечных событий, смертности, деменции или снижения когнитивных функций; а также он не был маркером снижения артериального давления, связанного с использованием ингибитора АПФ (периндоприл). Кроме того, не было никаких доказательств того, что генотип ACE влиял на терапию периндоприлом в сравнении с плацебо. По мнению авторов исследования, у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями знание генотипа ACE не может быть использовано для прогнозирования риска заболевания или персонализированного назначения периндоприла для снижения артериального давления.

В отечественной литературе также показана взаимосвязь полиморфизма гена ACE с сердечно-сосудистыми осложнениями. Так, в работе Налесника Е. О. и соавторов (2022) изучалась ассоциация полиморфного варианта INS/DEL гена ACE с осложнениями плановых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [5]. Исследование включало 286 пациентов с хронической коронарной болезнью сердца. Результаты показали, что аллель I гена ACE связан с риском отдаленных сердечно-сосудистых осложнений – острый коронарный синдром (ОШ = 1,610, 95 % ДИ [1,007–2,573], $p = 0,045$) и тромбоз стентов (ОШ = 2,073, 95 % ДИ [1,178–3,650], $p = 0,01$). Генотип II гена ACE связан с повышенным риском любых острых клинических осложнений ЧКВ (ОШ = 1,996, 95 % ДИ [1,024–3,980], $p = 0,041$) и риском тромбоза стентов (ОШ = 3,498, 95 % ДИ [1,178–10,392], $p = 0,018$).

Также было показано, что в российской популяции более тяжелое течение кардиоваскулярной патологии связано с носительством генотипа ACE2 rs2285666 [4].

Неоднозначные результаты научных исследований показывают, что на тяжесть развития заболеваний оказывает влияние множество полиморфизмов генов. Возможно, в будущем исследования полиморфизмов всего генома (GWAS) на более репрезентативных выборках пациентов, разных по полу, возрасту и расовой принадлежности, будут более показательны.

ГЛАВА 2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования и клиническая характеристика больных

Всеми пациентами заполнялась форма информированного согласия на участие в исследовании.

Дизайн исследования. Проведено проспективное когортное исследование. Изначально в региональный сосудистый центр поступило 1 200 пациентов с подозрением на ОКС, в последующем аналитическим ретроспективным методом был проведен анализ 1 200 медицинских историй болезней пациентов с острым коронарным синдромом в течение 2022–2023 гг. Все пациенты поступили неотложно бригадой СМП. С помощью медицинской информационной системы были получены сведения о перенесенной НКИ и было рассчитано отношение шансов наличия/отсутствия заболевания в зависимости от условий анамнеза, жалоб.

Далее пациенты были распределены на ОКС с перенесенной НКИ ($n = 640$) и на ОКС без перенесенной НКИ ($n = 560$). Согласно имеющимся данным, была проведена оценка клинических, лабораторных и инструментальных исследований согласно клиническим рекомендациям, утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации [26, 28, 29]. Через 12 недель после перенесенной НКИ у пациентов с ОКС дополнительно были проанализированы показатели коагулограммы, биохимические и молекулярные маркеры, а также проведено психологическое анкетирование с целью уточнения диагноза ПКС.

На основании полученных данных с помощью математических и статистических методов были сформированы фенотипы с наиболее перспективными показателями и оптимальным размером выборки.

В окончательное диссертационное исследование вошли 118 пациентов с ОКС и ПКС, из них 57 женщин и 61 мужчина, у которых были оценены «конечные точки»: жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, кардиогенный

шок, диссекция сосуда, тромбоз сосуда, повторные госпитализации (коронарная ишемия), смерть от сердечно-сосудистых причин, повторная реваскуляризация, госпитализация по поводу декомпенсации ХСН, острое нарушение мозгового кровообращения и некоронарная реваскуляризация с указанием сроков и причин завершения госпитализации.

Все пациенты поступили в региональный сосудистый центр посредством скорой помощи с подозрением на острый коронарный синдром с 16 февраля 2022 года по 14 октября 2023 года, на этапе поступления пациентам была проведена коронароангиография со стентированием.

При тщательном сборе анамнеза в исследуемой группе был установлен перенесенный COVID-19 (доказан с помощью повышенного Ig G, наличия положительного результата ПЦР материала мазка из носоглотки в анамнезе). Средний возраст женщин составил $(57,5 \pm 6,2)$ года, мужчин – $(53,7 \pm 8,3)$ года. Группу сравнения составили 121 пациент с ОКС без НКИ, подтвержденной мазком ПЦР или титром антител, из них 62 мужчины и 59 женщин. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту и объему проведенной терапии.

Дизайн исследования, анкета для пациента, анкеты для психологического тестирования и форма информированного согласия прошли экспертизу, были одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (Протокол № 155 от 29.11.2023, г. Новосибирск), а также проведение диссертационного исследования было одобрено на заседании проблемной комиссии «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» (Протокол № 1 от 25.10.2023). Каждый пациент подписывал информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с этическими требованиями Всемирной организации здравоохранения.

Диагноз COVID-19 устанавливался согласно временным клиническим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 18 (26.10.2023), одобренным

научно-практическим советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Дополнительным критерием включения в исследование являлось наличие перенесенной НКИ, соответствующей критериям диагноза «Постковидный синдром», указанным в методических рекомендациях «Особенности течения long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» [25]. В соответствии с внесенными дополнениями в Международный классификатор болезней (МКБ-10), постковидный синдром возникает у лиц после коронавирусной инфекции с подтвержденным заражением SARS-CoV-2 через 3 месяца после начала COVID-19. Также установление диагноза ПКС отслеживали при помощи медицинской информационной системы (МИС), где уже был задокументирован диагноз «постковидный синдром», согласно международной классификации болезней (МКБ-10) U09.9. Всем пациентам с целью выявления диагноза ПКС проводились психологические тесты на бессонницу ISI (Приложение В), тесты на депрессию и тревожность HADS (Приложение Б), тесты на астению MFI-20 (Приложение Г). У пациентов, включенных в исследование, диагноз перенесенного ранее COVID-19 устанавливался в соответствии с рекомендуемыми методами лабораторной диагностики, указанными во временных клинических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 18 (26.10.2023), одобренных научно-практическим советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации [25].

Диагноз ОКС устанавливался согласно критериям, установленным Российским кардиологическим обществом, а также в соответствии с клиническими рекомендациями от 2020 года «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST кардиограммы», «Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST кардиограммы» от 2020 года, одобренными научно-практическим советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Диагноз ОКС устанавливался согласно классическим признакам: а) типичный болевой приступ; б) изменения ЭКГ в 2 и более последовательных отведениях (высокоамплитудный Т,

отрицательный Т, подъем сегмента ST, патологический Q, депрессия сегмента ST, наличие QR); в) динамические изменения в уровне ферментов (КФК, КФК-МВ, ТнТ, ТнI). При дифференциальной диагностике заболевания, было выявлено, что у 63 пациентов была нестабильная стенокардия (53,4 %), острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST диагностирован у 25 пациентов (21,2 %), острый коронарный синдром без подъема сегмента ST диагностирован у 30 пациентов (25,4 %).

Диагноз АГ устанавливался согласно критериям, установленным Российским кардиологическим обществом, а также в соответствии с клиническими рекомендациями от 2020 года «Артериальная гипертензия у взрослых», одобренными научно-практическим советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Уровень систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст.

Диагноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) устанавливался согласно критериям, установленным Российским кардиологическим обществом, а также в соответствии с клиническими рекомендациями от 2020 года «Хроническая сердечная недостаточность», одобренными научно-практическим советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Диагноз сахарный диабет (СД) устанавливался согласно критериям, установленным Российской ассоциацией эндокринологов, а также в соответствии с клиническими рекомендациями от 2019 года «Сахарный диабет 2 типа у взрослых», одобренными научно-практическим советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Использовалось определение функционального класса (ФК) согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации 1964 г. (New York Heart Association (NYHA): I ФК – стенокардия при интенсивной физической нагрузке; II ФК – стенокардия при ходьбе более чем на 300 м, прогулке в холодную погоду, после еды; III ФК – стенокардия при ходьбе не более чем на 300 м; IV ФК – стенокардия при минимальной физической нагрузке, иногда может возникать в покое.

Критерии включения и исключения представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Критерии включения в исследование и критерии исключения

Критерии включения	Критерии исключения
<p>1. Мужчины и женщины в возрасте до 75 лет.</p> <p>2. Документированный острый коронарный синдромом.</p> <p>3. Подтверждение диагноза типичной клиникой, ЭКГ, элевацией кардиоспецифических ферментов (КФК, КФК-МВ, тропонин I), коронароангиографией и длительностью периода «симптом–вмешательство» до 24–48 часов;</p> <p>4. Информированное согласие на участие в исследовании.</p>	<p>1. Отсутствие информированного согласия больного.</p> <p>2. ХБП более С3А.</p> <p>3. Цирроз печени.</p> <p>4. ЗНО.</p> <p>5. Наркомания, токсикомания.</p> <p>6. Вирус иммунодефицита человека.</p> <p>7. Неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования.</p> <p>8. Наличие противопоказаний к диагностическим процедурам, предусмотренным протоколом исследования.</p>

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте до 75 лет с документированным острым коронарным синдромом, подтвержденным типичной клиникой, ЭКГ, элевацией кардиоспецифических ферментов (КФК, КФК-МВ, тропонин I), коронароангиографией и длительностью периода «симптом–вмешательство» до 24–48 часов; подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Из исследования исключались пациенты с отсутствием информированного добровольного согласия больного, терминальной почечной и печеночной недостаточностью, с онкологией I–IV стадий, наркоманией, токсикоманией, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), неспособностью понимать и выполнять требования протокола исследования, наличием противопоказаний к диагностическим процедурам, предусмотренным протоколом исследования.

Первую запись электрокардиографии (ЭКГ) пациенту проводила бригада скорой медицинской помощи в момент приезда к больному, вторую делали при поступлении в региональный сосудистый центр. Запись ЭКГ проводилась в

12 стандартных отведений с помощью шестиканального аппарата Megacart (Simens-Elema AB, Германия) и по Слопаку (с целью уточнения локализации ишемии). По ЭКГ определяли динамику, локализацию и стадию острого коронарного синдрома: элевация либо депрессия сегмента ST, инверсия либо сглаженность зубца Т, формирование зубца Q или изменение комплекса QRS.

Осмотр пациента проводился комиссией в составе врача-кардиолога, врача анестезиолога-реаниматолога, врача-рентгенэндоваскулярного хирурга. Минут приемный покой, пациент транспортировался в рентген-операционную для проведения операции ЧТКА со стентированием.

Всем пациентам в начале исследования (1 точка) и через 6 месяцев от начала первичного наблюдения (2 точка) проводили общеклиническое обследование с оценкой жалоб и клинического статуса, лабораторное обследование с проведением общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи и инструментальные обследования (электрокардиографию (ЭКГ). ЭКГ также записывались на догоспитальном этапе по стандартной методике в 12 отведениях на шестиканальном аппарате электрокардиографе Megacart (Simens-Elema AB, Германия). По динамике ЭКГ определяли характер изучаемых явлений (рубцовые изменения, признаки ишемии, признаки гипертрофии и/или перегрузки различных отделов сердца, нарушения ритма сердца). ЭКГ-признаки недостаточности коронарного кровообращения оценивали по наличию изменений конечной части желудочкового комплекса в виде депрессии сегмента ST, элевации сегмента ST и инверсии или сглаженности зубца Т. Рубцовые изменения определяли по наличию патологического зубца Q, снижению амплитуды зубца R.

Селективную коронарографию проводили по методике F. M. Sones (1959) и M. Judkins (1967) на 1–2-е сутки от развития острого коронарного синдрома (ОКС) на ангиографической установке фирмы General Electric optima igs 330 (США) с фиксацией изображения на компьютере. Всем пациентам ставились коронарные стенты с лекарственным покрытием эверолимус фирм Abbot Medical (США), Meril Life Sciences (Индия), NanoMed (Пенза, Россия), система доставки быстрой смены rapid exchange (RX) с раздуваемым полуподатливым баллоном,

минимально выходящим за пределы стента. Данные стенты изготовлены из кобальт-хромового сплава, достаточно эффективные и безопасные.

В качестве рентгенконтрастного вещества применяли «Ультравист 300» (Bayer AG, Германия). Препарат вводили в левую коронарную артерию по 8–10 мл со скоростью 3–4 мл/с, в правую коронарную артерию – по 6–8 мл со скоростью 2 мл/с. Для катетеризации левой коронарной артерии (ЛКА) использовали левые диагностические катетеры Judkins или Amplatz диаметром 6 Fr при пункции бедренной артерии, и катетеры Sonos диаметром 5 Fr при пункции лучевой артерии.

Для катетеризации правой коронарной артерии (ПКА) использовали правые диагностические катетеры Judkins или Amplatz диаметром 6 Fr при трансфеморальном доступе, и катетеры Sonos диаметром 5 Fr при трансррадиальном доступе.

При анализе коронарографий определялся тип коронарного кровоснабжения (правый, левый, сбалансированный) по методике M. J Shlesinger, а также характер поражения артерий (количество, локализацию, степень) в соответствии с модифицированной классификацией Syntax score.

Оперативное вмешательство проводилось под местной инфильтрационной анестезией, под контролем врача-анестезиолога, но без применения анестезиологического пособия при стабильном течении операции. При выраженным болевом синдроме, пациенту вводился наркотический анальгетик морфин 1 % – 1,0 мл в/в на разведении физиологическим раствором до 10–20 мл. Данный раствор вводился медленно до купирования болевого синдрома, либо производилась индукция фентанилом 0,005 % 2,0–4,0 мл внутривенно.

При проведении селективной коронарографии всем пациентам начата инсуфляция увлажненным кислородом с объемной скоростью 4–6 литров в минуту.

Эхокардиография проводилась всем пациентам на 1-е сутки от поступления в стационар и через 6 месяцев с использованием цветного УЗ сканера «General electric» (США). Исследование включало одно- и двухмерное сканирование, с

применением доплерографии в импульсном и постоянном волновом режимах, а также цветовое доплеровское картирование кровотока. При анализе ЭхоКГ в покое оценивался конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, который был измерен из длинной оси на уровне головок папиллярных мышц, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ и индекс конечного диастолического объема (ИКДО) ЛЖ, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, конечный систолический объем (КСО) ЛЖ и индекс конечного систолического объема (ИКСО) ЛЖ. Для вычисления глобальной сократимости ЛЖ использовалась количественная оценка двухмерных эхокардиограмм – метод дисков (модифицированный метод Симпсона), учитывая КДО ЛЖ и КСО ЛЖ. Ударный объем (УО) ЛЖ был рассчитан по следующей формуле:

$$YO = TVI \times LVOT \text{ area}, \quad (2)$$

где TVI – время интегральной скорости в выходном отделе ЛЖ;

$LVOT \text{ area}$ – площадь выходного отдела ЛЖ.

Время интегральной скорости в аорте рассчитывалось пульсовым доплером в апикальной позиции. Сердечный выброс (СВ) рассчитывался как произведение УО ЛЖ на частоту сердечных сокращений (ЧСС), сердечный индекс (СИ) – как отношение СВ к площади поверхности тела. Для оценки геометрических особенностей ремоделирования ЛЖ также измерялась толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), индекс относительной толщины стенки ЛЖ ($2 \text{ H/D} = \text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} / \text{КДР ЛЖ}$), индекс сферичности ЛЖ в систолу ($\text{ИС}_{\text{сист.}} = \text{КСР ЛЖ} / \text{продольный размер ЛЖ в систолу}$), индекс сферичности ЛЖ в диастолу ($\text{ИС}_{\text{диаст.}} = \text{КДР} / \text{продольный размер ЛЖ в диастолу}$), интегральный систолический индекс ремоделирования ($\text{ИСИР} = \text{ФВ ЛЖ} / \text{ИС}_{\text{сист.}}$). Проводились продольное и поперечное измерения левого предсердия (ЛП), площадь ЛП оценивалась планометрически.

Оценка степени митральной недостаточности была рассчитана двумя способами: 1 – как соотношение площади митральной регургитации к площади

левого предсердия; 2 – по PISA (площадь проксимальной струи регургитации). PISA была оценена при цветной доплерографии путем измерения радиуса гемисфера, образованной проксимальной струей регургитации, рассчитана как $2\pi r^2$. Затем рассчитывалась площадь поверхности эффективной регургитации (ERO), которая равнялась соотношению скорости потока PISA к пиковой скорости митральной регургитации (Piak MR).

С помощью цветного доплеровского картирования оценивалась степень триkuspidальной регургитации.

Систолическое давление в легочной артерии (ДЛА) было рассчитано по скорости триkuspidальной регургитации (TR velocity) по данным непрерывно-волнового доплера. $\text{ДЛА} = 4 \text{ (TR velocity)}^2 + \text{давление правого предсердия (ДПП)}$. Давление в ПП определяли эмпирически, по размерам нижней полой вены (НПВ) на вдохе. Если на вдохе размер НПВ уменьшается на 40 % и больше, то ДПП соответствует 5 мм рт. ст., если уменьшение составляет 10–39 %, то ДПП – 10 мм рт. ст., если уменьшение менее 10 %, то ДПП – 15 мм рт. ст.

Анализ сегментарной сократимости проводили по модели, предложенной Американской ассоциацией эхокардиографистов, основанной на анализе сократимости 16 сегментов миокарда ЛЖ, получаемых из парастернального доступа по длинной оси, апикального доступа (двух- и четырехкамерная позиция) и поперечных сечений на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и апикальной части ЛЖ [134]. Количественную оценку кинетики стенок ЛЖ осуществляли с использованием общепринятой четырехбалльной системы, где за 1 балл принимался нормокинез, за 2 – гипокинез, за 3 – акинез, за 4 – дискинез; определялся индекс нарушения сегментарной сократимости (ИНСС), как отношение суммы баллов к общему количеству сегментов. При нормальной сократимости всех визуализированных сегментов ИНСС равен 1,0, который увеличивается при наличии зон с нарушенной сократимостью ЛЖ.

Систолическая функция правого желудочка (ПЖ) была оценена визуально и методом TAPSE. TAPSE измерялось в М-режиме через латеральную позицию кольца триkuspidального клапана.

Для определения диастолической функции ЛЖ была проведена трансмитральная доплерография, по данным которой оценивалась скорость

раннего наполнения ЛЖ (пик Е), скорость позднего наполнения ЛЖ систолой предсердия (пик А), измерено время пика Е или время диастолы (ДТ). Нормальная диастолическая функция, где $E/A = 0,8–1,5$, $DT = 160–240$ м/с, первый тип диастолической дисфункции миокарда – инвертированный или псевдонормальное наполнение, где $E/A < 0,8$, $DT > 160–240$ м/с; второй тип нарушения диастолической дисфункции – рестриктивное наполнение, где $E/A > 1,5$, $DT < 160–240$ м/с, возникает при возрастании давления в ЛП.

Кроме того, с помощью эхокардиографии оценивали изменения геометрии ЛЖ, выявляли либо исключали тромбоз полостей сердца, септальные дефекты.

Всем пациентам помимо общеклинических методов исследования проводилось определение маркеров эндотелиальной дисфункции, молекулярно-генетических маркеров (подробно ниже) (Рисунок 1).

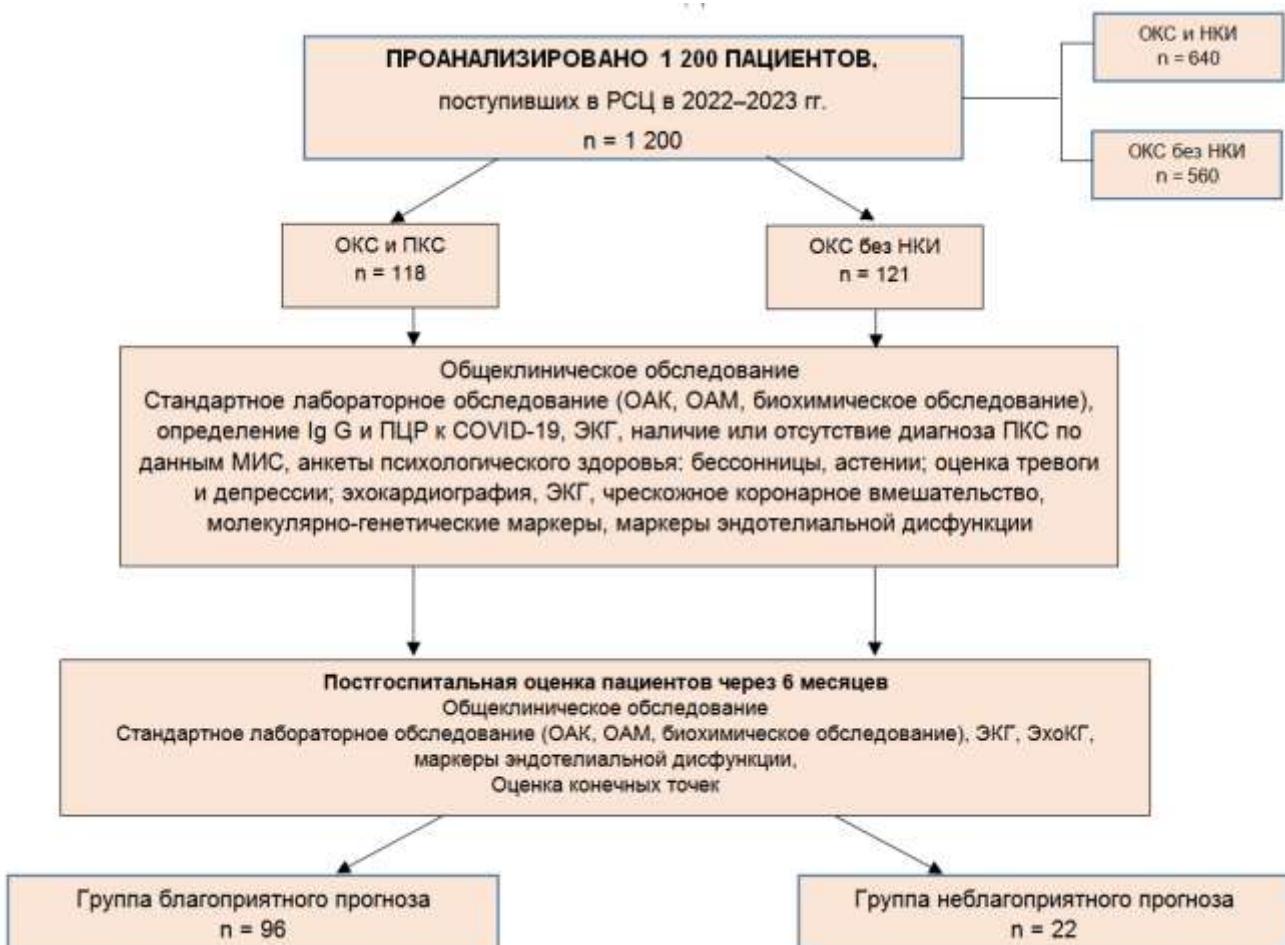


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Клиническая и функциональная характеристика пациентов с ОКС и ПКС представлена в следующей подглаве.

2.2 Молекулярно-генетическая и лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование

У всех пациентов двухкратнократно (при поступлении и через 6 месяцев) утром натощак забирали кровь из вены и получали сыворотку крови для биохимических исследований. Биомаркеры некроза миокарда – тропонин I определяли в сыворотке в день поступления и через 3, а затем через 6 часов, а КФК-МВ – согласно принятым стандартам ведения больных ОКС в лаборатории городской клинической больницы № 2 (на 1-е, 2-е, 3-и сутки). Тропонин I определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе MULTISCAN (Labsystem) с использованием тест-системы ELISAs (Biomerica), пороговый уровень для диагностики ИМ – 0,3 нг/мл.

Также в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на анализаторе Multiscan (TermoLabsystems) с использованием тест систем ELISAs (BCM Diagnostics, Biomerica) были исследованы во все три точки обследования концентрации С-реактивного белка (СРБ), ферритина, ЛДГ (лактатдегидрогиназы). Липопротеины низкой плотности (ЛНП) выделяли из сыворотки крови методом осаждения и инкубировали *in vitro* при 37 °С в присутствии катализаторов окисления для оценки следующих показателей: исходного уровня продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в выделенных ЛНП и их резистентности к окислению по продолжительности лаг-фазы окисления и количеству продуктов ПОЛ в ЛНП после окисления.

Всем пациентам при поступлении брались маркеры эндотелиальной дисфункции: растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и антиэндотелиальные антитела (АЭТА). Сыворотку для растворимой fms-подобной тироксинкиназы-1 из образцов венозной крови выделяли с помощью метода электрохемилюминесцентового иммуноанализа, технология Roche, Elecsys

sFlt-1, оборудование Cobas 6000 (Швейцария), автоматизация процесса – полный автомат, реактив Roche (Швейцария). Порог растворимой fms-подобной тироксинкиназы-1 определялся при помощи ROC-анализа, где значимая ассоциация была выявлена при значении 91 пг/мл. В период 1-й инкубации антиэндотелиальные антитела (АЭТА) определяли в сыворотке крови при помощи метода непрямой флюоресценции, оборудование микроскоп Eurostar II (Германия), реактив Euroimmun (Германия). Данные анализы проводились в лаборатории «Инвитро».

Все молекулярно-генетические показатели определялись в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ ТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН, руководитель д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН Ю. И. Рагино; руководитель научного направления фундаментальных и клинических исследований д-р мед. наук, профессор, академик РАН М. И. Воевода, заведующий лабораторией д-р мед. наук, профессор В. Н. Максимов. ДНК из образцов венозной крови выделялась с помощью фенол-хлороформного метода. Всем исследуемым пациентам определяли ВНП rs2285666 в гене ACE2, rs1799752 гена ACE, rs12329760 гена TMPRSS2 с помощью полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Они были отобраны по результатам международных полногеномных исследований (GWAS), подтвердивших ассоциацию этих ВНП с ОКС и НКИ.

Генотипирование инсерционно-делеционного (rs1799752) полиморфизма гена ACE

Генотипирование инсерционного полиморфизма проводили через синтез соответствующего фрагмента ДНК гена ACE методом ПЦР и анализ длины продуктов. Структура праймеров: 1) прямой – 5'-GCCCT-GCAGG-TGTCT-GCAGC-ATGT-3', 2) обратный – 5'-GGATG-GCTCT-CCCCG-CCTTG-TCTC-3'. Смесь для ПЦР объемом 12,5 мкл включала: трис-HCl (pH 9,0) 75 мМ, (NH4)2SO4 20 мМ, Tween-20 0,01 %, каждого праймера по 0,4 мкМ, по 0,24 мМ раствора каждого из четырех dNTP, MgCl₂ 2,5 мМ, 0,6 единиц Tag полимеразы;

0,5 мкг ДНК. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 95 °C/1 мин, 58 °C/1 мин, 72 °C/1 мин – 10 циклов, 95 °C/25 сек, 58 °C/25 сек, 72 °C/25 сек – 23 цикла. Продукт полимеразной цепной реакции в виде фрагментов амплифицированной ДНК: 597 пар нуклеотидов (*I* аллель) и 319 пар нуклеотидов (*D* аллель) был визуализирован методом гель-электрофореза.

В связи с тем, что аллель *D* нарабатывается преимущественно, образцы, гомозиготные по короткому аллелю (*DD*), были подвергнуты независимой ПЦР с использованием пары праймеров, узнающей специфическую инсерционную последовательность нуклеотидов. Структура праймеров: прямой – 5'-TGGGA-CCACA-GCGCC-CGCCA-CTAC-3', обратный – 5'-TCGCC-AGCCC-TCCCA-TGCC-ATAA-3'. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 95 °C/30 сек, 67 °C/30 сек, 72 °C/30 сек – 33 цикла. Присутствие продукта ПЦР длиной 335 пн свидетельствовало о наличии *I* аллеля [129].

Генотипирование rs2285666 гена ACE2

Детекцию rs2285666 проводили с помощью ПЦР с последующим расщеплением ПЦР продукта рестриктазой *AluI* [224]. Структура праймеров: прямой: 5-GTTTG-TAACCC-CAGAT-AATCC-3, обратный 5-GTTGA-AACAC-ACATA-TCTGC-3. Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: 100 ng ДНК, 1 × PCR буфер, 0,2 ммол/л каждого праймера, 0,2 ммол/л каждого dNTP, 1,5 ммол/л MgCl₂, и 1 ед. Tag полимеразы. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 95 °C/2мин – первый цикл, потом 35 циклов 95 °C/30 сек, 60 °C/30 сек, 72 °C/30 сек, последний цикл 72 °C/5 мин. Рестрикцию ПЦР-продукта длиной 130 пн осуществляли 10 ед. рестриктазы *AluI* инкубацией при 37 °C в течение 16 часов. Продукт разрезается рестриктазой при наличии аллеля *T* на два фрагмента: 78 и 52 пн. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции проводили методом электрофореза в 4 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием Et-Br.

Генотипирование rs12329760 гена TMPRSS2

Для генотипирования rs12329760 гена TMPRSS2 использовали праймеры: 5'-CTACG-GACCA-AACTT-CATCC-TTCCG-3'(F) и 5'-GTCTG-TTACT-GTCAC-

TCGGC-GGGT-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-HCl (рН 9,0) 75 мМ, (NH4)2SO4 20 мМ, Tween-20 0,01 %, 3,0 мМ MgCl2, по 2,0 мкл каждого праймера, 0,5 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу Таq-полимеразы, вода до объема 25 мкл. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 33 цикла, включающих денатурацию 95 °C 30 сек, отжиг праймеров 60 °C 30 сек и элонгацию 72 °C 30 сек. Рестрикцию проводили с 10 ед. активности рестриктазы Msp I («СибЭнзим», Новосибирск) при 37 °C в течение 16 ч. Размер продукта амплификации 160 пн. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 4 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. После проведения рестрикции при генотипе TT детектировался продукт 160 пн, при генотипе CC – продукты 137 пн и 23 пн, при гетерозиготном генотипе, все перечисленные продукты: 160 пн, 137 пн, 23 пн.

В контрольную группу вошли 200 пациентов (набор контрольной группы осуществлялся под руководством д-р мед. наук, профессора Н. Г. Ложкиной), отобранных по результатам скрининга в НИИ Терапии и профилактической медицины, соответствующие критериям отбора, а именно сопоставимые по полу и возрасту, отсутствие НКИ в анамнезе.

Методы исследования молекулярно-генетических маркеров представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Методы исследования молекулярно-генетических маркеров для характеристики эндотипов

Исследуемый параметр, название наборов реагентов, единицы измерения	Метод исследования	Исследуемый материал	Фирма производитель
1	2	3	4
rs2285666 в гене ACE2	ПЦР	ЭДТА-плазма	«СибЭнзим», Новосибирск

Продолжение Таблицы 2

1	2	3	4
rs1799752 гена ACE	ПЦР	ЭДТА-плазма	«СибЭнзим», Новосибирск
rs12329760 гена TMPRSS2	ПЦР	ЭДТА-плазма	«СибЭнзим», Новосибирск
Тропонин I, нг/мл	иммуноферментный анализ MULTISCAN (Labsystem)	сыворотка	BCM Diagnostics, Biomerica
КФК-МВ, ед/л	иммуноферментный анализ MULTISCAN (Labsystem)	сыворотка	BCM Diagnostics, Biomerica
СРБ, мг/литр	ELISA	сыворотка	BCM Diagnostics, Biomerica
Ферритин, мкг/л	ELISA	сыворотка	BCM Diagnostics, Biomerica
ЛДГ, ед\л	ELISA	сыворотка	BCM Diagnostics, Biomerica
ОХС, ммоль/л	ELISA	сыворотка	BCM Diagnostics, Biomerica
ЛПНП, ммоль/л	ELISA	сыворотка	BCM Diagnostics, Biomerica
ЛПВП, ммоль/л	ELISA	сыворотка	BCM Diagnostics, Biomerica
Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, пг\мл	электрохемилюминесцентровый иммуноанализ	сыворотка	технология Roche, Elecsys sFlt-1, оборудование Cobas 6000 (Швейцария)
Антиэндотелиальные антитела (АЭТА)	непрямая флюоресценция	сыворотка	Euroimmun (Германия)
Глюкоза крови, ммоль/л	ELISA	сыворотка	BCM Diagnostics, Biomerica

2.3 Методика оценки психологического состояния здоровья

Постковидный период был оценен в период 2022–2023 гг. по результатам клинико-лабораторных и инструментальных методов.

У всех пациентов, подписавших дополнительное информированное добровольное согласие, проведена оценка психологического состояния здоровья.

Субъективная выраженность симптомов инсомнии определялась при помощи индекса выраженности бессонницы (ISI), рассчитанного по анкете (Приложение В), состоящей из 7 вопросов.

Оценка тревоги и депрессии проводилась дополнительно с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) (Приложение Б), состоящей из двух субшкал для оценки тревоги (нечетные пункты: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) и депрессии (четные пункты: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14).

Астения была оценена согласно субъективной шкале оценки астении (MFI-20) (Приложение Г), оценивающей наличие общей, физической, психической астении, пониженной активности, сниженной мотивации.

2.4 Статистическая обработка данных

Минимальный объем выборки пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST мы высчитывали по специальной формуле, приведенной ниже:

$$N_{min} = 15,4 \times \frac{p(1-p)}{W^2}, \quad (3)$$

где p – ожидаемое значение вероятности случайного события;

W – ширина доверительного интервала для значения вероятности.

По этой формуле минимальный объем выборки пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST равен 92 человека (согласно работам д-ра мед. наук, профессора Н. Г. Ложкиной).

Описательная статистика – средняя и стандартная ошибка средней, – данные представлены в виде $M \pm m$ для непрерывных (шкалированных) переменных, для качественных переменных определены их доли, при подсчете обострений в группах использован стандартизованный показатель человеко-лет.

Влияние анамнестических, клинических, биохимических, прогностических показателей, технологий лечения на отдаленный прогноз оценивалось по методике отношения шансов (ОШ). Отношение шансов – способ оценить в числовом эквиваленте, насколько наличие или отсутствие определенного фактора риска влияет (либо не влияет) на исход в конкретной выборке. Далее приводится краткий алгоритм и описание данного вычисления.

Предположим, что случайное событие A имеет вероятность $P(A)$, случайное событие B – вероятность $P(B)$. Шанс события A определяется выражением

$$\text{Шанс}_A = \frac{P(A)}{1 - P(A)}, \quad (4)$$

и меняется от 0 до бесконечности.

Отношением шансов случайных событий A и B называется отношение:

$$O = \frac{\text{Шанс}_A}{\text{Шанс}_B}, \quad (5)$$

При обработке статистических данных вместо вероятностей $P(A)$, $P(B)$ используют их точечные оценки (которые уже являются случайными величинами) и в этом случае оценка отношения шансов определяется выражением:

$$\hat{O} = \frac{n_{11} / n_{12}}{n_{21} / n_{22}}, \quad (6)$$

где n_{11} – количество элементарных исходов, благоприятствующих событию A ;
 n_{12} – количество элементарных исходов, неблагоприятствующих событию A ;
 n_{21} – количество элементарных исходов, благоприятствующих событию B ;
 n_{22} – количество элементарных исходов, неблагоприятствующих событию B .

Очевидно, что оценка отношения шансов является случайной величиной, и в этом случае полезную информацию о точности построенной оценки дает доверительный интервал, т. е. интервал, в который с заданной вероятностью γ (обычно $\gamma = 0,95$) попадает истинное (но неизвестное) значение отношения шансов. В литературе (Юнкеров, В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – Санкт-Петербург : ВМедА, 2002. – 266 с.) для вычисления нижней \hat{O}_H и верхней \hat{O}_B границ доверительного интервала используются следующие соотношения:

$$\hat{O}_H = \exp(\ln(\hat{O}) - x_{\alpha/2} \cdot D); \quad (7)$$

$$\hat{O}_B = \exp(\ln(\hat{O}) + x_{\alpha/2} \cdot D), \quad (8)$$

где $D = \sqrt{\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}}$;

$x_{\alpha/2}$ – квантиль нормального распределения $N(0,1)$ уровня $\alpha/2$.

Для $\gamma = 0,95$ величина $\alpha = 1 - \gamma = 0,05$. Из таблицы нормального распределения можно определить величину квантиля $x_{0,025} \approx 1,96$.

Ниже соотношения будут использоваться для вычисления оценок (как точечной, так и интервальной) для отношения шансов изучаемых признаков.

Также в диссертационной работе применялось отношение рисков (относительный риск). Он используется для определения вероятности исхода при наличии какого-либо фактора. Граница доверительного интервала 95 % (ДИ). При

ОР равном 1 делается вывод, что фактор никак не влияет на исход. При ОР более 1 – фактор риска увеличивает частоту исходов, а при ОР менее 1 – частота исходов уменьшается (обратная связь).

При статистическом анализе данных по молекулярно-генетическим исследованиям использовали пакет программ SPSS 23 и Statistica 9.0. Первым этапом определяли частоты генотипов и аллелей изучаемых ОНП в группе больных ОКС с повышенными показателями кардиоспецифических маркеров и в группе сравнения, где кардиоспецифические маркеры были в пределах нормы, потом оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга в контрольной группе (по критерию хи-квадрат). Ассоциация ОНП с факторами риска, относящимися к категориальным переменным, проверялась с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырехпольных таблиц сравнения выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск исхода заболевания/наличия фактора риска по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов.

Если доверительный интервал не включает 1, т. е. оба значения границ или выше, или ниже 1, делается вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом при уровне значимости $p = 0,05$.

Если доверительный интервал включает 1, т. е. его верхняя граница больше 1, а нижняя – меньше 1, делается вывод об отсутствии статистической значимости связи между геном и ИМ при уровне значимости $p > 0,05$.

p-значения – вероятность ошибки первого рода при отклонении нулевой гипотезы. Если *p*-значение меньше 0,05, то можно говорить о необходимости принятия альтернативной гипотезы.

Методом множественного регрессионного анализа выявлены наиболее значимые ассоциации клинико-функциональных характеристик: ХСН, сочетание ОКС и НКИ, гипокинез миокардиальной стенки, уровень растворимой fms-подобной тироксинкиназы-1, наличие гена ACE2 TT/AA в каждой из исследуемой групп.

Для прогнозирования риска развития неблагоприятного ОКС, был использован логистический регрессионный анализ.

Для построения логистической регрессионной модели, было использовано уравнение:

$$P = 1 / (1 + e^{-y}), \quad (9)$$

где P – вероятность развития индексного события;

e – основание натуральных логарифмов (число Эйлера), равное 2,718;

y – стандартное уравнение регрессии.

Стандартное уравнение регрессии было представлено следующей формулой:

$$y = a + b1X1 + b2X2 + \dots + bnXn, \quad (10)$$

где a – константа;

b – коэффициенты регрессии;

X – исходные переменные.

Значение X было представлено количественными или качественными переменными. Качественные переменные были приняты в виде бинарной переменной, где 1 – наличие фактора и 0 – отсутствие фактора.

Применяя логистическую регрессию методом пошагового включения статистически значимых факторов (переменных), была построена прогностическая модель.

Статистическая значимость модели определялась критерием χ^2 . При $p < 0,05$ нулевая гипотеза о незначимости модели отвергалась. В качестве порога отсечения после формирования модели развития индексного события было принято значение 0,5. Чувствительность и специфичность модели оценивались с помощью ROC-анализа. Интерпретация результата осуществлялась при помощи построения ROC-кривых с оценкой площади под ROC-кривой (AUC).

Связь развития неблагоприятного ОКС, конечной точки с факторами риска оценивалась с помощью логистического регрессионного анализа. Кодировка переменной в регрессионном анализе «пол»: 0 – женщины, 1 – мужчины. При этом фактор риска оценивался как независимая переменная и кодировался как 1, отсутствие фактора – 0. К числу курильщиков в регрессионном анализе всегда относились нынешние и бывшие курильщики. Наличие и уровень ассоциации оценивались по значению отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ). Значения ОШ выше 1 интерпретировались как увеличение риска развития, меньше 1 – уменьшение риска развития.

Определение ранговой значимости влияния факторов риска на вероятность развития неблагоприятного ОКС и конечной точки (только у пациентов с наличием ковида и ОКС) проводилась с помощью деревьев классификации. Был применен метод дискриминантного одномерного ветвления для категориальных и порядковых предикторов. В качестве критериев точности прогноза были взяты равные цены неправильной классификации объектов и априорные вероятности, пропорциональные размерам классов зависимой переменной. Остановка ветвления производилась по правилу отсечения по ошибке классификации, при этом минимальное число неправильно классифицируемых объектов принималось равным 12, величина стандартной ошибки – 1,0. Значимость факторов риска по итогам анализа деревьев классификации оценивалась в условной 100-балльной шкале, за 100 условных единиц принималась значимость предиктора, максимально влияющего на классифицируемый объект.

Кластерный анализ. В расчет были взяты только пациенты с наличием ОКС и перенесенной НКИ ($n = 117$). Кластеризация была произведена методом k-средних по переменным: растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, конечные точки, артериальное давление выше 140 / 90 мм рт. ст., тропонин, антиэндотелиальные антитела (АЭТА), возраст. Переменные бинарные (есть признак/нет признака) и количественные. Наиболее оптимальная кластеризация наблюдалась при $n = 3$ кластерах.

ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В СОЧЕТАНИИ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

3.1 Клиническая характеристика острого коронарного синдрома у пациентов в сочетании с постковидным синдромом

Всего в окончательное диссертационное исследование было включено 118 пациентов, госпитализированных последовательно в Региональный сосудистый центр № 7 Городской клинической больницы № 2 города Новосибирска с подозрением на ОКСпСТ и ОКСбпСТ, из них 57 женщин и 61 мужчина. Все они были эквивалентны по полу и возрасту. При тщательном сборе анамнеза, в исследуемой группе был установлен перенесенный COVID-19 (доказан с помощью повышенного Ig G, наличия положительного результата ПЦР материала мазка из носоглотки в анамнезе, установлен в соответствии с критериями ВОЗ).

Дополнительным критерием включения в исследование являлось наличие перенесенной НКИ, соответствующей критериям диагноза «Постковидный синдром», указанным в методических рекомендациях «Особенности течения long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» [25]. В соответствии с внесенными дополнениями в Международный классификатор болезней (МКБ-10), постковидный синдром возникает у лиц после коронавирусной инфекции с подтвержденным заражением SARS-CoV-2 через 3 месяца после начала COVID-19, и подтвержденным диагнозом с помощью ранее установленного диагноза в системе МИС.

Часть пациентов была доставлена бригадой скорой медицинской помощи либо санитарной авиацией из удаленных районов Новосибирской области (96,6 %), три пациента пришли самостоятельно в приемный покой с характерными жалобами (2,55 %), один пациент был переведен из другого лечебного учреждения с подтвержденным тропониновым тестом, клиникой и

динамикой по ЭКГ (0,85 %). Из тех пациентов, кто был транспортирован бригадой скорой медицинской помощи, 28,05 % исследуемых поступили по направлению из поликлиник по месту жительства. В первые 24 часа развития острого коронарного синдрома в региональный сосудистый центр поступил 101 человек (85,6 %), в первые сутки поступило 14 человек (14,4 %). Позднее поступление пациентов было связано, в первую очередь, с дифференциальной диагностикой пациентов из области в центральных районных больницах и уточнением диагноза, а также с большим расстоянием до регионального сосудистого центра (расстояние от Тогучина до Новосибирска 120 км). Клиническая характеристика острого коронарного синдрома представлена в Таблице 3.

Согласно представленным данным, при поступлении в группе ОКС и ПКС средний возраст составил $(55,6 \pm 7,5)$ года, догоспитальный тромболизис проведен 12 пациентам (10,2 %), предшествующая стенокардия напряжения ФК 2-3 регистрировалась у 27 человек (22,8 %), острый инфаркт миокарда в анамнезе имели 10 пациентов (8,47 %), предшествующая операция ЧТКА была у 13 пациентов (11,0 %), операцию АКШ в анамнезе имели 3 человека (2,5 %), однососудистое поражение по данным коронароангиографии имели 72 человека (61 %), многососудистое поражение имели 46 человек (39 %), страдали артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа 104 и 27 пациентов (88,1 % и 22,9 %) соответственно, курение и смерть родственников от заболеваний сердечно-сосудистой системы имели 44 и 27 человек (37,3 % и 22,9 %) соответственно. Дислипидемия, жизнеугрожающие нарушения ритма и Killip \geq II наблюдались у 57, 26 и 22 пациентов (48,3 %, 22 % и 18,6 %) соответственно.

Рассмотрим группу сравнения ОКС без НКИ. Средний возраст составил $(56,5 \pm 7,2)$ года. Тромболизис догоспитальный был проведен у 16 пациентов (13,2 %), предшествующая стенокардия напряжения ФК 2-3 и острый инфаркт миокарда в анамнезе регистрировались у 21 и 14 пациентов (17,3 % и 11,6 %) соответственно. Операция ЧТКА в анамнезе и операция АКШ были у 10 и

5 пациентов (8,3 % и 4,1 %) соответственно. Однососудистое и многососудистое поражение по данным КАГ регистрировалось у 68 и 52 пациентов (56,2 % и 43 %) соответственно, артериальная гипертензия и сахарный диабет регистрировался у 78 и 43 пациентов (64,5 % и 35,5 %), курили 77 поступивших в РСЦ (63,6 %), смерть родственников от ССЗ была у 24 человек (19,8 %), дислипидемия, жизнеугрожающие нарушения ритма и Killip ≥ 2 отмечались у 35, 15 и 24 пациентов (28,9 %, 12,4 % и 19,8 %) соответственно. Таким образом, в группе ОКС и ПКС изначально при поступлении статистически значимо чаще встречалась артериальная гипертензия, дислипидемия, однососудистое поражение и жизнеугрожающие нарушения ритма, в группе сравнения – курение и подтвержденный сахарный диабет 2 типа. Стоит отметить, что уменьшение количества проведенного догоспитального тромболизиса объясняется открытием региональных сосудистых центров не только в городе, но и в области, а также усовершенствованием приказов по маршрутизации пациентов из каждого района.

Таблица 3 – Клиническая характеристика острого коронарного синдрома при поступлении

Показатель	Основная группа ОКС и ПКС (n = 118)		Группа сравнения ОКС без НКИ (n = 121)		p	ОР (95 % ДИ)
	n	%	n	%		
1	2	3	4	5	6	7
Средний возраст, (M \pm s)	55,6 \pm 7,5	—	56,5 \pm 7,2	—	—	—
Сроки поступления: до 2 ч./1 сут.	101/17	85,6/14,4	98/23	81/19	p = 0,341	ОР = 1,194, 95 % ДИ [0,812–1,756]
Тромболизис	12	10,2	16	13,2	p = 0,464	ОР = 0,853, 95 % ДИ [0,545–1,336]
Предшествующая стенокардия напряжения ФК 2-3	27	22,8	21	17,3	p = 0,287	ОР = 1,181, 95 % ДИ [0,883–1,579]
ОИМ в анамнезе	10	8,47	14	11,6	p = 0,426	ОР = 0,829, 95 % ДИ [0,507–1,356]

Продолжение Таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7
ЧКВ в анамнезе	13	11,0	10	8,3	p = 0,471	OP = 1,163, 95 % ДИ [0,792–1,707]
Операция АКШ в анамнезе	3	2,5	5	4,1	p = 0,495	OP = 0,753, 95 % ДИ [0,305–1,860]
Однососудистое поражение по КАГ	72	61,0	68	56,2	p = 0,450	OP = 1,107, 95 % ДИ [0,849–1,444]
Многососудистое поражение по КАГ	46	39,0	53	43,0	p = 0,531	OP = 0,919, 95 % ДИ [0,705–1,199]
Артериальная гипертензия	104	88,1	78	64,5	p < 0,001	OP = 2,327, 95 % ДИ [1,415–3,730]
Подтвержденный сахарный диабет 2 типа	27	22,9	43	35,5	p = 0,032	OP = 0,716, 95 % ДИ [0,517–0,993]
Курение	44	37,3	77	63,6	p < 0,001	OP = 0,580, 95 % ДИ [0,441–0,762]
Смерть родственников от ССЗ	27	22,9	24	19,8	p = 0,566	OP = 1,094, 95 % ДИ [0,812–1,473]
Дислипидемия	57	48,3	35	28,9	p = 0,003	OP = 1,493, 95 % ДИ [1,163–1,917]
Жизнеугрожающие нарушения ритма	26	22,0	15	12,4	p = 0,049	OP = 1,365, 95 % ДИ [1,035–1,799]
Killip > II	22	18,6	24	19,8	p = 0,816	OP = 0,962, 95 % ДИ [0,689–1,342]

При тщательном сборе анамнеза определились варианты штаммов новой коронавирусной инфекции у пациентов с ОКС: вариант Альфа (апрель–декабрь 2020 г.) – 8 пациентов (6,8 %); вариант Дельта (2021 г.) – 23 пациента (19,5 %), Омикрон (январь–апрель 2022 г.) – 87 пациентов (73,7 %). Данные представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Варианты штаммов перенесенной НКИ у пациентов с ОКС

Вариант штамма у пациентов ОКС и НКИ	n	%	p
Альфа	8	6,8	0,0001
Дельта	23	19,5	0,0009
Омикрон	87	73,7	0,0002

Тяжелая степень тяжести регистрировалась у штамма Дельта – 7 человек (5,93 %), средняя степень тяжести регистрировалась у штамма Омикрон – 1 человек (0,85 %), штамма дельта – 16 человек (13,6 %), штамма Альфа – 4 человека (3,4 %). Результаты показаны в Таблице 5.

Таблица 5 – Тяжесть течения НКИ в анамнезе у пациентов с ОКС

Вариант штамма у пациентов ОКС и НКИ	Легкая степень тяжести	%	Средняя степень тяжести	%	Тяжелая степень тяжести	%
Альфа	4	3,4	4	3,4	—	—
Дельта	—	—	16	13,6	7	5,9
Омикрон	86	72,9	1	0,85	—	—

Стоит отметить, что все пациенты, включенные в основную группу диссертационного исследования, перенесшие НКИ, имели постковидный синдром. Более подробно об этом написано в Главе 2. Клинико-функциональная характеристика пациентов представлена в Таблице 7. Статистически значимые различия получены для ряда характеристик: повышение артериального давления (OP = 2,327, 95 % ДИ [1,582–2,699], p < 0,001), тахикардия (OP = 2,067, 95 % ДИ [1,415–3,730], p < 0,001), одышка (OP = 2,022, 95 % ДИ [1,495–2,736], p < 0,001), кардиалгия (OP = 1,392, 95 % ДИ [1,061–1,825], p = 0,034), слабость (OP = 4,077, 95 % ДИ [2,946–5,643], p < 0,001) и жалобы на бессонницу (OP = 1,893, 95 % ДИ [1,519–2,358], p < 0,001).

Всем пациентам была проведена оценка психоэмоционального статуса при помощи психологических тестов ISI, MSI-20, HADS. Результаты представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Оценка психоэмоционального статуса пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения

Показатель	Основная группа ОКС и ПКС (n = 118)		Группа сравнения ОКС без НКИ (n = 121)		p	ОР (95 % ДИ)
	n	%	n	%		
Депрессия (HADS)	64	54,2 %	18	14,8 %	p < 0,001	ОШ = 3,646, 95 % ДИ [2,308–5,760]
Тревожность (HADS)	91	77,1 %	27	22,3 %	p < 0,001	ОШ = 3,456, 95 % ДИ [2,444–4,888]
Нарушение сна (ISI)	36	30,5 %	9	7,4 %	p < 0,001	ОШ = 4,102, 95 % ДИ [2,068–8,137])
Астения (MSI-20)	88	74,6 %	12	9,9 %	p < 0,001	ОШ = 7,520, 95 % ДИ [4,350–12,998]

При оценке психоэмоционального статуса с помощью стандартизованных шкал и опросников (HADS, ISI, MSI-20) у пациентов в основной группе статистически значимо чаще встречались депрессия (ОШ = 3,646, 95 % ДИ [2,308–5,760]), тревожность (ОШ = 3,456, 95 % ДИ [2,444–4,888]), нарушение сна (ОШ = 4,102, 95 % ДИ [2,068–8,137]) и астения (ОШ = 7,520, 95 % ДИ [4,350–12,998]), p < 0,001, что говорит о проявлении постковидного синдрома.

Все представленные в Таблице 7 симптомы были впервые зарегистрированы после перенесенной НКИ.

Таблица 7 – Клинико-функциональная характеристика пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения

Показатель	Основная группа ОКС и ПКС (n = 118)		Группа сравнения ОКС без НКИ (n = 121)		p	ОР (95 % ДИ)
	n	%	n	%		
Повышение АД выше 140/90 мм рт. ст.	104	88,1 %	78	64,5 %	p < 0,001	ОР = 2,327, 95 % ДИ [1,582–2,699]
Тахикардия	72	61,0 %	31	25,6 %	p < 0,001	ОР = 2,067, 95 % ДИ [1,415–3,730]
Кардиалгия	27	22,9 %	15	12,3 %	p = 0,034	ОР = 1,392, 95 % ДИ [1,061–1,825]
Одышка	83	70,3 %	46	38,0 %	p < 0,001	ОР = 2,022, 95 % ДИ [1,495–2,736]
Декомпенсация сердечной недостаточности	29	24,6 %	23	19,0 %	p = 0,297	ОР = 1,172, 95 % ДИ [0,881–1,558]
Слабость (астенический синдром)	88	74,6 %	12	9,9 %	p < 0,001	ОР = 4,077, 95 % ДИ [2,946–5,643]
Бессонница	36	30,5 %	9	7,4 %	p < 0,001	ОР = 1,893, 95 % ДИ [1,519–2,358]

У всех пациентов был собран анамнез в оценке болевого синдрома при поступлении и его локализации. В Таблице 8 болевые синдромы были оценены и собраны на уровне приемного покоя, в момент транспортировки пациента в рентген-операционную.

Таблица 8 – Болевой синдром у пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения при поступлении в стационар

Локализация болевого синдрома	ОКС и ПКС n = 118/%	ОКС без НКИ n = 121/%
Стертый болевой синдром	34/28,8	6/4,9
Болевой синдром за грудиной без иррадиации	17/14,4	10/8,3
Болевой синдром за грудиной с иррадиацией в руку или обе руки	21/17,8	34/28

Продолжение Таблицы 8

Локализация болевого синдрома	ОКС и ПКС n = 118/%	ОКС без НКИ n = 121/%
Болевой синдром за грудиной с иррадиацией в шею	25/21,2	31/25,6
Болевой синдром за грудиной с иррадиацией под лопатку	12/10,2	37/30,6
Болевой синдром абдоминальной локализации	9/7,6	3/2,5

Как видно из Таблицы 8, у пациентов с ОКС и ПКС чаще была стертая клиническая картина болевого синдрома (34 пациента, 28,8 %), чем в группе сравнения (6 пациентов, 4,9 %), также болевой синдром абдоминальной локализации регистрировался чаще у пациентов с ОКС и ПКС (9 человек, 7,6 % против 3 человек, 2,5 %). Другие показатели распределились следующим образом: болевой синдром за грудиной без иррадиации у 17 человек и 10 человек соответственно (14,4 % и 8,3%); болевой синдром за грудиной с иррадиацией в руку или обе руки наблюдался у 21 и 34 человек соответственно (17,8 % и 28,0 %), болевой синдром с иррадиацией в шею был отмечен у 25 и 31 пациента соответственно (21,2 % и 25,6 %); болевой синдром за грудиной с иррадиацией под лопатку отмечался у 12 и 37 пациентов (10,2 % против 30,6 %). Можно говорить о том, что пациенты с ОКС и ПКС, в отличие от неболевших НКИ, характеризуются стертым болевым синдромом и малосимптомным острым периодом.

Средняя продолжительность нахождения пациентов в кардиологическом отделении составила 5–7 дней. Такие «короткие» сроки нахождения пациента в стационаре связаны с быстрым дообследованием и уточнением диагноза, в том числе и проведением КАГ с возможным стентированием «с колес» и в ближайшие часы. При уточнении диагноза трансформация диагнозов в группе ОКС и ПКС произошла следующим образом: острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST имели 63 пациента (53,4 %); острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST имели 45 пациентов (38,2 %); нестабильную стенокардию (НС) – 10 пациентов (8,4 %). В группе ОКС без ПКС диагнозы распределились следующим образом: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST имели 46 пациентов (38 %),

острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST имели 68 пациентов (56,2 %), нестабильную стенокардию – 7 человек (5,8 %). Данные представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Изменение диагнозов в ходе дообследования

Исходный диагноз	ОКС и ПКС, n = 118 (%)	ОКС без НКИ, n = 121 (%)	ОШ (95 % ДИ), р
ОИМбпST	63 (53,4 %)	68 (56,2 %)	ОШ = 0,893, 95 % ДИ [0,536–1,486], р = 0,663
ОИМпST	45 (38,1 %)	46 (38,0 %)	ОШ = 1,005, 95 % ДИ [0,596–1,694], р = 0,985
НС	10 (8,5 %)	7 (5,8 %)	ОШ = 1,508, 95 % ДИ [0,554–4,104], р = 0,419

Более наглядно структура острого коронарного синдрома представлена на Рисунке 2

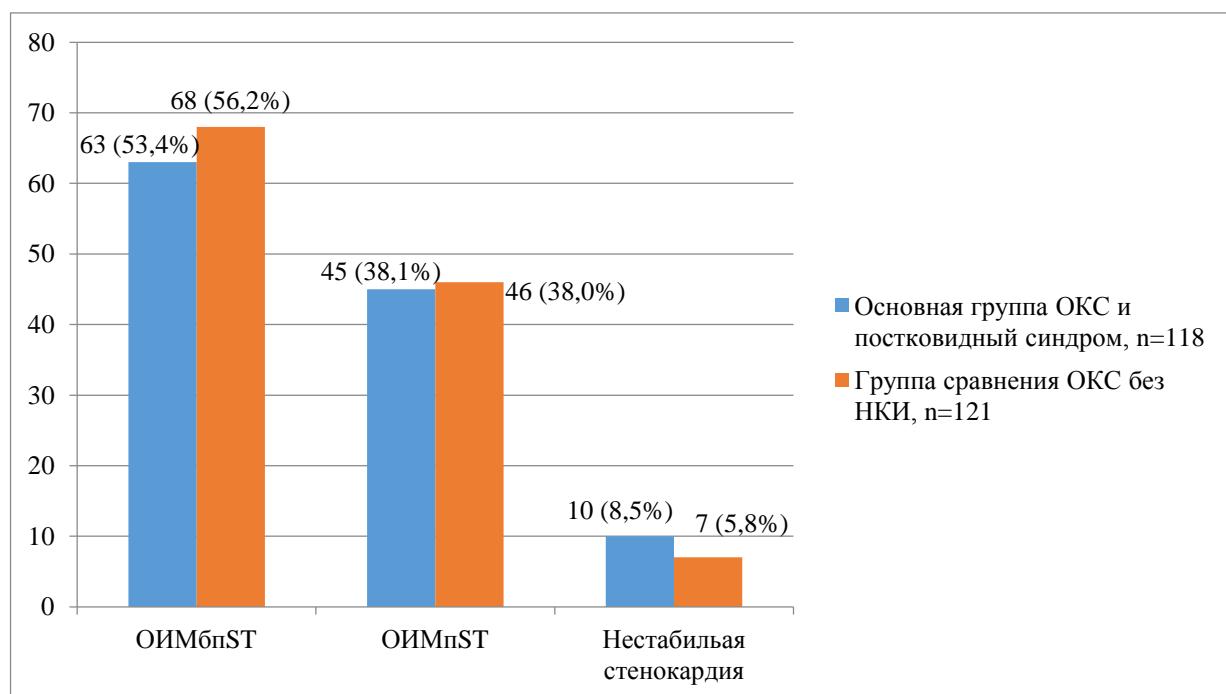


Рисунок 2 – Структура острого коронарного синдрома пациентов основной группы и группы сравнения

Таким образом, стоит отметить, что обе группы были равнозначны по исходам острого коронарного синдрома. Но принято считать, что в региональный сосудистый центр чаще транспортируется ОИМпST. Частично это так. Но с активным открытием региональных сосудистых центров в районах госпитализировать и проводить операции ЧТКА «с колес» стали не только ОИМпST, но и ОИМбпST, и НС. По данным мировых исследований известно, что именно при таких видах коронарного поражения атеросклеротическая бляшка отрывается не сразу, ведет к субокклюзии, и постепенно, со временем, атеросклеротическая бляшка покрывается тромбами, что ведет ухудшению прогнозу, а, следовательно, и выживаемости такого пациента. Локализация инфаркта миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом с ПКС и без ПКС представлена в Таблице 10.

Таблица 10 – локализация инфаркта миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом с ПКС и группы сравнения

Локализация инфаркта миокарда	ОКС и ПКС, n = 118 (%)	ОКС без НКИ, n = 121 (%)	ОШ (95 % ДИ), р
Передний (n)	37 (31,3 %)	69 (57 %)	ОШ = 0,344 95 % ДИ [0,203–0,585], p < 0,001
Нижний (n)	77 (65,2 %)	46 (38 %)	ОШ = 3,062 95 % ДИ [1,807–5,190], p < 0,001
Циркулярный (n)	4 (3,5 %)	6 (5 %)	ОШ = 0,673 95 % ДИ [0,185–2,447], p = 0,545;

Вышеизложенные данные показывают нам, что в группе ОКС и ПКС чаще встречался ИМ нижней локализации, который влечет за собой такие осложнения, как нарушения ритма, тромбоэмболии. А в группе сравнения чаще встречался ИМ с локализацией по передней стенке, который, в свою очередь, отличается более и менее «управляемым» тяжелым течением с риском разрыва сердечной мышцы.

В диссертационной работе были взяты две шкалы, используемые в реальной клинической практике у пациентов с ОКС, – шкала CRUSADE и шкала GRACE. Всем

пациентам при поступлении оценивался риск развития кровотечений по шкале CRUSADE и риск развития смерти по шкале GRACE (Таблица 11).

Таблица 11 – Риск развития кровотечений по шкале CRUSADE у пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения

Риск кровотечения в стационаре	ОКС и ПКС (n = 118)/%	ОКС без НКИ (n = 121)/%	ОШ (95 % ДИ), р
Очень низкий	13/11 %	10/8,3 %	ОШ = 1,374 95 % ДИ [0,578–3,269], р = 0,471
Низкий	10/8,5 %	27/22,3 %	ОШ = 0,322 95 % ДИ [0,148–0,701], р = 0,004;
Умеренный	86/72,9 %	64/52,9 %	ОШ = 2,394 95 % ДИ [1,394–4,109], р = 0,002
Высокий	8/6,8 %	17/14,0 %	ОШ = 0,450 95 % ДИ [0,184–1,075], р = 0,067
Очень высокий	1/0,85 %	3/2,5 %	ОШ = 0,336 95 % ДИ [0,034–3,279], р = 0,326

Из Таблицы 11 видно, что в группе ОКС и ПКС большинство пациентов было с умеренным риском кровотечения – 86 пациентов (72,9 %), очень низкий риск – 13 пациентов (11 %), низкий риск – 10 пациентов (8,5 %), высокий и очень высокий – 8 и 1 пациент соответственно (6,8 % и 0,85 %). В группе ОКС и без ПКС большинство пациентов также были с умеренным риском кровотечения – 64 человека (52,9 %), с низким риском – 27 человек (22,3 %), очень низким – 10 человек (8,3 %), высоким и очень высоким риском кровотечений – 17 и 3 пациента соответственно (14 % и 2,5 %).

А по шкале GRACE отмечалось иное распределение больных по степеням риска (Таблица 12).

Таблица 12 – Распределение больных по степеням риска согласно шкале риска, GRACE ОКС и ПКС и группы сравнения (при поступлении)

Степени риска	ОКС и ПКС, n = 118 (%)	ОКС без НКИ, n = 121 (%)	ОШ (95 % ДИ), р
Высокий риск	57 (48,3 %)	37 (30,5 %)	ОШ = 2,121 95 % ДИ [1,250–3,601], р = 0,006
Умеренный риск	41 (37,5 %)	61 (50,5 %)	ОШ = 0,524 95 % ДИ [0,311–0,881], р = 0,015
Низкий риск	20 (16,95 %)	23 (19,0 %)	ОШ = 0,870 95 % ДИ [0,449–1,685], р = 0,679

Согласно представленным данным, в группе с ОКС и ПКС пациентов с высоким риском определялось значительно больше, чем с умеренным и низким риском – 57 пациентов против 41 пациента и 20 пациентов (48,3 % против 37,5 % и 16,95 %). А вот в группе ОКС без НКИ пациенты по степеням риска распределились иначе: пациентов с умеренным риском было больше – 61 пациент (50,5 %), а пациентов с высоким риском – 37 человек (30,5 %) и низким риском – 23 пациента (19 %) значительно меньше. Возможно, это связано с тем, что в группе ОКС и ПКС пациенты имели больше сопутствующей патологии при поступлении.

Учитывая, что большинство пациентов было как с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом, так и с хроническими заболеваниями, то все они на догоспитальном этапе принимали терапию, ассоциированную с их заболеваниями. Данные представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Терапия, получаемая пациентами с острым коронарным синдромом и ПКС и группы сравнения на догоспитальном этапе

Группы препаратов	Пациенты с ОКС и ПКС (n = 118)		Пациенты с ОКС без НКИ (n = 121)		ОШ (95 % ДИ), p
	n	%	n	%	
β-адреноблокаторы	48	40,7	39	32,2	ОШ = 1,442 95 % ДИ [0,849–2,448], p = 0,175
Ингибиторы АПФ	84	71,2	92	76	ОШ = 0,779 95 % ДИ [0,437–1,387], p = 0,396
Статины	37	31,3	21	17,4	ОШ = 2,175 95 % ДИ [1,181–4,005], p = 0,012
Ацитилсалициловая кислота	41	34,7	48	39,7	ОШ = 0,810 95 % ДИ [0,479–1,370], p = 0,432
Тиенопиридины	3	2,54	7	5,8	ОШ = 0,425 95 % ДИ [0,107–1,684], p = 0,211
Тикагрелор	5	4,2	5	4,2	ОШ = 1,027 95 % ДИ [0,289–3,642], p = 0,968
Сахароснижающие препараты	17	14,4	44	36,4	ОШ = 0,295 95 % ДИ [0,156–0,555], p < 0,001
Нитраты	13	11	10	8,3	ОШ = 1,374 95 % ДИ [0,578–3,269], p = 0,479

Из Таблицы 13 видно, что в исследуемой группе пациенты чаще принимали иАПФ, β-адреноблокаторы, статины и АСК, в то время как в группе сравнения пациенты чаще принимали сахароснижающие препараты, и также иАПФ, β-адреноблокаторы и АСК. Более частый прием сахароснижающих препаратов объясняется тем, что в группе сравнения пациенты чаще болели сахарным диабетом 2 типа.

При поступлении в региональный сосудистый центр всем пациентам были выбраны различные схемы лечения, некоторые пациенты уже поступали с проведенным системным тромболизисом, также проводилась операция ЧТКА со стентированием – либо спасительная (в первые часы от развития ОКС), либо отсроченная (в первые несколько суток от развития ОКС). Части из них была

проведена комбинированная терапия – тромболизис и операция ЧТКА, части – операция ЧТКА, а части – фармакоинвазивная (консервативная) терапия. На сегодняшний день, обязательным условием лечения ОКС является проведение ЧТКА со стентированием, в редких случаях пациенты остаются без высокотехнологичного лечения. Проведение тромболитической терапии обосновано только при условии удаленности от РСЦ (транспортировка до него занимает более 2 часов), либо занятости рентген-операционной. Поэтому в связи с этим были сформированы подгруппы в соответствии с современными технологиями лечения: 1) подгруппа тромболитической терапии + операция ЧТКА со стентированием; 2) операция ЧТКА; 3) подгруппа медикаментозного лечения без ЧТКА и ТЛТ (Таблица 14).

Таблица 14 – Подгруппы технологий лечения пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения

Показатели	ТЛТ + ЧТКА со стентированием	Операция ЧТКА со стентированием	Медикаментозное лечение без ТЛТ и ЧТКА
ОКС и ПКС (n = 118)	12/10,2 %	102/86,4 %	4/3,4 %
ОКС без НКИ (n = 121)	16/13,2 %	94/77,7 %	11/9,1 %

Как видно из Таблицы 14, большинству пациентов проводилась операция ЧТКА со стентированием как в группе ОКС и ПКС, так и в группе ОКС без НКИ. В группе ОКС и ПКС операция ЧТКА со стентированием была проведена 102 пациентам (86,4 %), а в группе ОКС без ПКС – 94 пациентам (77,7 %). Средние сроки проведения ЧТКА составили 1 час 30 минут, то есть в большинстве случаев она была спасительной. Эта стратегия является оптимальной на данный момент не только в Российской Федерации, но и в мире. Операция ЧТКА со стентированием считается рутинным методом вот уже не одно десятилетие и проводится в кратчайшие сроки всем пациентам с ОКС. По данным коронароангиографии, в группе ОКС и ПКС чаще всего встречалось

поражение многососудистое – 71 пациент (60,2 %), и однососудистое – у 41 пациента (34,7%), из них поражения ствола ЛКА – 3 человека (5,1 %). В группе ОКС без НКИ чаще встречалось однососудистое поражение – 62 пациента (51,2 %), многососудистое – 59 пациентов (48,8 %). Данные представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Поражение коронарных артерий в исследуемой группе и группе сравнения

Показатели	Многососудистое поражение	Однососудистое поражение	Ствол ЛКА
ОКС и ПКС (n = 118)	71/60,2 %	41/34,7 %	3/5,1 %
ОКС без НКИ (n = 121)	59/48,8 %	62/51,2 %	—

Всем пациентам проводилась коронароангиография со стентированием инфарктсвязанной (ИСА) артерии одним или двумя стентами по необходимости и с целью восстановления кровотока. У 90 % пациентов был достигнут ангиографический результат с купированием болевого синдрома, уменьшением приступов стенокардии и положительной ЭКГ-картины. У некоторых пациентов были осложнения после КАГ, о чем будет сказано ниже.

Далее по уменьшению шла стратегия тромболизис + ЧТКА со стентированием. В группе ОКС и ПКС 12 человек (10,2 %), в группе ОКС без НКИ 16 человек (13,2 %). Чаще всего использовалась тромболитическая терапия фортелизином 15 мг. С учетом большой территории Новосибирской области, как правило, все пациенты, которым терапия проводилась либо в машине скорой помощи, либо в центральных районных больницах, были из удаленных районов (свыше 100 км от ближайшего регионального сосудистого центра). Все они были доставлены в региональный сосудистый центр с учетом невозможности попадания в него в ближайшие 120 мин. Чаще успешная реперфузия была при инфарктах нижней и задней локализации. Более высокая частота неэффективной ТЛТ встречалась среди инфарктов передней стенки ЛЖ. Из группы ОКС и ПКС у 3 пациентов ТЛТ оказался неэффективным (2,55 %), из группы ОКС без НКИ неэффективный тромболизис оказался у 7 пациентов (5,95 %). Также среди

причин, по которым ТЛТ оказался неэффективным, были поражение передней нисходящей артерии (ПНА), двух- или многососудистое поражение, а также наличие сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ).

Самая маленькая группа – медикаментозное лечение без ТЛТ и ЧТКА, – как правило, включала в себя пациентов старшего возраста, либо тех, у которых была клиника свыше 48 часов, либо тех, у которых в динамике не среагировали кардиоспецифические маркеры (тропонин), либо тех, у кого проба с физ. нагрузкой была отрицательной.

Всем больным, с острым коронарным синдромом, помимо различных технологий лечения, проводили стандартную медикаментозную терапию, в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества, одобренными Минздравом России, включающую в себя прямые антикоагулянты (нефракционированный гепарин или НМГ), β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины, аспирин, тиенопиридины или тикагрелор. С целью купирования болевого синдрома применялся либо морфин, либо фентанил (Таблица 16).

Таблица 16 – Терапия, получаемая больными с острым коронарным синдромом и ПКС на госпитальном этапе и группы сравнения

Группы препаратов	Пациенты ОКС и ПКС (n = 118)		Пациенты ОКС без НКИ (n = 121)		ОШ (95 % ДИ), р
	n	%	n	%	
1	2	3	4	5	6
Гепарин нефракционированный бюллюс	118	100	121	100	—
Гепарин нефракционированный в/в	105	89	103	85,1	ОШ = 0,627, 95 % ДИ [0,250–1,577], р = 0,375
НМГ	13	11,01	16	13,2	ОШ = 0,813, 95 % ДИ [0,372–1,577], р = 0,602
β -адреноблокаторы	118	100	121	100	—
Ингибиторы АПФ	108	91,5	111	94,06	ОШ = 0,973, 95 % ДИ [0,389–2,431], р = 0,954

Продолжение Таблицы 16

1	2	3	4	5	6
Статины	118	100	121	100	—
Аспирин	118	100	121	100	—
Тиенопиридины	8	6,8	7	5,8	ОШ = 1,184, 95 % ДИ [0,415–3,377], p = 0,752
Тикагрелор	110	93,2	114	94,2	ОШ = 0,844, 95 % ДИ [0,296–2,407], p = 0,752
Сахароснижающие препараты группы сульфонилмочевины (за исключением глибенкламида)	12	10,2	18	14,9	ОШ = 0,648, 95 % ДИ [0,297–1,412], p = 0,273
Нитраты в/в	17	14,4	10	11	ОШ = 1,683, 95 % ДИ [0,752–3,765], p = 0,202
Верошпирон	16	11	15	12,4	ОШ = 1,108, 95 % ДИ [0,521–2,359], p = 0,790
Наркотические анальгетики	82	69,5	93	76,9	ОШ = 0,686, 95 % ДИ [0,385–1,220], p = 0,199

У всех пациентов с ОКС и ПКС были оценены «конечные точки» госпитального периода (Таблица 17): тромбоз стента отмечался у 14 (11,8 %) больных (6 мужчин и 8 женщин), ранняя постинфарктная стенокардия выявлена у 12 (10,1 %) больных (7 мужчин и 5 женщин), у 32 человек (27,1 %) отмечались нарушения ритма (19 мужчин и 13 женщин), постинфарктный перикардит развился у 2 (1,7 %) больных (1 мужчина и 1 женщина), повторный инфаркт миокарда отмечался у 7 (5,9 %) (4 мужчины и 3 женщины). Диссекция сосуда отмечалась у 9 пациентов (7,6 %), из них 5 женщин и 4 мужчины. Повторная госпитализация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в первые 14 дней отмечалась у 18 человек (15,3 %), из них 11 мужчин и 7 женщин. Госпитальная летальность зарегистрирована у 10 (8,5 %) человек, из них 6 мужчин и 4 женщины. Следует отметить, что в группе пациентов с ОКС и ПКС статистически значимо чаще отмечались нарушения ритма (ОР = 1,372, 95 % ДИ [1,005–1,784]; p = 0,032), повторная госпитализация в первые 14 дней по поводу

ССЗ ($OP = 1,475$, 95 % ДИ [1,100–1,977]; $p = 0,032$) и госпитальная летальность ($OP = 1,610$, 95 % ДИ [1,160–2,233]; $p = 0,042$), чем в группе сравнения.

Таблица 17 – Конечные точки госпитального периода у пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения

Осложнение	Основная группа ОКС и ПКС $n = 118/\%$	Группа сравнения ОКС без НКИ $n = 121/\%$	p	OP (95 % ДИ)
1	2	3	4	5
Тромбоз стента	14/ 11,8	8/ 6,6	$p = 0,161$	$OP = 1,328$, 95 % ДИ [0,940–1,875]
Ранняя постинфарктная стенокардия	12/10,1	9/7,4	$p = 0,456$	$OP = 1,175$, 95 % ДИ [0,792–1,744]
Нарушения ритма	32/ 27,1	19/15,7	$p = 0,032$	$OP = 1,372$, 95 % ДИ [1,005–1,784]
Постинфарктный перикардит	2/1,7	1/0,8	$p = 0,547$	$OP = 1,358$, 95 % ДИ [0,603–3,501]
Повторный инфаркт миокарда	7/5,9	6/4,9	$p = 0,741$	$OP = 1,096$, 95 % ДИ [0,651–1,845]
Диссекция сосуда	9/7,6	4/3,3	$p = 0,141$	$OP = 1,435$, 95 % ДИ [0,975–2,113]
Повторная госпитализация по поводу ССЗ в первые 14 дней	18/15,3	8/6,6	$p = 0,032$	$OP = 1,475$, 95 % ДИ [1,100–1,977]
Госпитальная летальность	10/8,5	3/2,5	$p = 0,042$	$OP = 1,610$, 95 % ДИ [1,160–2,233]

В диссертационном исследовании был проведен сравнительный анализ по конечным точкам среди пациентов ОКС и ПКС и ОКС без НКИ, из чего следует, что конечные точки госпитального периода были более «тяжелыми» в группе ОКС и ПКС – увеличивалась и госпитальная летальность, и повторные госпитализации по поводу ССЗ, и нарушения ритма. Это связано с такими различными факторами, как отягощенный сердечно-сосудистый анамнез,

нарушения эндотелиальной стенки сосудов, и перенесенной новой коронавирусной инфекцией.

3.2 Функциональная характеристика острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом

Всем пациентам в первые сутки от развития острого коронарного синдрома, а также через 6 месяцев после выписки из стационара проводилось эхокардиографическое исследование. При поступлении все пациенты были опрошены на предмет появившихся жалоб после перенесенной новой коронавирусной инфекции. При поступлении, после оперативного вмешательства и в динамике пациентам проводилась электрокардиография. Клиническая характеристика таких пациентов была представлена в Таблице 16.

Основные данные электрокардиографии у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом и группы сравнения представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Данные электрокардиографии у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом и группы сравнения (в первые сутки)

Параметр	Основная группа ОКС и ПКС n = 118		Группа сравнения ОКС без НКИ n = 121		p	ОР (95 % ДИ)
	n	%	n	%		
1	2	3	4	5	6	7
Нарушение ритма по ЭКГ	37	31,3	14	11,5	p < 0,001	ОР = 2,710, 95 % ДИ [1,548–4,746]
Нарушение проводимости по ЭКГ	34	28,8	15	12,3	p = 0,002	ОР = 2,324, 95 % ДИ [1,338–4,037]
Нарушение реполяризации по ЭКГ	47	39,8	19	15,7	p < 0,001	ОР = 2,537, 95 % ДИ [1,588–4,053]

Продолжение Таблицы 18

1	2	3	4	5	6	7
Гипертрофия левых отделов по ЭКГ	13	11,0	8	6,6	p = 0,230	OP = 1,666, 95 % ДИ [0,717–3,873]
Метаболические изменения по ЭКГ	19	16,1	11	9,0	p = 0,102	OP = 1,771, 95 % ДИ [0,881–3,559]

Статистически значимые различия по данным электрокардиографии (в первые сутки) получены по 3 параметрам: нарушение ритма по ЭКГ (OP = 2,710, 95 % ДИ [1,548–4,746], p < 0,001), нарушение проводимости по ЭКГ (OP = 2,324, 95 % ДИ [1,338–4,037], p = 0,002), нарушение реполяризации по ЭКГ (OP = 2,537, 95 % ДИ [1,588–4,053], p < 0,001).

Таблица 19 – Изменения параметров электрокардиографии у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом и группы сравнения (в первые сутки)

Параметр	Основная группа ОКС и ПКС, n = 118	Группа сравнения ОКС без НКИ, n = 121	p
	M ± σ	M ± σ	
P, среднее	0,094 ± 0,02	0,110 ± 0,05	p < 0,001
PQ, среднее	0,143 ± 0,01	0,154 ± 0,131	p < 0,120
QT, среднее	0,345 ± 0,01	0,370 ± 0,111	p < 0,143
QRS, среднее	0,074 ± 0,03	0,091 ± 0,013	p < 0,124
QT/QRS, среднее	4,252 ± 0,01	4,375 ± 0,015	p < 0,087

В исследуемой группе сравнения имеются статистически значимые изменения в величине зубца P (p < 0,001).

В группе сравнения наблюдаются минимальные изменения по электрокардиографическим показателям, что подтверждает отсутствие воздействия постковидного синдрома и коронавирусной инфекции.

Основные данные эхокардиографии у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом и группы сравнения представлены в Таблице 20.

Согласно полученным результатам, при сравнении эхокардиографических параметров в группе пациентов с острым коронарным синдромом и ПКС отмечались статистически значимое увеличение среднего давления в легочной артерии (ЛА), расширение диаметра ЛА и регургитация на митральном клапане, $p < 0,001$. Доля показателей фракции выброса по Тейхольцу и Biplan, индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), амплитуды раскрытия створок аортального клапана (АК), регургитации на триkuspidальном клапане (ТК) ниже в группе ОКС и ПКС. Показатели толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), размеров правого желудочка (ПЖ) выше в группе ОКС и ПКС. Однако полученные различия по этим параметрам оказались статистически незначимыми.

Также измерялся показатель TAPSE у пациентов ОКС с ПКС и группы сравнения. TAPSE – это систолическая экскурсия кольца триkuspidального клапана, показатель для оценки продольной систолической функции правого желудочка (ПЖ). В группе ОКС и ПКС показатели были различные, отмечалось снижение правожелудочковой систолической функции в сравнении с ОКС без ПКС. Статистически параметры оказались незначимыми.

Таблица 20 – Данные эхокардиографии у пациентов с острым коронарным и постковидным синдромами и группы сравнения

Показатель	Основная группа ОКС и ПКС $n = 118$	Группа сравнения ОКС без НКИ $n = 121$	p
	1	2	
КДР ЛЖ, см	$5,2 \pm 0,8$	$5,9 \pm 1,1$	$p = 0,607$
ФВ ЛЖ, % (по Тейхольцу)	$69,5 \pm 2,8$	$71,2 \pm 2,7$	$p = 0,662$
ИММЛЖ, г	$88 \pm 6,7$	$97 \pm 8,2$	$p = 0,396$
МЖП, см	$1,1 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,4$	$p = 0,689$
КДО ЛЖ, мл	$74,0 \pm 11,4$	$81 \pm 10,2$	$p = 0,647$
ФВ ЛЖ % (по Biplan)	$31,2 \pm 3,4$	$32,0 \pm 3,9$	$p = 0,877$

Продолжение Таблицы 20

1	2	3	4
Размер ПЖ, см	$2,66 \pm 0,9$	$2,44 \pm 1,2$	$p = 0,882$
Амплитуда раскрытия створок АК, см	$1,7 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,3$	$p = 0,579$
Регургитация на МК, %	$18,1 \pm 2,2$	$11,5 \pm 1,7$	$p = 0,018$
Регургитация на ТК, %	$14,1 \pm 2,6$	$15,7 \pm 1,9$	$p = 0,619$
TAPSE, мм	$17,1 \pm 1,3$	$19,7 \pm 0,3$	$p = 0,546$
Диаметр ЛА, мм	$27,5 \pm 0,9$	$23,9 \pm 0,8$	$p = 0,003$
Среднее давление в ЛА мм рт. ст.	$31,8 \pm 1,8$	$23,4 \pm 1,7$	$p = 0,001$

Частота встречаемости эхокардиографических кардиальных осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом и перенесенной новой коронавирусной инфекцией и группы сравнения представлена в Таблице 21.

Таблица 21 – Эхокардиографические кардиальные осложнения у пациентов с острым коронарным и постковидным синдромами и группы сравнения

Показатель	Основная группа ОКС и ПКС $n = 108$ (%)	Группа сравнения ОКС без НКИ $n = 119$ (%)	p	ОР (95 % ДИ)
Гипокинезы и акинезы (развитие инфаркта миокарда)	59 (54,6 %)	36 (30,2 %)	$p < 0,001$	ОР = 1,673 95 % ДИ [1,275–2,196]
Свободная жидкость в перикарде	16 (14,8 %)	23 (19,3 %)	$p = 0,255$	ОР = 0,369 95 % ДИ [0,560–1,255]
Аневризма ЛЖ	8 (7,4 %)	2 (1,7 %)	$p = 0,036$	ОР = 1,736 95 % ДИ [1,234–2,443]
Тромбоз верхушки ЛЖ	9 (8,3 %)	2 (1,7 %)	$p = 0,020$	ОР = 1,785 95 % ДИ [1,304–2,444]

Результаты показали, что в группе пациентов с острым коронарным синдромом и постковидным синдромом статистически значимо чаще наблюдались тромбозы верхушки ЛЖ (ОР = 1,785, 95 % ДИ [1,304–2,444], $p = 0,020$), развитие аневризм левого желудочка (ОР = 1,736, 95 %

ДИ [1,234–2,443], $p = 0,036$) и снижение сократительной способности миокарда в виде гипокинезов и акинезов (ОР=1,673, 95 % ДИ [1,275–2,196], $p < 0,001$).

Повторная эхокардиография была проведена через 6 месяцев после свершившегося острого коронарного события. Об этом будет рассказано в следующей подглаве.

Как уже было сказано в Главе 2, пациентам при поступлении была проведена операция ЧТКА со стентированием. Все пациенты были разделены по возрасту. Напомним, в группе ОКС и ПКС 4 пациентам не проводилась оперативное вмешательство, а в группе сравнения – 10 пациентам.

Таблица 22 – ЧТКА со стентированием у пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения в возрастном аспекте

Возраст	Основная группа ОКС и ПКС, n = 114/%	Группа сравнения ОКС без НКИ, n = 111/%	p	ОР (95 % ДИ)
Менее 45 лет	9/7,9	4/3,6	p = 0,168	ОР = 1,398 95 % ДИ [0,949–2,058]
45–64 года	78/68,4	66/59,5	p = 0,162	ОР = 1,219 95 % ДИ [0,916–1,622]
Более 65 лет	27/23,7	41/36,94	p = 0,031	ОР = 0,717 95 % ДИ [0,518–0,991]

Как видно из Таблицы 22, в группе ОКС и ПКС чаще проводилось ЧТКА со стентированием пациентам младше 45 лет (9 человек, 7,9 %), в отличие от группы ОКС без ПКС, где только 4 пациентам младше 45 лет проведено ЧТКА со стентированием ИСА (3,6 %). А также в группе 45–64 года 78 пациентам было проведено оперативное вмешательство (68,4 %), в сравнении с группой ОКС и ПКС, где стентирование проведено 66 пациентам (59,5 %). В группе старше 65 лет результаты сложились следующим образом: в группе ОКС и ПКС проведено стентирование 27 пациентам (23,7 %), в то время как в группе ОКС без ПКС стентирование проведено 41 пациенту (36,94 %). Таким образом, молодые

пациенты и пациенты 45–64 лет, имеющие постковидный синдром, чаще подвергались операции ЧТКА со стентированием инфаркт связанный артерии. В группе менее 45 лет и 45–64 лет результаты получились статистически незначимыми ($p = 0,168$, $OP = 1,398$, 95 % ДИ [0,949–2,058] и $p = 0,162$, $OP = 1,219$, 95 % ДИ [0,916–1,622] соответственно). Статистически значимые различия получились для возраста более 65 лет: $p = 0,031$, $OP = 0,717$ (95 % ДИ [0,518–0,991]) (Рисунок 3).

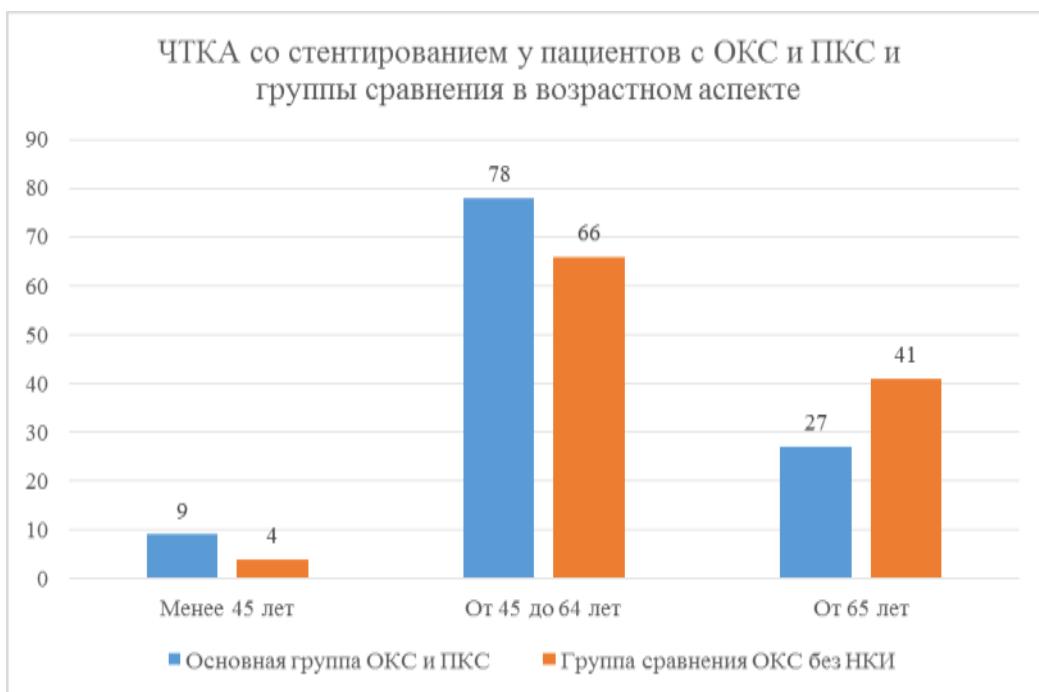


Рисунок 3 – ЧТКА со стентированием у пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения в возрастном аспекте

Проведен анализ локализации поражения инфаркт-связанной коронарной артерии у пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения. Результаты представлены в Таблице 23.

Согласно Таблице 23, у пациентов в группе ОКС и ПКС чаще встречалось поражение правой коронарной артерии (66 человек, 57,9 %) в отличие от группы ОКС без НКИ, где поражение ПКА встречалось у 37 человек (35,1 %). Это объяснимо тем, что эти пациенты в анамнезе имели поражение легких вирусом

COVID-19, что сопряжено и находится в близости с нижне-задней стенкой миокарда. Поражение огибающей артерии в группе ОКС и ПКС имели 7 пациентов (6,2 %), ветви тупого края 8 пациентов (7 %), а передней нисходящей артерии 33 пациента (28,9 %). В группе сравнения ОКС без НКИ локализация поражения КА сложилась иначе: чаще всего регистрировалось поражение передней нисходящей артерии (59 человек, 51,7 %), поражение огибающей артерии и ветви тупого края наблюдалось у 6 и 9 человек соответственно (5,3 % и 7,9 %), а поражение правой коронарной артерии имели 37 пациентов (35,1 %). Статистически значимые различия получились в случае поражения ПНА: $p < 0,001$, $OP = 0,589$, 95 % ДИ [0,434–0,799], – то есть отношение рисков говорит о снижении вероятности плохого исхода при воздействии фактора (обратная связь). Также статистическая значимость получилась в случае поражения правой коронарной артерии: $p < 0,001$, $OP = 1,629$, 95 % ДИ [1,251–2,120]. То есть риск поражения правой коронарной артерии статистически значимо был выше при сочетании ОКС и ПКС.

Таблица 23 – Локализация поражения инфаркт-связанной артерии у пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения

Инфаркт-связанная коронарная артерия	Основная группа ОКС и ПКС n = 114/%	Группа сравнения ОКС без НКИ n = 111/%	p	OP (95 % ДИ)
1	2	3	4	5
Передняя нисходящая коронарная артерия	33/ 28,9	59/ 51,7	$p < 0,001$	$OP = 0,589$ 95 % ДИ [0,434–0,799]
Огибающая артерия	7/ 6,2	6/ 5,3	$p = 0,814$	$OP = 1,067$ 95 % ДИ [0,634–1,796]
Ветвь тупого края	8/ 7	9/ 7,9	$p = 0,757$	$OP = 0,923$ 95 % ДИ [0,548–1,556]
Правая коронарная артерия	66/ 57,9	37/ 35,1	$p < 0,001$	$OP = 1,629$ 95 % ДИ [1,251–2,120]

Наглядно распределение поражения КА в группе ОКС и ПКС и в группе сравнения показано на Рисунках 4 и 5.



Рисунок 4 – Локализация поражения инфаркт-связанной артерии у пациентов с ОКС и ПКС



Рисунок 5 – Локализация поражения инфаркт-связанной артерии у пациентов с ОКС без НКИ

У всех пациентов, которым была проведена операция ЧТКА со стентированием ИСА, был оценен реперфузионный синдром и его влияние на ткани (Таблица 24). Напомним, что под реперфузионным синдромом понимают комплекс клинических проявлений в ишемизированных тканях миокарда вследствие восстановления кровотока в них, проявляющийся повреждением кардиомиоцитов, миокардиальной, электрофизиологической или эндотелиальной дисфункцией. Реперфузионный синдром может проявляться необратимым повреждением миокарда и отсутствием возобновления кровотока на микроциркуляторном уровне (no-reflow).

Таблица 24 – Виды реперфузионного синдрома у пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения

Реперфузионный синдром	Основная группа ОКС и ПКС, n = 114/%	Группа сравнения ОКС без НКИ, n=111/%	p	ОР (95 % ДИ)
Кардиогенный шок (снижение артериального давления ниже 90\60 мм рт. ст.)	15/13,2	5/4,3	p = 0,023	ОР = 1,553 95 % ДИ [1,162–2,075]
АВ-блокада	7/6,1	1/0,9	p = 0,034	ОР = 1,775 95 % ДИ [1,322–2,383]
ЖЭС	9/7,9	3/2,7	p = 0,084	ОР = 1,521 95 % ДИ [1,068–2,167]
Брадикардия	10/8,8	2/1,8	p = 0,021	ОР = 1,707 95 % ДИ [1,280–2,276]
Фибрилляция желудочков	3/2,6	—	p = 0,086	ОР = 2,000 95 % ДИ [1,753–2,281]
Фибрилляция предсердий	7/6,1	2/1,8	p = 0,097	ОР = 1,570 95 % ДИ [1,080–2,283]

Виды реперфузионного синдрома наглядно показаны на Рисунке 6.



Рисунок 6 – Виды реперфузионного синдрома у пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения

Таким образом, из Таблицы 24 и из Рисунка 6 видно, что в группе ОКС и ПКС реперфузионный синдром имели 51 пациент (44,7 %), а в группе ОКС без НКИ – 11 пациентов (9,9 %). Такой перевес в сторону группы ОКС и ПКС можно объяснить тем, что у данной когорты пациентов изначально было эндотелиальное повреждение в связи с перенесенной НКИ. При более детальном определении вида реперфузионного синдрома, отмечается, что в группе ОКС и ПКС кардиогенный шок имели 15 пациентов (13,2 %), АВ-блокаду – 7 пациентов (6,1 %), ЖЭС – 9 пациентов (7,9 %), брадикардию – 10 пациента (8,8 %), фибрилляцию желудочков – 3 пациента (2,6 %), фибрилляцию предсердий – 7 пациентов (6,1 %). В группе сравнения виды реперфузионного синдрома распределились следующим образом: снижение артериального давления ниже 90\60 мм рт. ст. имели 5 пациентов (4,3 %), АВ-блокада наблюдалась у 1 пациента (0,9 %), ЖЭС была у 3 пациентов (2,7 %), брадикардия зарегистрирована у 2 пациентов (1,8 %), фибрилляции желудочков ни у кого зарегистрировано не было, фибрилляция предсердий наблюдалась у 2 пациентов (1,8 %). Статистически значимые различия получились в группе кардиогенного шока (снижение артериального давления ниже 90\60 мм рт. ст.) – $p = 0,023$, $OP = 1,553$, 95 % ДИ

[1,162–2,075]; АВ-блокад – $p = 0,034$, ОР = 1,775, 95 % ДИ [1,322–2,383]; брадикардии – $p = 0,021$, ОР = 1,707, 95 % ДИ [1,280–2,276]. То есть наличие ОКС и ПКС статистически значимо увеличивало риск развития реперфузионного синдрома, а именно появление кардиогенного шока на операционном столе, АВ-блокад и брадикардии.

Резюмируя функциональную характеристику острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом, можно сделать вывод, что у пациентов, перенесших острый коронарный синдром в сочетании с постковидным синдромом отмечаются более тяжелые эхокардиографические изменения по сравнению с пациентами без постковидного синдрома, что подтверждается развитием кардиальных осложнений (аневризмы ЛЖ, тромбоза верхушки ЛЖ, инфаркта миокарда), а также увеличением среднего давления в ЛА, расширением диаметра ЛА, регургитацией на МК. Операция ЧТКА со стентированием чаще проводилась пациентам, перенесшим острый коронарный синдром в сочетании с постковидным синдромом, молодого и среднего возраста, а также поражение правой коронарной артерии чаще встречалось у данной когорты пациентов. Более частое и тяжелое течение реперфузионного синдрома встречалось у пациентов с ОКС и ПКС по сравнению с пациентами без постковидного синдрома (более частое снижение АД в момент раскрытия КА, ЖЭС, АВ-блокада, брадикардия, фибрилляция желудочков, фибрилляции предсердий).

Изучение влияния ПКС у пациентов с ОКС имеет важное значение для понимания патогенеза данного состояния и ранней диагностики тяжелого течения ОКС, что позволит повысить качество оказания медицинской помощи таким больным и снизить тяжесть последствий ОКС на фоне ПКС.

3.3 Межсистемный анализ, прогноз, дополнительная диагностика риска неблагоприятного исхода у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом

Отдаленные исходы были оценены у 108 пациентов из группы ОКС и ПКС

(10 человек умерли в период госпитального наблюдения) и у 118 пациентов из группы ОКС без НКИ (3 человека умерли в период госпитального наблюдения). Постгоспитальный период наблюдения составил 6 месяцев и составил 152 (133–158) дня. Варианты случаев неблагоприятного исхода в постгоспитальный период наблюдения в группе ОКС в сочетании с ПКС и в группе сравнения представлены в Таблице 25.

За этот период в группе ОКС и ПКС наблюдались 22 случая неблагоприятного исхода: 6 случаев смерти по причине сердечно-сосудистых катастроф (5,5 %), 11 госпитализаций по причине коронарной ишемии с внеплановой коронарной реваскуляризацией (10,2 %), 2 случая острого нарушения мозгового кровообращения (1,85 %), 6 госпитализаций по поводу обострения хронических заболеваний – декомпенсации ХСН (5,55 %), повышения уровня глюкозы в крови (декомпенсации сахарного диабета), операции АКШ и МКШ проводились 2 пациентам (1,85 %). Таким образом, у нескольких человек могло быть несколько комбинированных «конечных» точек за весь период наблюдения (повторный ОКС, прогрессирующая стенокардия, сердечно-сосудистая смерть, ОНМК). В группе сравнения неблагоприятные события распределились следующим образом: 4 случая летального исхода по причине сердечно-сосудистой катастрофы (3,4 %); 7 неотложных госпитализаций с внеплановой ЧТКА (5,93 %); 5 госпитализаций по поводу развития ОНМК (4,23 %); 4 случая обострения хронических заболеваний с дальнейшей госпитализацией в стационар (3,4 %); 2 случая проведения операций АКШ и МКШ (1,85 %). Таким образом, из таблицы видно, что в группе сравнения чаще наблюдались госпитализации по поводу развития ОНМК, а операций АКШ и МКШ было поровну.

Таблица 25 – Варианты случаев неблагоприятного исхода в постгоспитальный период наблюдения в группе ОКС в сочетании с ПКС и группы сравнения

Показатель	Основная группа ОКС и ПКС n = 108/%	Группа сравнения ОКС без НКИ n = 118/%	ОШ (95 % ДИ), р
Летальный исход по причине ССЗ	6/5,5	4/ 3,4	ОШ = 1,676 95 % ДИ [0,460–6,109], p = 0,430
Внеплановая ЧТКА	11/10,2	7/5,93	ОШ = 1,798 95 % ДИ [0,671–4,820], p = 0,239
Госпитализация по поводу ОИМ	11/10,2	7/5,93	ОШ = 1,798 95 % ДИ [0,671–4,820], p = 0,239
Госпитализация по поводу развития острого нарушения мозгового кровообращения	2/1,85	5/4,23	ОШ = 0,426 95 % ДИ [0,081–2,245], p = 0,302
Обострение хронических заболеваний с дальнейшей госпитализацией в стационар	6/5,55	4/3,4	ОШ = 1,676 95 % ДИ [0,460–6,109], p = 0,430
Отсроченная операция АКШ и МКШ	2/1,85	2/1,85	ОШ = 1,094 95 % ДИ [0,151–7,907], p = 0,429

При анализе летальности, смерть от сердечно-сосудистых причин наблюдалась в 92,3 % случаев. Первый случай постгоспитальной кардиоваскулярной смерти произошел на 26-й день, последний – на 121 день.

Таким образом, подводя итоги можно сказать, что нефатальные сердечно-сосудистые события чаще всего случались в первые 2 месяца от развития острого коронарного синдрома – 15 человек из 22 (это 68,2 %), а максимум «конечных» точек приходился на первые 60 дней постгоспитального наблюдения.

Учитывая, что все пациенты при поступлении имели разные хронические заболевания, отягощенность по сердечно-сосудистой патологии, то отдаленный прогноз изучен в группе ОКС и ПКС среди 118 человек (10 из них умерли в госпитальный период), из них неблагоприятный исход был у 22 пациентов, а

96 человек имели благоприятный исход. В группе ОКС без НКИ благоприятный прогноз наблюдался у 76 пациентов, а неблагоприятный прогноз – у 45 пациентов. Клиническая характеристика пациентов постгоспитального периода группы ОКС и ПКС продемонстрирована в Таблице 26.

Таблица 26 – Клиническая характеристика пациентов постгоспитального периода группы ОКС и ПКС

Показатель	Группа благоприятного исхода (n = 96)		Значимые различия (p)	Группа неблагоприятного исхода (n = 22)	
	n	p		n	%
Сроки поступления: до 2 ч./ до 1 сут.	77/19	80/20	p < 0,033	3/18	18/82
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе	23	24,0	p < 0,050	18	81,8
ОИМ в анамнезе	19	19,8	p < 0,030	9	40,9
ЧКВ в анамнезе	7	7,3	p < 0,033	6	6,25
Операция АКШ в анамнезе	1	1,04	p < 0,040	3	13,6
Однососудистое поражение по КГ	7	7,3	p < 0,050	3	13,6
Многососудистое поражение по КГ	6	6,25	p < 0,050	8	36,4
Сахарный диабет 2 типа	35	36,5	p < 0,050	12	54,5
Артериальная гипертензия	39	40,6	p < 0,049	22	100,0
Курение	28	29,2	p < 0,040	18	81,8
ХБП выше II ст.	37	38,5	p < 0,050	11	50,0
Дислипидемия	40	41,7	p < 0,037	19	86,3
Жизнеугрожающее состояние ритма	17	17,7	p < 0,040	11	50,0
Инфаркт миокарда по нижней стенке	6	6,25	p < 0,040	9	40,9
Killip > III	7	7,3	p < 0,040	9	40,9

В группе неблагоприятного исхода отмечались поздние сроки поступления (82 % против 18 %), и они статистически значимо влияли на неблагоприятный исход (ОШ = 1,7, 95 % ДИ [1,201–7,256]. При выявлении анамнестических показателей значимо влияли на неблагоприятный исход такие показатели, как острый инфаркт миокарда в анамнезе (40,9 % против 19,8 %) ОШ = 1,2, 95 %

ДИ [1,3–4,7], ишемическая болезнь сердца (81,8 % против 24 %) ОШ = 1,45, 95 % ДИ [1,1–1,7]. Так же отрицательно на исход влияло многососудистое поражение (36,4 % против 6,25 %) ОШ = 1,1, 95 % ДИ [1,19–6,46], сахарный диабет II типа (54,5 % против 36,5 %) ОШ = 1,4, 95 % ДИ [1,6–6,8]. Пристрастие к курению также влияло неблагоприятно на исход заболевания (81,8 % против 29,2 %) ОШ = 1,3, 95 % ДИ [1,6–5,5]. Статистически значимо сопутствовали неблагоприятному исходу дислипидемия (86,3 % против 41,7 %) ОШ = 2,1 95 % ДИ [1,2–6,8] и артериальная гипертензия (100 % против 40,6 %) ОШ = 1,4, 95 % ДИ [1,2–3,9].

Стоит отметить, что как при поступлении, так и при анализе постгоспитального прогноза была выявлена статистическая значимость неблагоприятного прогноза у пациентов с многососудистым поражением и артериальной гипертензией.

Всем пациентам с ОКС и ПКС и группы сравнения через 6 месяцев была проведена эхокардиография и оценены эхокардиографические изменения. Результаты продемонстрированы в Таблице 27.

Таблица 27 – Эхокардиографические кардиальные изменения через 6 месяцев у пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения

Показатель	Основная группа ОКС и ПКС n = 108	Группа сравнения ОКС без НКИ n = 118	p
1	2	3	4
КДР ЛЖ	5,1 ± 0,8	5,7 ± 1,2	p = 0,60
ФВ ЛЖ, % (по Тейхольцу)	62,5 ± 2,5	69,2 ± 2,2	p = 0,37
ИММЛЖ	93,0 ± 6,7	98,0 ± 7,1	p = 0,450
МЖП	1,2 ± 0,3	0,9 ± 0,4	p = 0,060
КДО ЛЖ	742,0 ± 11,4	82,0 ± 10,5	p = 0,060
ФВ ЛЖ % (по Biplan)	49,2 ± 3,2	51,0 ± 3,4	p = 0,440
Размер ПЖ	2,76 ± 0,87	2,48 ± 1,5	p = 0,060

Продолжение Таблицы 27

1	2	3	4
Амплитуда раскрытия створок АК	$1,8 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,3$	$p = 0,337$
Регургитация на МК, %	$17,8 \pm 2,1$	$12,5 \pm 1,5$	$p = 0,001$
Регургитация на ТК, %	$13,3 \pm 2,7$	$16,2 \pm 1,5$	$p = 0,060$
Диаметр ЛА, мм	$27,4 \pm 0,7$	$23,8 \pm 0,9$	$p = 0,001$
Среднее давление в ЛА мм рт. ст.	$28,8 \pm 1,8$	$22,4 \pm 1,9$	$p = 0,001$

Из данной таблицы видно, что в сравнении с госпитальной эхокардиографией, как в группе ОКС и ПКС, так в группе ОКС без НКИ изменились. По прошествии 6 месяцев, статистически значимо уменьшилось среднее давление в ЛА, регургитация на МК и диаметр в ЛА в группе ОКС и ПКС. Возможно это связано с постепенным разрешением постковидного синдрома у пациентов с ОКС, назначением пролонгированной метаболической терапии для восстановления микроциркуляции кровеносного русла и приемом стандартной терапии всем пациентам после свершившегося ИМ в течение 12 месяцев.

Всем пациентам перед выпиской из стационара проводился тест 6-минутной ходьбы, по результатам которого следовало, что как в группе ОКС и ПКС, так и в группе сравнения, пациенты с неблагоприятным прогнозом имели сниженную толерантность к физической нагрузке (Таблица 28). Представленные данные могут говорить о том, что физические упражнения, аэробные физические нагрузки с повышенным потреблением кислорода (ходьба, например), благотворно сказываются на работе сердечной мышцы и насосной функции левого желудочка.

Таблица 28 – Тест 6-минутной ходьбы перед выпиской из стационара у пациентов ОКС и НКИ

Показатель	Группа благоприятного прогноза (n= 96), пройденные метры	Группа неблагоприятного прогноза (n = 22), пройденные метры
Тест 6-минутной ходьбы перед выпиской из стационара	$413,9 \pm 19,5^*$	$347,3 \pm 24,7$

Примечание. Данные представлены как $M \pm \sigma$; * – $p < 0,05$ – статистическая значимость различий между группами.

Резюмируя клинико-функциональную характеристику постгоспитального наблюдения среди пациентов с ОКС в сочетании с ПКС, можно сказать, что неблагоприятный исход развивался чаще среди пациентов, доставленных в региональный сосудистый центр позднее 120 минут, от начала развития ОКС. Известно, что первые 120 минут от развития ИМ самые важные, так как в эти «золотые» часы некроз сердечной мышцы еще может не сформироваться и максимально быстрое лечение и доставка в ближайший ЧКВ-центр способствует скорейшему восстановлению миокарда. Также наличие ишемической болезни сердца, дислипидемии, артериальной гипертензии и сочетания нескольких заболеваний одновременно усугубляло прогноз данной когорты пациентов. Известно, что эти заболевания в несколько раз усугубляют течение острых сердечно-сосудистых катастроф. Поэтому, их выявление, лечение, контроль и профилактика способствуют снижению риска заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения в сочетании с постковидным синдромом. Снижение толерантности к физической нагрузке также способствовало неблагоприятному исходу заболевания, что говорит о важности реабилитационных мероприятий, физической активизации пациента как на этапе лечения, так и на этапе выздоровления.

Эхокардиографические показатели пациентов с ОКС в сочетании с ПКС через 6 месяцев показали восстановление морфологической и функциональной структуры сердца. Статистически значимо улучшились показатели среднего

давления в ЛА, регургитации на МК и диаметра в ЛА в группе ОКС и ПКС. Также как в группе ОКС и ПКС, так и в группе ОКС без НКИ улучшились показатели ФВ по Biplan (но без статистической значимости) в сравнении с ЭхоКГ при поступлении. Это объясняется тем, что эхокардиография при поступлении пациента в стационар проводилась в первые сутки от момента возникновения ОКС. То есть проводилась в тот момент, когда сердечная мышца находится в максимально ишемизированном и угнетенном состоянии. Со временем, при своевременно оказанной лечебной помощи пациенту, регулярном приеме препаратов и следовании рекомендациям врача, миокард имеет тенденцию к восстановлению сократительной функции.

Следующим этапом было определение динамики маркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции у пациентов с ОКС в сочетании с ПКС через 6 месяцев наблюдения. В нашем диссертационном исследовании мы оценивали роль растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и эндотелиального фактора (антиэндотелиальные антитела) у пациентов с острым коронарным синдромом в постковидном периоде. Более подробно об этих маркерах будет рассказано в Главе 4.

Таблица 29 – Уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и антиэндотелиальных антител у пациентов основной группы и группы сравнения через 6 месяцев

Показатель	Основная группа ОКС и ПКС, n = 118 (%)	Основная группа ОКС и ПКС, n = 108 (%), динамика через 6 месяцев	Группа сравнения ОКС без НКИ, n = 121 (%)	Группа сравнения ОКС без НКИ, n = 118 (%), динамика через 6 месяцев	p
1	2	3	4	5	6
Растворимая fms-подобной тирозинкиназы-1	79 (66,9 %)	72 (66,6 %)	22 (18,2 %)	20 (16,9 %)	p < 0,001

Продолжение Таблицы 29

1	2	3	4	5	6
Антиэндотелиальные антитела (пороговое значение более 1 : 40)	35 (29,6 %)	31 (28,7 %)	16 (13,5 %)	14 (11,9 %)	p = 0,002

Как видно из Таблицы 29, через 6 месяцев после наблюдения у 72 (66,6 %) человек концентрация исследуемого маркера составляла более 91 мг\мл, у 36 (33,3%) человек – менее 91 мг\мл.

Повышенный титр антиэндотелиальных антител более 1 : 40 через 6 месяцев (референсные значения менее 1 : 40), обнаружен у 31 (28,7 %) человека, титр антител менее 1 : 40 зарегистрирован у 77 (71,3 %) человек.

На графике, изображенном на Рисунке 7, более наглядно показано сравнение уровня растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и антиэндотелиальных антител у пациентов основной группы и группы сравнения при поступлении и через 6 месяцев.

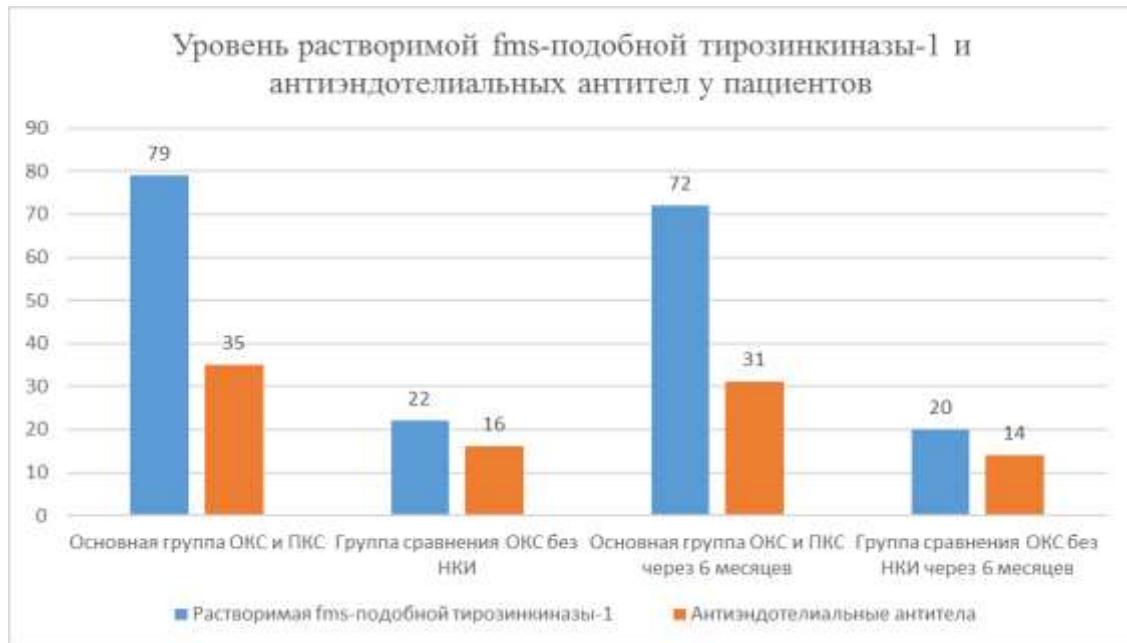


Рисунок 7 – Сравнение уровня растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и антиэндотелиальных антител у пациентов основной группы и группы сравнения при поступлении и через 6 месяцев

Данные результаты говорят о том, что маркеры эндотелиальной дисфункции не имеют тенденции к снижению у пациентов с ОКС и ПКС через 6 месяцев, что говорит о высоком прогностическом признаке неблагоприятного исхода у пациентов с ОКС в сочетании с ПКС.

Остальные воспалительные маркеры не проявили себя по отдельности в качестве неблагоприятного прогностического признака, но проявили себя при построении многофакторного анализа и при кластеризации групп, о чем будет сказано в Главе 5.

Полученные данные свидетельствуют о более расширенной роли влияния клинико-анамнестических, функциональных, молекулярных факторов на течение и прогноз острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом. Эти данные необходимо использовать при определении риска развития жизнеугрожающих кардиоваскулярных событий в отдаленном периоде: инфарктов, инсультов, нестабильной стенокардии, жизнеугрожающих нарушений ритма.

ГЛАВА 4 КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНАЯ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В СОЧЕТАНИИ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

4.1 Клеточно-молекулярная характеристика острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом

Нашей задачей было оценить роль растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и эндотелиального фактора (антиэндотелиальные антитела) у пациентов с острым коронарным синдромом в постковидном периоде. Как уже говорилось в Главе 1, европейское общество кардиологов рекомендует проводить оценку эндотелиальной дисфункции сосудов, как фактора дополнительного риска сердечно-сосудистых осложнений. В нашем исследовании при поступлении всем пациентам бралась растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFLT-1) и антиэндотелиальные антитела.

Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFLT-1) является растворимой формой рецептора-1 сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и обладает антиангиогенной активностью. Основной функцией sFLT-1 является связывание VEGF, что приводит к снижению его концентрации и ингибированию ангиогенеза, делая sFLT-1 важным регуляторным компонентом процесса образования новых кровеносных сосудов в различных тканях организма. В настоящее время изучается диагностическая значимость sFlt-1 как маркера ранней диагностики заболеваний, патогенез которых связан с ангиогенезом. В связи с этим в нашей работе мы выбрали ее как маркер эндотелиальной дисфункции.

Антиэндотелиальные антитела – это циркулирующие аутоантитела, направленные против эндотелиальных клеток. Влияя на эндотелиальные клетки, антиэндотелиальные антитела вызывают повышенную адгезию лейкоцитов, цитотоксичность, индукцию апоптоза и активацию коагуляции и тромбоза. Такие антитела обнаруживаются при целом ряде аутоиммунных и воспалительных

заболеваний, в основе которых лежит повреждение эндотелиальных клеток. В том числе они были обнаружены при ишемической болезни сердца, связанной с нестабильной стенокардией, клиническим рецидивом и рестенозом после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики.

Сыворотку для растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 из образцов венозной крови выделяли с помощью метода электрохемилюминесцентного иммуноанализа, технология Roche, Elecsys sFlt-1, оборудование Cobas 6000 (Швейцария), автоматизация процесса – полный автомат, реактив Roche (Швейцария). Антиэндотелиальные антитела (АЭТА) определяли в сыворотке крови при помощи метода непрямой флюоресценции, оборудование – микроскоп Eurostar II (Германия), реактив Euroimmun (Германия).

Пороговые значения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 были определены с помощью ROC-анализа, где значимая ассоциация с ОКС и НКИ была выявлена при значении более 91 пг/мл включительно. Данные представлены на Рисунке 8.

Согласно Рисунку 8, качество модели можно оценить как хорошее. По данным рисунка, площадь под ROC-кривой равна 0,8. Чувствительность модели оценивается как 69,5, а специфичность – 88,4. Таким образом, полученная модель достоверно показывает диагностически значимый уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1.

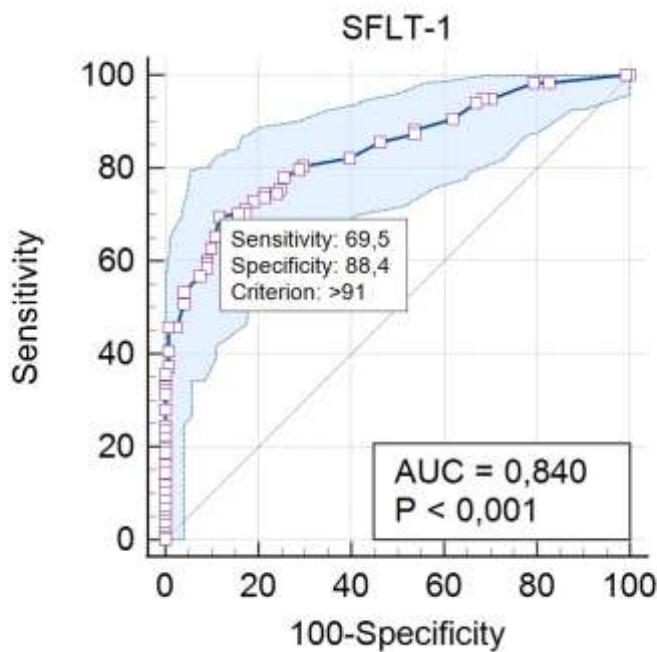


Рисунок 8 – Пороговые значения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1

В среднем уровень sFLT-1 в основной группе составлял 98,9 мг/мл и 79,5 мг/мл – в группе сравнения. При этом у 79 (66,9 %) человек концентрация исследуемого маркера составляла более 91 мг\мл, у 39 (33,1 %) человек – менее 91 мг\мл.

Повышенный титр антиэндотелиальных антител более 1 : 40 (референсные значения менее 1 : 40) обнаружен у 35 (29,6 %) человек, титр антител менее 1 : 40 зарегистрирован у 83 (70,4 %) человек.

Вероятность обнаружить растворимую fms-подобную тирозинкиназу-1 в группе ОКС и ПКС была в 2,7 раза больше по сравнению с группой сравнения (OP = 2,768, 95 % ДИ [2,810–3,681]; p < 0,001). В группе ОКС и ПКС повышенный титр антител к эндотелию встречался чаще, чем в группе ОКС без НКИ (35 человек 29,6 % против 16 человек 13,5 %) (OP = 1,554, 95 % ДИ [1,216–1,987]; p = 0,002). Результаты приведены в Таблице 30.

Таблица 30 – уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и антиэндотелиальных антител у пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа ОКС и ПКС, n = 118 (%)	Группа сравнения ОКС без НКИ n = 121 (%)	p
Растворимая fms-подобной тироксинкиназы-1 (более 70)	79 (66,9)	22 (18,2)	p < 0,001
Антиэндотелиальные антитела (пороговое значение более 1 : 40)	35 (29,6)	16 (13,5)	p = 0,002

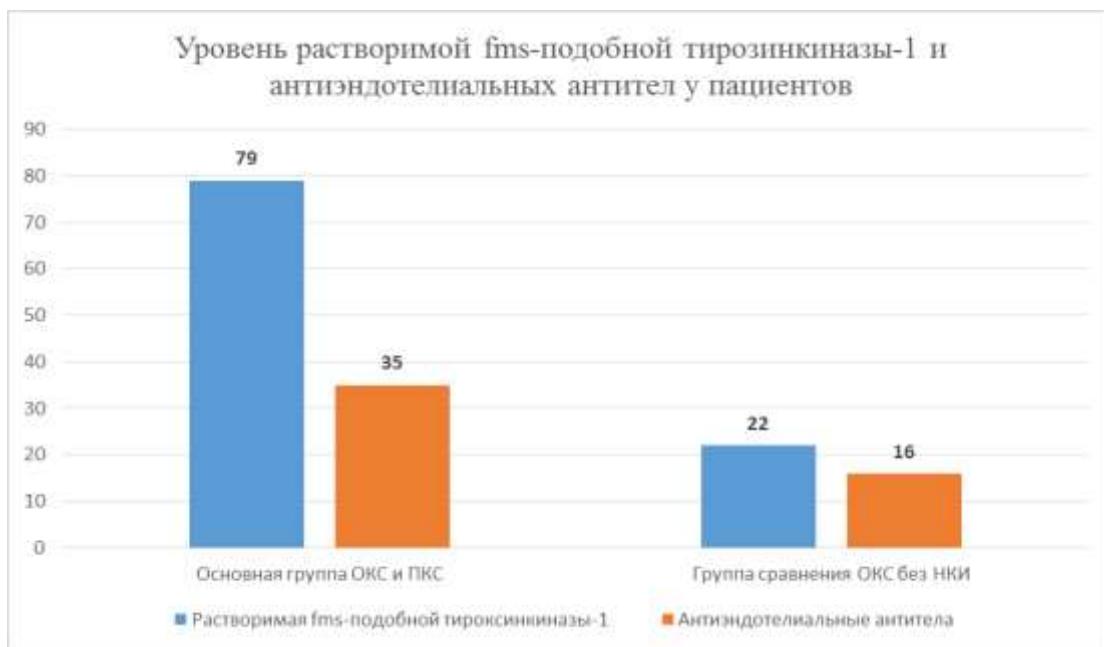


Рисунок 9 – уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и антиэндотелиальных антител у пациентов основной группы и группы сравнения

Таким образом, у пациентов с ОКС и ПКС статистически значимо чаще определялось повышение уровня растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и антиэндотелиальных антител. Антиэндотелиальные антитела и растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 могут быть перспективными маркерами для изучения их в качестве предикторов тяжелого течения ОКС и оценки прогноза.

Резюмируя данные по маркерам эндотелиальной дисфункции, можно сказать, что на сегодняшний день в литературе не представлено крупных

исследований, направленных на изучение уровня растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и антиэндотелиальных антител у пациентов вне беременности, нет сравнений по гендерному признаку, по возрасту и коморбидности, а также среди пациентов «доковидной эры». Подтверждение результатов, полученных в нашей работе, требует их реплицирования на более крупные по размеру выборки пациентов и является областью интереса наших будущих исследований. Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 и антиэндотелиальные антитела являются перспективными для изучения маркерами и могут быть полезны для стратификации рисков развития кардиоваскулярных заболеваний в постковидную эпоху, их диагностики и лечения. Обнаружение предикторов развития тяжелого течения ОКС у пациентов в сочетании с ПКС позволит снизить заболеваемость и летальность в этой группе пациентов.

4.2 Генетическая характеристика острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом

Задачей части научного исследования было изучить генетические предикторы риска развития острого коронарного синдрома у пациентов в сочетании с постковидным синдромом.

В настоящее время генетические маркеры рассматриваются как факторы, влияющие на предрасположенность к развитию множества заболеваний. Поэтому поиск генетических маркеров, ассоциированных с развитием ОКС у пациентов, перенесших COVID-19, является перспективным направлением для исследований. Более того, переход к персонализированной и предиктивной медицине является приоритетом и перспективой научно-технического развития Российской Федерации, что утверждено Указом Президента от 28 февраля 2024 года.

Особый интерес в этом направлении представляет изучение генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*) и гена ангиотензинпревращающего фермента 2 (*ACE2*). В литературе описаны ассоциации полиморфизма гена *ACE* с

ОКС у пациентов, перенесших COVID-19. Так, было показано, что вариант нуклеотидной последовательности (ВНП) rs1799752 (I/D) гена *ACE* ассоциирован с развитием ОКС у пациентов с COVID-19 в анамнезе.

Результаты недавних исследований показали, что ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ 2) является ведущим маркером спайкового гликопroteина клетки-хозяина, ответственного за восприимчивость к инфекции. АПФ 2 представляет собой трансмембранный металлокарбоксипептидазу I типа, гомологичную ангиотензинпревращающему ферменту (АПФ), играющему ключевую роль в работе РААС. Ген, кодирующий АПФ 2 – *ACE2*, экспрессируется в тканях легких, в почках, желудочно-кишечном тракте, кровеносных сосудах, в эндотелиальных клетках сосудов, эпителии почечных канальцев и в клетках Лейдига. Эксперименты показали, что генотип AA rs2285666 повышает экспрессию этого гена на 50 % по сравнению с генотипом GG, и, следовательно, может играть роль в восприимчивости к SARS-CoV-2.

Кроме того, носительство генотипа AA rs2285666 гена *ACE2* влечет за собой развитие более тяжелых случаев сердечно-сосудистых катастроф у больных, перенесших COVID-19.

При определении ВНП rs2285666 гена *ACE2* с помощью полимеразной цепной реакции в группе больных с ОКС и ПКС выявлены генотипы: GG – у 74 (74 %) пациентов, GA – у 14 (14 %), AA – у 12 (12 %). В группе сравнения генотип GG выявлен у 125 (62,5 %) пациентов, генотип GA – у 34 (17 %), генотип AA – у 41 (20,5 %), соответственно. Частоты генотипов представлены в Таблице 31.

Таблица 31 – Частоты генотипов rs2285666 гена ACE2 с ОКС у пациентов с ПКС и группы сравнения

ACE2, rs2285666	ОКС и ПКС		Группа сравнения ОКС		p
	n	%	n	%	
Генотип GG	74	74,0	125	62,5	p = 0,411
Генотип GA	14	14,0	34	17,0	p = 0,217
Генотип AA	12	12,0	41	20,5	p = 0,105
Всего	100	100,0	200	100,0	—

Наглядно частоты аллелей у генотипа rs2285666 гена ACE2 и их ассоциации с ОКС и ПКС представлены на Рисунке 10.

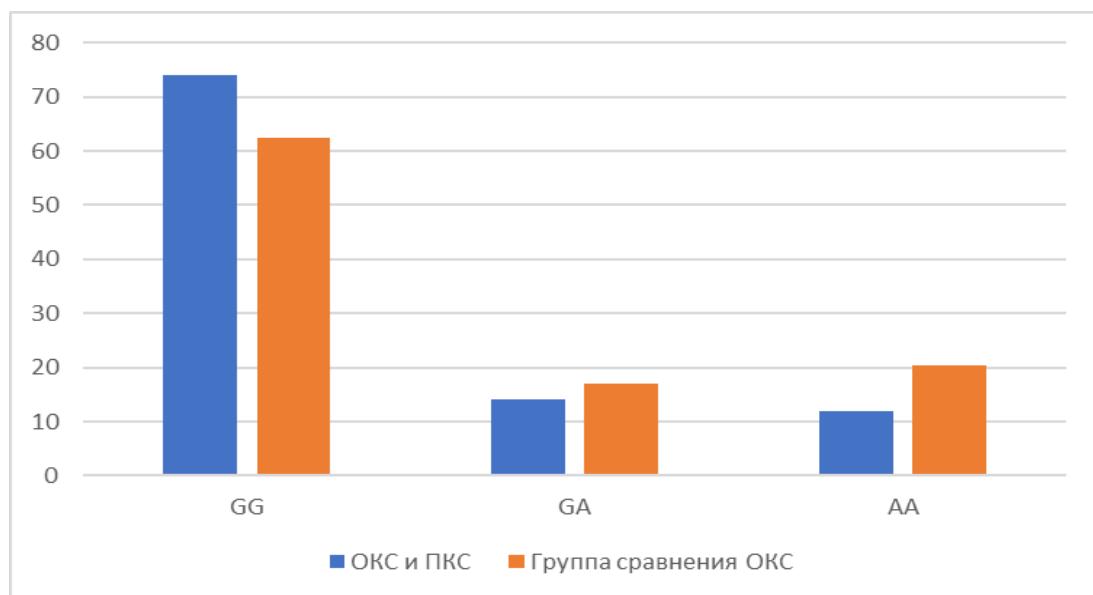


Рисунок 10 – Частоты аллелей у генотипа rs2285666 гена ACE2 и их ассоциации с ОКС и ПКС

В группе исследования у мужчин частота генотипа GG ВНП rs2285666 гена ACE2 составила 42 (84 %) случая, генотип AA – 8 (16 %). В группе сравнения генотип GG выявлен у 78 (67,8 %) мужчин, генотип AA – у 37 (32,2 %). Вероятность обнаружить носителя генотипа AA в группе ОКС и ПКС была в 2,5 раза меньше по сравнению с группой сравнения (ОШ = 0,391, 95 %

ДИ [0,167–0,917]; $p = 0,028$). У женщин частота генотипа GG в группе ОКС с ПКС составила 32 (64 %) случая, генотипа GA – 14 (28 %), генотипа AA – 4 (8 %). В группе сравнения генотип GG выявлен у 47 (55,3 %) женщин, генотип GA – у 34 (40 %), генотип AA – у 4 (4,7 %). Статистически значимых различий по частотам генотипов в группе женщин и в общей группе (без разделения по полу) выявлено не было. Имеются разнонаправленные тенденции в накоплении генотипов в изучаемых группах между мужчинами и женщинами. У женщин в группе с перенесенным COVID-19 частота генотипа AA больше, чем в группе сравнения (8 % против 4,7 % соответственно). У мужчин, наоборот, в группе с перенесенным COVID-19 частота генотипа AA меньше, чем в группе сравнения (16 % против 32,2 % соответственно). Данные представлены в Таблице 32.

Таблица 32 – Частоты генотипов rs2285666 гена ACE2 с ОКС у мужчин и женщин в сочетании с ПКС и группы сравнения

Генотипы	Женщины		Мужчины	
	Группа сравнения	n/%	Группа сравнения	n/%
GG	47/55,3	32/64	78/67,8	42/84
GA	34/40,0	14/28	0/0	0/0
AA	4/4,7	4/8	37/32,2	8/16
p	0,131		0,028	

Таким образом, отношение шансов обнаружить носителя генотипа AA rs2285666 гена ACE2 в группе мужчин с ОКС и ПКС в анамнезе в 2,5 раза меньше по сравнению с группой мужчин с ОКС без перенесенной инфекции (ОШ = 0,391, 95 % ДИ [0,167–0,917]; $p = 0,028$). Полученные данные могут указывать на протективную роль генотипа AA rs2285666 гена ACE2 для лиц мужского пола в контексте развития ОКС и ПКС. Наглядно представлено на Рисунке 11.

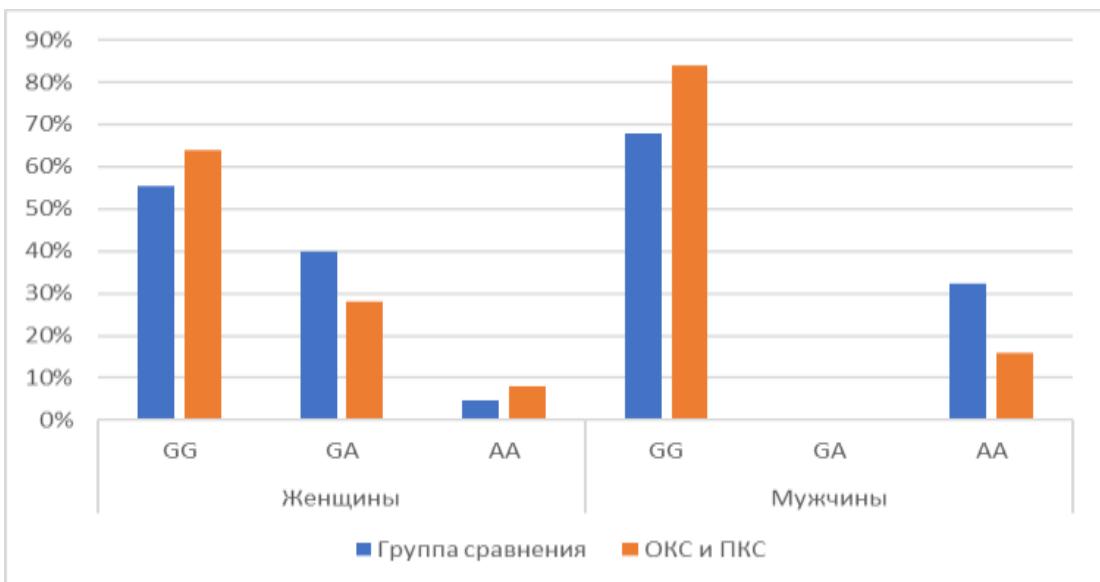


Рисунок 11 – Частоты аллелей мужчин и женщин у генотипа rs2285666 гена *ACE2* и их ассоциации с ОКС и ПКС

Особое внимание заслуживает ген трансмембранный сериновой протеазы 2 (TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2): он кодирует одноименный белок из семейства сериновых протеаз. Сериновые протеазы широко распространены в природе и составляют около трети всех известных протеолитических ферментов. Эти ферменты участвуют в различных процессах, таких как пищеварение, оплодотворение, активация комплемента, апоптоз, иммунный ответ. Этот ген кодирует белок, который представляет собой трансмембранный сериновую протеазу 2-го типа. Он состоит из 492 аминокислотных остатков. Также известно, что ген TMPRSS2 ассоциирован с раком простаты и повышенным риском инфицирования коронавирусной инфекцией SARS-CoV и SARS-CoV-2. В результатах большого количества исследований, определяются ассоциации варианта нуклеотидной последовательности (ВНП) rs12329760 гена TMPRSS2 с различными ССЗ.

Поэтому всем исследуемым пациентам определяли ВНП rs12329760 гена TMPRSS2 с помощью полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. В результатах представлено, что в группе ОКС с ПКС генотип ТТ выявлен у 9 (9 %) пациентов, генотип СТ у

38 (38 %) пациентов, генотип CC у 53 пациентов (53 %). В группе сравнения: генотип TT – 13 (6,5 %) пациентов, генотип CT – 60 (30 %) пациентов, генотип CC – 127 (63,5 %) пациентов соответственно. Частоты генотипов представлены в Таблице 33.

Таблица 33 – Частоты генотипов rs12329760 гена TMPRSS2 с острым коронарным синдромом у пациентов в сочетании с постковидным синдромом и группы сравнения

TMPRSS2, rs12329760	ОКС и ПКС		Контрольная группа с ОКС	
	n	%	n	%
Генотип TT	9	9,0	13	6,5
Генотип CT	38	38,0	60	30,0
Генотип CC	53	53,0	127	63,5
Всего	100	100,0	200	100,0

Наглядно частоты аллелей у генотипа rs12329760 гена TMPRSS2 в группе ОКС и ПКС и группы сравнения представлены на Рисунке 12.

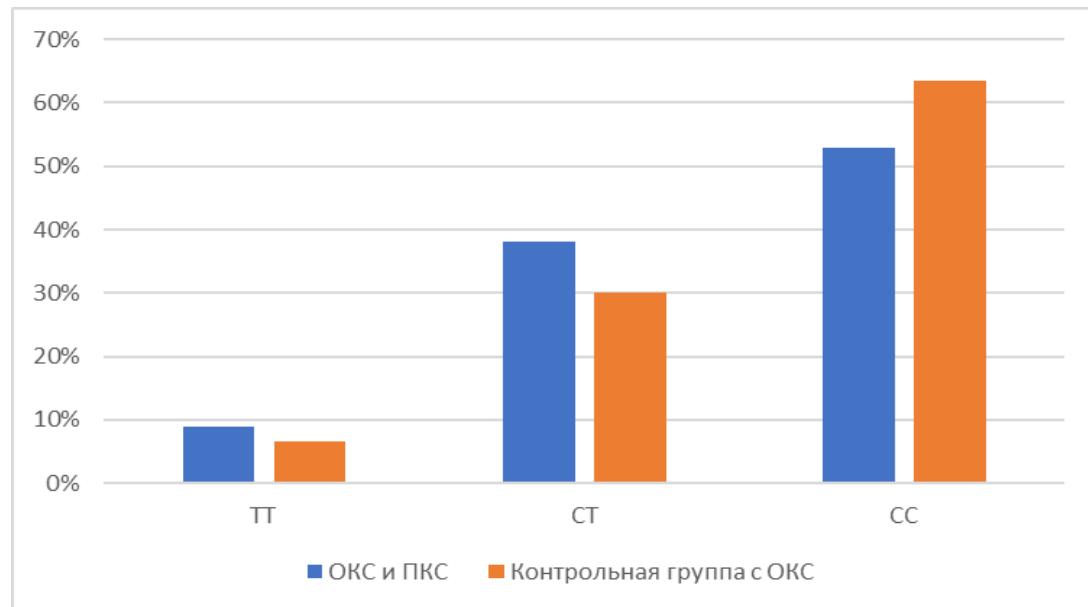


Рисунок 12 – Частоты аллелей у генотипа rs12329760 гена TMPRSS2 в группе ОКС и ПКС и группы сравнения

С разделением по полу, в исследуемой группе у мужчин частота генотипа ТТ составила 4 % – 2 пациента, генотип СТ – у 18 пациентов (36 %), генотип СС – у 30 пациентов (60 %). В группе сравнения у мужчин частота генотипа ТТ составила 6 пациентов (5,2 %), частота генотипа СТ – 30 пациентов (26,1 %), частота генотипа СС – 79 пациентов (68,7 %). У женщин в группе ОКС и НКИ частота генотипа ТТ составила 7 пациентов (14 %), частота генотипа СТ – 20 пациентов (40 %), частота генотипа СС – 23 пациента (46 %). В группе сравнения у женщин частота генотипа ТТ составила 7 пациентов (8,2 %), частота генотипа СТ – 30 пациентов (35,3 %), частота генотипа СС – 48 пациентов (56,5 %). Таким образом, носительство гомозигот как в исследуемой группе, так и в группе сравнения было существенно выше гетерозигот. Такой же результат получился и при разделении по гендерному признаку.

Таблица 34 – Частоты генотипов rs12329760 гена TMPRSS2 с ОКС у мужчин и женщин в сочетании с ПКС и группы сравнения

Генотипы	Женщины		Мужчины	
	Группа сравнения	n/%	Группа сравнения	n/%
Группа сравнения	OKC и PKC	OKC и PKC	OKC и PKC	OKC и PKC
TT	7/8,2	7/14	6/5,2	2/4
CT	30/35,3	20/40	30/26,1	18/36
CC	48/56,5	23/46	79/68,7	30/60
p	0,396		0,431	

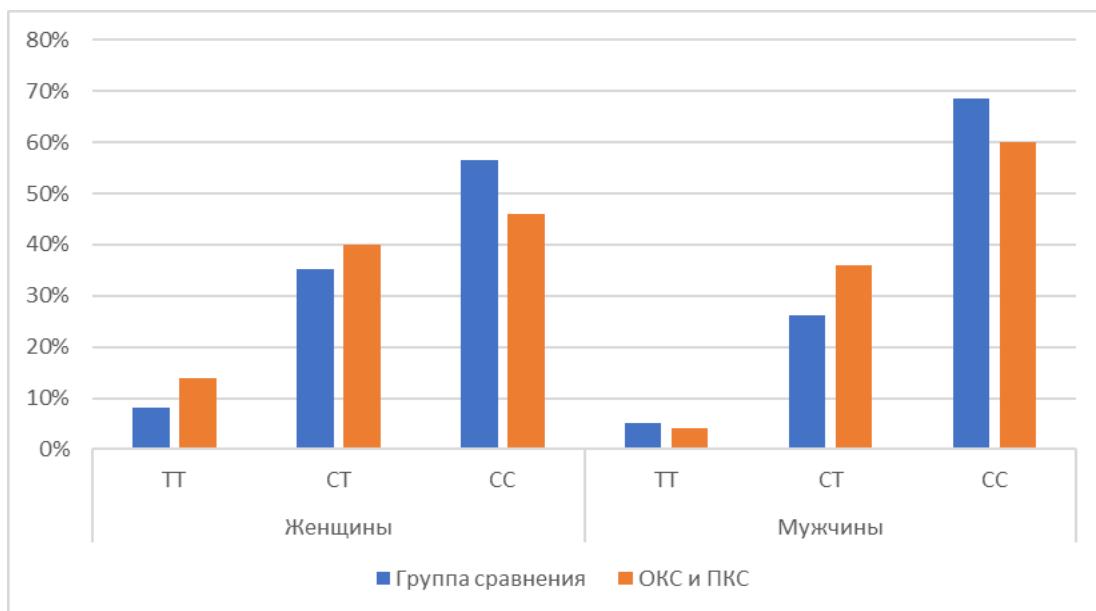


Рисунок 13 – Частоты генотипов rs12329760 гена TMPRSS2 с ОКС у мужчин и женщин в сочетании с ПКС и группы сравнения

В исследовании чаще всего наблюдалось носительство генотипа СС гена TMPRSS2 rs12329760. Но все эти данные оказались статистически незначимыми. Таким образом, вариант нуклеотидной последовательности rs12329760 гена TMPRSS2 не был ассоциирован с острым коронарным синдромом у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Следующим этапом было изучение полиморфизма rs1799752 гена *ACE* (ангиотензин превращающий фермент). Ген *ACE* охватывает 39,98 т. п. н. геномной ДНК и содержит 18 экзонов. Он картирован на хромосоме X в положении Xp22.8. Экспрессия данного гена происходит в кишечнике, сосудах, легких, сердце, почках, надпочечниках, щитовидной железе, мышцах. *ACE* кодирует белок, состоящий из 805 аминокислот. Также известно, что *ACE2* – это пептидаза, экспрессируемая на поверхности эпителиальных клеток легких и других тканей, которая регулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, тем самым контролируя артериальное давление. Таким образом, всем пациентам определяли вариант нуклеотидной последовательности rs1799752 гена ангиотензин-превращающего фермента с помощью полимеразной цепной

реакции, по результатам которой генотип ID выявлен у 43 (45,7 %) пациентов, генотип II – у 28 (29,8 %), генотип DD – 23 (24,5 %), соответственно. В контрольной группе: генотип II – 45 (22,5 %), генотип ID – 123 (61,5 %), генотип DD – 32 (16,0 %) соответственно. Частоты генотипов представлены в Таблице 35.

Таблица 35 – Частоты rs1799752 гена ACE с острым коронарным синдромом у пациентов в сочетании с ПКС и группы сравнения

ACE, rs1799752	Частота ОКС и ПКС	Процент (%)	Частота в контрольной группе с ОКС	Процент (%)
Генотип II	28	29,8	45	22,5
Генотип ID	43	45,7	123	61,5
Генотип DD	23	24,5	32	16,0
Всего	94	100,0	200	100,0

Наглядно частоты аллелей у генотипа rs1799752 гена ACE в группе ОКС и ПКС и группы сравнения представлены на Рисунке 14.

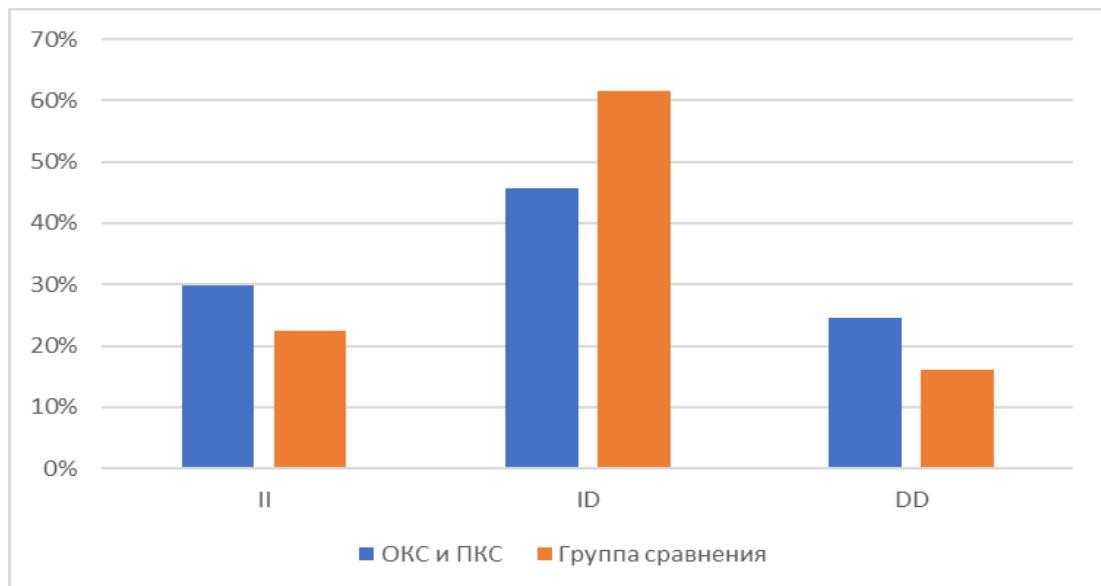


Рисунок 14 – частоты аллелей у генотипа rs1799752 гена ACE в группе ОКС и ПКС и группы сравнения

Из Таблицы 36 следует, что с разделением по полу в исследуемой группе у мужчин частота генотипа II – 13 (26,5 %), генотипа ID – 23 (46,9 %), генотипа DD – 13 (26,5 %). В группе сравнения у мужчин частота генотипа II составила 24 (20,7 %), генотипа ID – 73 (62,9 %), генотипа DD – 19 (16,4 %). У женщин в исследуемой группе частота генотипа II – 15 (33,3 %), генотипа ID – 20 (44,4 %), генотипа DD – 10 (22,2 %). В группе сравнения у женщин частота генотипа II составила 21 (25,0 %), частота генотипа ID – 50 (59,5 %), частота генотипа DD – 13 (15,5 %). То есть, носительство гетерозигот как в исследуемой группе, так и в группе сравнения было существенно выше гомозигот. Такой же результат получился и при разделении по гендерному признаку. При сравнении частот генотипов rs1799752 гена *ACE* в группах с ОКС с ПКС и ОКС без НКИ, получены статистически значимые различия ($p = 0,048$). В группе с ОКС с ПКС реже встречается носительство гетерозиготного генотипа ($p = 0,011$) и имеется тенденция к накоплению носителей гомозиготного генотипа DD (частота выше в 1,5 раза; 24,1 % vs 16 %; $p = 0,073$). Распределение частот генотипов в основной группе соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($\text{Chi}^2 = 0,64$).

Таблица 36 – частоты генотипов rs1799752 гена ACE с острым коронарным синдромом у мужчин и женщин в сочетании с ПКС и группы сравнения

Генотипы	Женщины		Мужчины	
	Группа сравнения	n/%	Группа сравнения	n/%
II	21/25,0	15/33,3	24/20,7	13/26,5
ID	50/59,5	20/44,4	73/62,9	23/46,9
DD	13/15,5	10/22,2	19/16,4	13/26,5
p	0,048		0,011	

Наглядно на Рисунке 15 продемонстрированы частоты аллелей у генотипа rs1799752 гена *ACE* в группе мужчин и женщин ОКС и ПКС и группы сравнения.

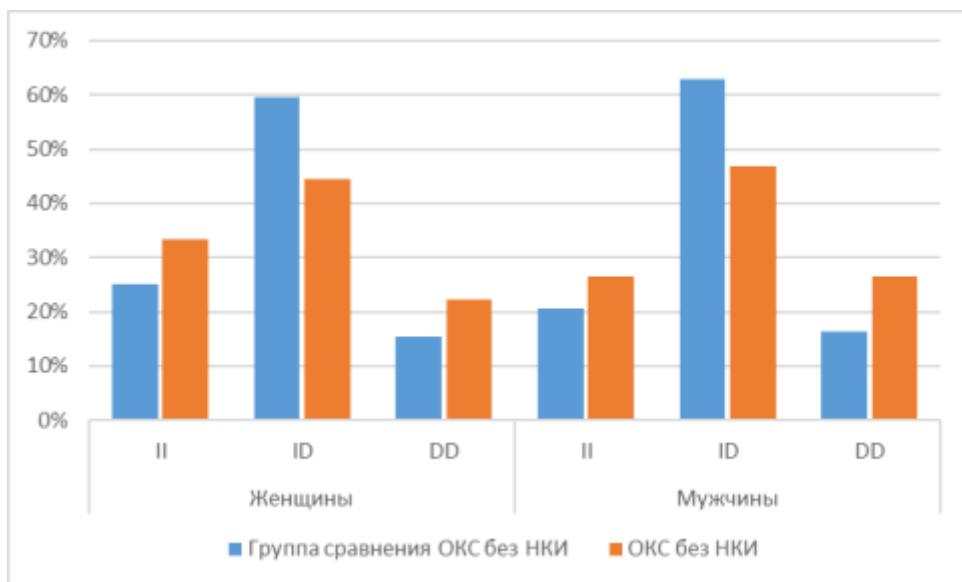


Рисунок 15 – Частоты аллелей у генотипа rs1799752 гена *ACE* в группе мужчин и женщин ОКС и ПКС и группы сравнения

Таким образом, полиморфизм ID гена *ACE* ассоциирован с риском развития острого коронарного синдрома у пациентов в сочетании с постковидным синдромом.

На сегодняшний день в литературе не представлены данные на больших выборках пациентов, нет популяционных исследований, нет сравнений между мужчинами и женщинами, сравнений с пациентами «доковидной эры». Подтверждение результатов, полученных в нашей работе, требует их реплицирования на более крупных по размеру выборках пациентов, что является областью интереса наших будущих исследований. Изученные гены являются перспективными для изучения и могут быть полезны для стратификации рисков развития кардиоваскулярных заболеваний, их диагностики и лечения. Представленные результаты являются первыми шагами на пути к полномасштабным исследованиям, что позволит снизить заболеваемость и летальность у пациентов с ОКС в сочетании с ПКС.

ГЛАВА 5 МЕЖСИСТЕМНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ И ПРОГНОЗ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

5.1 Математическая модель прогнозирования наступления риска неблагоприятного исхода острого коронарного синдрома с подъемом и без подъема сегмента ST в постковидный период.

Моделирование неблагоприятного прогноза (неблагоприятного ОКС) осуществлялось на основе расчета вероятности его развития применяя логистический регрессионный анализ.

Для построения логистической регрессионной модели, было использовано уравнение 9. Стандартное уравнение регрессии представлено формулой 10.

Напомним, что для построения логистической регрессионной модели, было использовано уравнение 9:

$$P = 1 / (1 + e^{-y}),$$

где P – вероятность развития индексного события;

e – основание натуральных логарифмов (число Эйлера), равное 2,718;

y – стандартное уравнение регрессии.

Стандартное уравнение регрессии было представлено следующей формулой 10

$$y = a + b1X1 + b2X2 + \dots + bnXn,$$

где a – константа;

b – коэффициенты регрессии;

X – исходные переменные.

Значение X было представлено количественными или качественными переменными. Качественные переменные были приняты в виде бинарной переменной, где 1 – наличие фактора и 0 – отсутствие фактора.

В качестве исходных переменных были использованы:

1) Клинико-анамнестические:

- пол,
- возраст,
- вес,
- степень ожирения (если есть),
- длительность болевого синдрома,
- характер боли,
- локализация боли,
- наличие артериальной гипертензии (АГ),
- наличие ишемической болезни сердца (ИБС),
- наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН),
- наличие перенесенной новой коронавирусной инфекции и ее отсутствие,
- тяжесть перенесенной НКИ,
- перенесенная волна НКИ (альфа, дельта, омикрон),
- наличие конечных точек,
- вид терапии,
- курение,
- тяжесть перенесенного сердечно-сосудистого события;

2) Инструментальные:

- электрокардиограмма,
- холтеровское мониторирование ЭКГ,
- суточное мониторирование АД,
- результат КАГ (много- или однососудистое поражение, осложнения после КАГ),

- эхокардиография (зоны гипокинеза и акинеза, фракция выброса ЛЖ (количественная и качественная);
- 3) Лабораторные параметры:
- холестериновые фракции (ОХС, ЛПВП, ЛПНП, ТГ),
 - факторы эндотелиальной дисфункции (растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 и антиэндотелиальные антитела),
 - б\х крови (СРБ, ЛДГ, ферритин, сахар крови, тропонин),
 - молекулярно-генетические маркеры (ACE2 rs2285666; ACE rs1799752; TMPRSS2 rs12329760).

Статистическая значимость модели определялась критерием χ^2 . При $p < 0,05$ нулевая гипотеза о незначимости модели отвергалась. В качестве порога отсечения после формирования модели развития индексного события было принято значение 0,5.

Необходимо отметить, что с учетом критерия значимости (Wald) наиболее статистически значимыми предикторами были значение гипокинеза сердца по данным эхокардиографии, а также сочетание ОКС и перенесенной новой коронавирусной инфекции (Таблица 37). Затем следовали показатели уровня растворимой fms-подобной тироксинкиназы-1, наличие полиморфизма гена ACE2 TT/AA и наличие XCH.

Таблица 37 – Основные результаты анализа бинарной логистической регрессии прогноза развития неблагоприятного ОКС

Предиктор	B (коэффициент регрессии)	MSE (средне-квадратичная ошибка)	Wald (статистика Вальда, χ^2)	p (уровень значимости)	Exp(B)
1	2	3	4	5	6
Принадлежность к группе «ОКС и перенесенной НКИ» (X1)	-1,689	0,48	12,362	0,0004	0,185

Продолжение Таблицы 37

1	2	3	4	5	6
Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (X2), пг\мл	0,039	0,01	8,237	0,004	1,04
Наличие XCH(X3), повышенный уровень натрийуретического пептида	0,870	0,39	4,894	0,027	2,388
Гипокинезия (X4), баллы пораженных сегментов сердечной мышцы	0,082	0,02	17,983	0,00002	1,085
Наличие полиморфизма гена ACE2 TT/AA (X5)	-1,286	0,51	6,419	0,011	0,276

Таким образом, прогностическая вероятность развития комбинированной конечной точки, включающая суммарное количество кардиоваскулярных осложнений и летальных исходов была представлена в виде формулы:

$$P = 1 / (1 + 2,718^{-(13,153 - 1,689 \times X1 + 0,039 \times X2 + 0,870 \times X3 + 0,082 \times X4 - 1,286 \times X5)}), \quad (11)$$

где $X1$ – принадлежность к группе «ОКС с перенесенной НКИ»,

$X1 = 0$ – пациент с ОКС без перенесенной НКИ,

$X1 = 1$ – пациент, имеющий ОКС и перенесенную НКИ,

$X2$ – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, пг\мл,

$X3$ – принадлежность к группе «Наличие XCH»,

$X3 = 0$ – пациент без признаков XCH,

$X3 = 1$ – пациент с признаками XCH,

$X4$ – гипокинезия, указывается в баллах,

$X5$ – наличие полиморфизма гена ACE2 TT/AA,

$X5 = 0$ – пациент не имеет данного гена,

$X5 = 1$ – пациент имеет данный ген.

При получении итогового результата, для наглядности, полученное число умножается на 100 %. Клинические примеры приведены ниже в конце главы.

Критерий согласия Хосмера – Лемешова для данной прогностической модели составил $\chi^2 = 38,416$, $p = 0,0000$, что характеризует очень высокую значимость.

Далее была построена ROC-кривая. По данным построения ROC-кривой, площадь под ROC-кривой – 0,8 (Рисунок 16), поэтому качество модели можно оценить как хорошее – приемлемая модель. Чувствительность модели (доля правильно классифицированных пациентов с развитием неблагоприятного ОКС) составила 93,5, а специфичность (доля правильно классифицированных пациентов без неблагоприятного ОКС) – 21,8. Общая доля правильно предсказанных осложнений составляет 76,6 %. Таким образом, полученная модель отлично предсказывает наличие неблагоприятного ОКС, но плохо – его отсутствие.

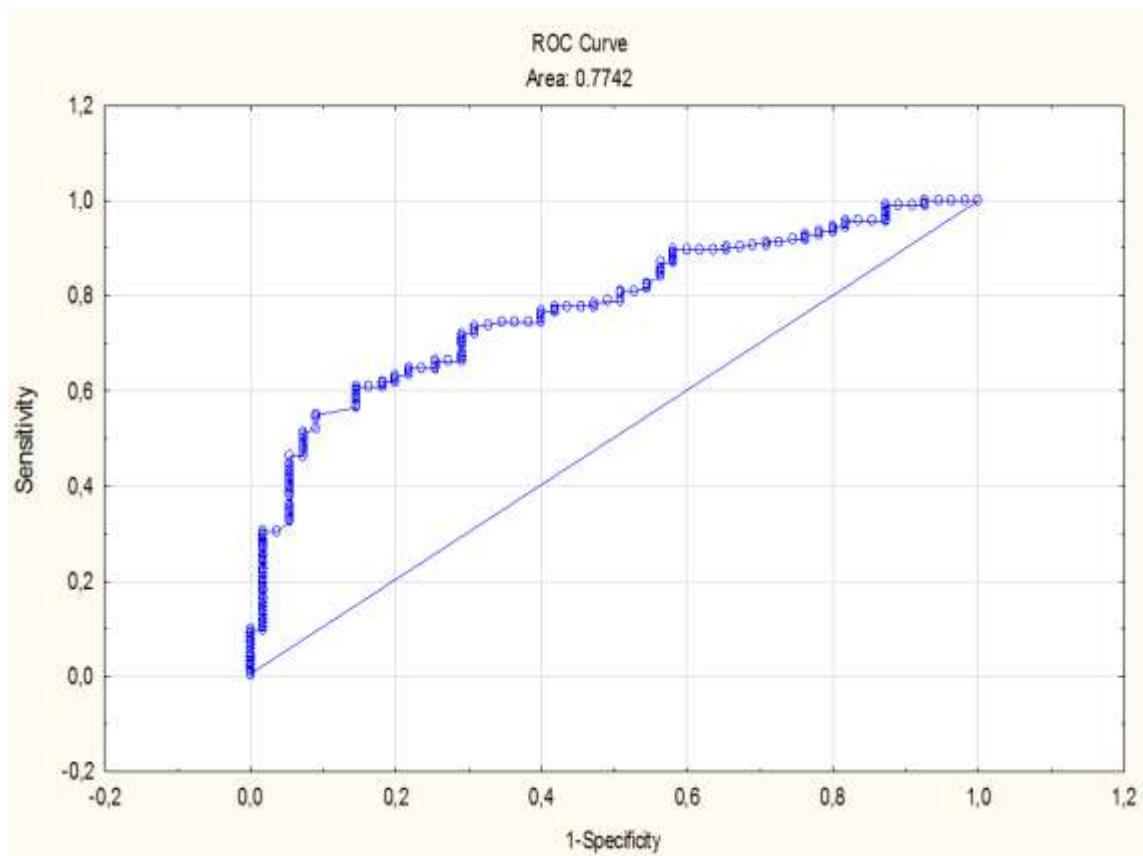


Рисунок 16 – График ROC-кривой прогнозирования развития неблагоприятного ОКС у пациентов, в зависимости от наличия перенесенной новой коронавирусной инфекции

5.1.1 Результаты однофакторного регрессионного анализа

Проведен однофакторный регрессионный анализ с целью определения ассоциации риска развития неблагоприятного ОКС, а также ассоциации риска развития конечной точки (что входит в конечные точки подробно описано в Главе 2). В Таблицы 38 и 39 вошли факторы, которые были использованы в качестве исходных переменных в многофакторном анализе. Цветом в Таблице 38 выделены достоверно значимые ассоциации с риском развития неблагоприятных событий у пациентов:

- выявлена ассоциация с тропонином количественным выше 0,3 ng/L – ОШ = 2,015, 95 % ДИ [1,023–3,968], p = 0,042;
- выявлена ассоциация с гипокинезом сердечной мышцы – ОШ = 2,48, 95 % ДИ [1,338–4,597], p = 0,003;
- выявлена ассоциация с тяжестью ОКС, как с подъемом сегмента ST, так и без подъема сегмента ST – ОШ = 2,595804, 95 % ДИ [1,396–4,823], p = 0,002;
- выявлена ассоциация с генотипом rs12329760 TMPRSS2 CT/GA – ОШ = 0,446, 95 % ДИ [0,215–0,927], p = 0,029;
- выявлена ассоциация с генотипом rs2285666 гена ACE2 CC/GG ОШ = 2,2, 95 % ДИ [1,082–4,472], p = 0,028;
- выявлена ассоциация с генотипом rs2285666 гена ACE2 TT/AA ОШ = 0,389, 95 % ДИ [0,155–0,975], p = 0,043.

В Таблице 39 цветом выделены достоверно значимые ассоциации с риском развития конечной точки у пациентов, а именно:

- ОКС и НКИ – ОШ = 2,84, 95% ДИ [1,676–4,812], p = 0,00009;
- повышенный уровень С-реактивного белка – ОШ = 2,551, 95 % ДИ [1,476–4,411], p = 0,0007;
- повышенный уровень ЛДГ – ОШ = 1,972, 95 % ДИ [1,107–3,512], p = 0,020;
- повышенный сахар крови более 6,2 ммоль\л ОШ = 2,218, 95 % ДИ [1,319–3,732], p = 0,002;

- АД выше 140\90 мм рт. ст. – ОШ = 1,744, 95 % ДИ [1,026–2,962], $p = 0,038$;
- ОХС выше 5,5 ммоль\л – ОШ = 2,28, 95 % ДИ [1,327–3,916], $p = 0,002$;
- ЛПНП выше 1,4 ммоль\л – ОШ = 2,459, 95 % ДИ [1,428–4,236], $p = 0,001$;
- иАПФ – ОШ = 2,619, 95 % ДИ [1,539–4,456], $p = 0,0003$;
- тропонин количественный – ОШ = 2,459, 95 % ДИ [1,428–4,236], $p = 0,001$;
- препараты БРА (сартаны) – ОШ = 0,360, 95 % ДИ [0,212–0,611], $p = 0,0001$;
- эндотелиальный фактор (антиэндотелиальные антитела) – ОШ = 4,167, 95 % ДИ [2,082–8,38], $p = 0,000005$;
- возраст старше 65 лет – ОШ = 1,029, 95 % ДИ [1,005–1,054], $p = 0,014$;
- вариант нуклеотидной последовательности rs1799752 гена ACEid II + ID – ОШ = 1,76, 95 % ДИ [1,006–3,078], $p = 0,046$;
- вариант нуклеотидной последовательности rs1799752 гена ACEid DD – ОШ = 3,067, 95 % ДИ: [1,232-7,635], $p=0,015$;
- вариант нуклеотидной последовательности rs1799752 гена ACEid II + DD – ОШ = 0,399, 95 % ДИ [0,211–0,755], $p = 0,004$;
- наличие ХСН (повышенный уровень натрийуретического пептида) – ОШ = 1,823, 95 % ДИ [1,068–3,112], $p = 0,026$.

Таблица 38 – Ассоциации риска развития неблагоприятного ОКС

Показатель	р-уровень	ОШ	ДИ
1	2	3	4,0–5,0
ОКС + НКИ	0,203	0,67	0,4–1,2
Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 колич.	0,1323533	1,014099	0,9956825–1,0328560
SFLT-1	0,5220429	1,218391	0,6634476–2,2375180
СРБ	0,519024	0,8108108	0,4272391–1,5387500
3 сосуд	0,4595742	1,26	0,6807766–2,3320420

Продолжение Таблицы 38

1	2	3	4	5
1 сосуд	0,5783191	0,8393665	0,4512554–1,5612800	
ЛДГ	0,07040245	1,800375	0,9491323–3,4150690	
Сахар крови	0,5237839	1,216783	0,6635858–2,2311530	
АД выше 140 мм. рт. ст.	0,4932367	1,246088	0,6619524–2,3456910	
ОХС выше	0,4309847	1,291544	0,6810246–2,4493760	
ЛПНП выше	0,4309581	1,291544	0,6810498–2,4492860	
ТЛТ	0,7544419	0,873759	0,3734764–2,0441850	
Тикагрелор	0,4333425	1,3	0,6721148–2,5144520	
Клопидогрель	0,708159	0,8795455	0,4476137–1,7282760	
иАПФ	0,2741837	0,7135578	0,3884811–1,3106550	
Б-блок	0,5242185	0,7792208	0,3601899–1,6857360	
Статины	0,6815059	0,8410689	0,3664507–1,9304020	
Ферритин	0,4334377	0,6666667	0,2404651–1,8482700	
Тропонин	0,04166887	2,015072	1,023269–3,968181	
Сартаны	0,113691	1,630769	0,886916–2,998490	
Эндотел. фактор	0,7663801	1,114286	0,5437336–2,2835310	
ФВ качеств.	0,5903836	1,233871	0,5717941–2,6625620	
ФВ количеств.	0,6310726	0,9924185	0,9619138–1,0238910	
Гипокинез качеств.	0,003716781	2,480821	1,338673–4,597442	
Тяжесть ковид	0,2498665	0,5228758	0,1723012–1,5867510	
Тяжесть ОКС	0,002426395	2,595804	1,396850–4,823853	
Возраст	0,293669	1,014901	0,9871262–1,0434570	
ACE1 ID	0,449655	0,7924328	0,4321887–1,4529530	
ACE1 II	0,9895695	1,005	0,473969–2,130994	
ACE1 DD	0,3482232	1,416306	0,6818828–2,9417410	
ACEdd II + ID	0,8198907	1,094595	0,5007504–2,3926830	
ACEdd DD	0,8194686	0,9135802	0,4187189–1,9932920	
ACEid II+ID	0,3154031	0,705691	0,3560898–1,3985230	
ACEid DD	0,6282347	0,7761905	0,2768904–2,1758480	
ACEid ID	0,9158726	0,9662393	0,5092418–1,8333500	
ACEid II + DD	0,1153189	1,718837	0,872888–3,384625	
TMPRSS2 CT/GA	0,0297512	0,4469697	0,2154238–0,9273902	

Продолжение Таблицы 38

1	2	3	4	5
TMRSS2 CC/GG	0,04998547	1,916869	0,9967317–3,6864350	
TMRSS2 TT/AA	0,8254673	1,126667	0,3882214–3,2697260	
ACE2 CC/GG	0,02852952	2,200292	1,082441–4,472563	
ACE2 TT/AA	0,04300658	0,3896104	0,1556411–0,9752968	
ACE2 CT/GA	0,5393689	0,7441134	0,2881646–1,9214880	
XCH	0,08384353	1,793939	0,9217132–3,4915620	
Пол мужской	0,6667473	1,143349	0,6194686–2,1102720	
Курение	0,3573855	1,333176	0,7203748–2,4672680	

Таблица 39 – Ассоциации риска развития конечной точки

Показатель	р-уровень	ОШ	ДИ	
			1	2
ОКС + НКИ	0,00009610655	2,840404	1,676502–4,812340	
Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 колич.	1,074	1,118786	1,087250–1,151235	
SFLT-1	4,7178	16,47243	8,537579–31,781940	
СРБ	0,0007489279	2,551971	1,476114–4,411961	
3 сосуд	0,4699057	1,2075	0,7221892–2,0189390	
1 сосуд	0,7337149	0,9146644	0,5456718–1,5331760	
ЛДГ	0,02051658	1,972028	1,107008–3,512977	
Сахар крови	0,002534293	2,218845	1,319164–3,732117	
АД выше 140	0,03863877	1,744019	1,026727–2,962426	
ОХС выше	0,002686368	2,280303	1,327533–3,916877	
ЛПНП выше	0,001109524	2,459821	1,428191–4,236634	
ТЛТ	0,1517117	1,677083	0,8240708–3,4130670	
Тикагрелор	0,9637474	0,9875	0,5724774–1,7033970	
Клопидогрель	0,8103392	0,9333333	0,5297561–1,6443630	
иАПФ	0,0003591266	2,619165	1,539332–4,456493	
Б-блок	0,1324515	1,694079	0,8495163–3,3782790	
Статины	0,2124487	1,590909	0,7639316–3,3131130	
Ферритин	0,8244215	1,092033	0,4997167–2,3864240	

Продолжение Таблицы 39

1	2	3	4	5
Тропонин	0,001109937	2,459821	1,428166–4,236708	
Сартаны	0,0001462705	0,3603261	0,2121974–0,6118591	
Эндотел. фактор	0,00005038817	4,167478	2,082937–8,338166	
ФВ качеств.	0,9765185	1,010204	0,5120454–1,9930110	
ФВ количеств.	0,2030086	1,017395	0,990603–1,044911	
Гипокинез качеств.	0,7514906	1,087569	0,645152–1,833376	
Тяжесть ковид	0,4092098	1,398058	0,6282738–3,1110110	
Тяжесть ОКС	0,2783692	1,343187	0,7857104–2,2962030	
Возраст	0,01479613	1,029957	1,005676–1,054823	
ACE1 ID	0,7427123	1,089065	0,6526532–1,8172940	
ACE1 II	0,06565807	0,5806451	0,3245265–1,0388950	
ACE1 DD	0,09679065	1,74359	0,9016172–3,371836	
ACEdd II + ID	0,9714144	0,9896907	0,5598649–1,7495070	
ACEdd DD	0,975753	1,010417	0,5161726–1,9779080	
ACEid II+ID	0,04634311	1,76	1,006350–3,078055	
ACEid DD	0,0154928	3,067143	1,232058–7,635490	
ACEid ID	0,3005109	0,7546967	0,4417777–1,2892620	
ACEid II + DD	0,004576071	0,3997859	0,2114480–0,7558774	
TMPRSS2 CT/GA	0,9250254	0,974359	0,565668–1,678326	
TMPRSS2 CC/GG	0,9370917	1,020833	0,6101539–1,7079310	
TMPRSS2 TT/AA	0,9847989	1,009174	0,3925416–2,5944570	
ACE2 CC/GG	0,1890453	1,433183	0,8353428–2,4588880	
ACE2 TT/AA	0,9733871	1,010638	0,5410128–1,8879220	
ACE2 CT/GA	0,0648488	0,4801587	0,2194978–1,0503630	
XCH	0,02679052	1,823798	1,068631–3,112615	
Пол мужской	0,272002	0,7506795	0,4488428–1,2554950	
Курение	0,4796382	0,8318123	0,4978929–1,3896800	
Неблагоприятный ОКС	0,1576197	1,551224	0,8411292–2,8607930	

5.1.2 Кластерный анализ

Следующим этапом было проведение кластерного анализа. Как уже было сказано в Главе 2, в расчет были взяты только пациенты с наличием ОКС и перенесенным НКИ ($n = 117$).

Кластерный анализ нужен для того, чтобы укрупнить все имеющиеся данные. Программа находит наиболее близкие по параметрам группы и получается несколько фенотипов, стереотипов, кластеров. В нашем случае, мы сделали два варианта: вариант с традиционными факторами и с генетическими маркерами, а также сформировали графики (Рисунки 17 и 18). По графикам можно отследить, какие значения параметров характерны для каждого конкретного примера.

Кластеризация проводилась методом k-средних по переменным, а именно были взяты: количественная растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (далее тирозиназа), наличие конечной точки, АД выше 140 / 90 мм рт. ст., повышенный тропонин, эндотелиальный фактор (антиэндотелиальные антитела), возраст. Также использовались бинарные переменные (есть признак/нет признака) и количественные переменные.

После проведенного анализа, оказалось, что наиболее оптимальная кластеризация наблюдается при $n = 3$ кластеров.

Таблица 40 – Кластеризация по неблагоприятному развитию ОКС

Неблагоприятное развитие ОКС	
Переменные	Ranking
Кластер 1	12
Кластер 2	0
Кластер 3	17
Курение	13
Пол	6
ХСН	20
Тяжесть НКИ	8

Продолжение Таблицы 40

Развитие конечной точки	
Переменные	Ranking
Эндотелиальный фактор	5
Тропонин количественный выше 0,3 нг/мл	20
ЛПНП выше 1,4 ммоль/л	17
ОХС выше 5,5 ммоль/л	17
АД выше 140 / 90 мм рт. ст.	13
Сахар крови выше 6,2 ммоль/л	18
Тирозинкиназа количественная пг/мл	100
Возраст	8

Таблица 41 – Кластеризация по конечной точке

Развитие конечной точки	
Переменные	Ranking
Кластер 1	10
Кластер 2	2
Кластер 3	8
Курение	2
Пол	0
ХСН	3
Тяжесть НКИ	2
Эндотелиальный фактор	18
Тропонин количественный выше 0,3 нг/мл	18
ЛПНП выше 1,4 ммоль/л	15
ОХС выше 5,5 ммоль/л	15
АД выше 140 / 90 мм рт. ст.	19
Сахар крови выше 6,2 ммоль/л	8
Тирозинкиназа количественная пг/мл	100
Возраст	11

Анализ дисперсии по результатам кластеризации показывает, что деление на кластеры статистически значимо по всем использованным переменным (Таблица 42).

Таблица 42 – Анализ дисперсии по результатам кластеризации

Переменная	Анализ дисперсии		Средние ± стандартное отклонение в кластерах		
	значение F	P-уровень	кластер 1 (n = 47)	кластер 2 (n = 36)	кластер 3 (n = 34)
Sflt-1	343,194	0,000000	98,766 ± 5,48	77,361 ± 5,34	117,0 ± 8,18
Конечные точки	35,453	0,000000	0,723 ± 0,45	0,194 ± 0,40	0,941 ± 0,24
АД выше 140/90 мм рт. ст.	5,557	0,004980	0,936 ± 0,25	0,75 ± 0,44	0,971 ± 0,17
Тропонин	4,793	0,010033	0,787 ± 0,41	0,5 ± 0,51	0,765 ± 0,43
Эндотел.фактор	11,164	0,000037	0,170 ± 0,38	0,194 ± 0,40	0,588 ± 0,50
Возраст	9,402	0,000166	64,468 ± 10,07	61,944 ± 11,76	72,029 ± 8,23

Характеристика кластеров показана на Рисунке 17.

Кластер 1: тирозинкиназа на уровне 100; отсутствие развития конечной точки, нет АГ, нет повышения тропонина и эндотелиального фактора (переменная 0), возраст чуть старше 60 лет (старше, чем второй кластер, но младше, чем третий).

Кластер 2: тирозинкиназа на уровне 80 (самое низкое значение из всех кластеров), возраст на уровне 60 лет (самый молодой кластер), отсутствие развития конечной точки, нет АГ, нет повышения тропонина и эндотелиального фактора (переменная 0).

Кластер 3: тирозинкиназа на уровне 120 (самое высокое значение из всех кластеров), возраст ближе к 70 годам (самый старый кластер), отсутствие развития конечной точки, нет АГ, нет повышения тропонина и эндотелиального фактора (переменная 0)

Наглядно на Рисунке 17 показано распределение кластеров в системе координат.

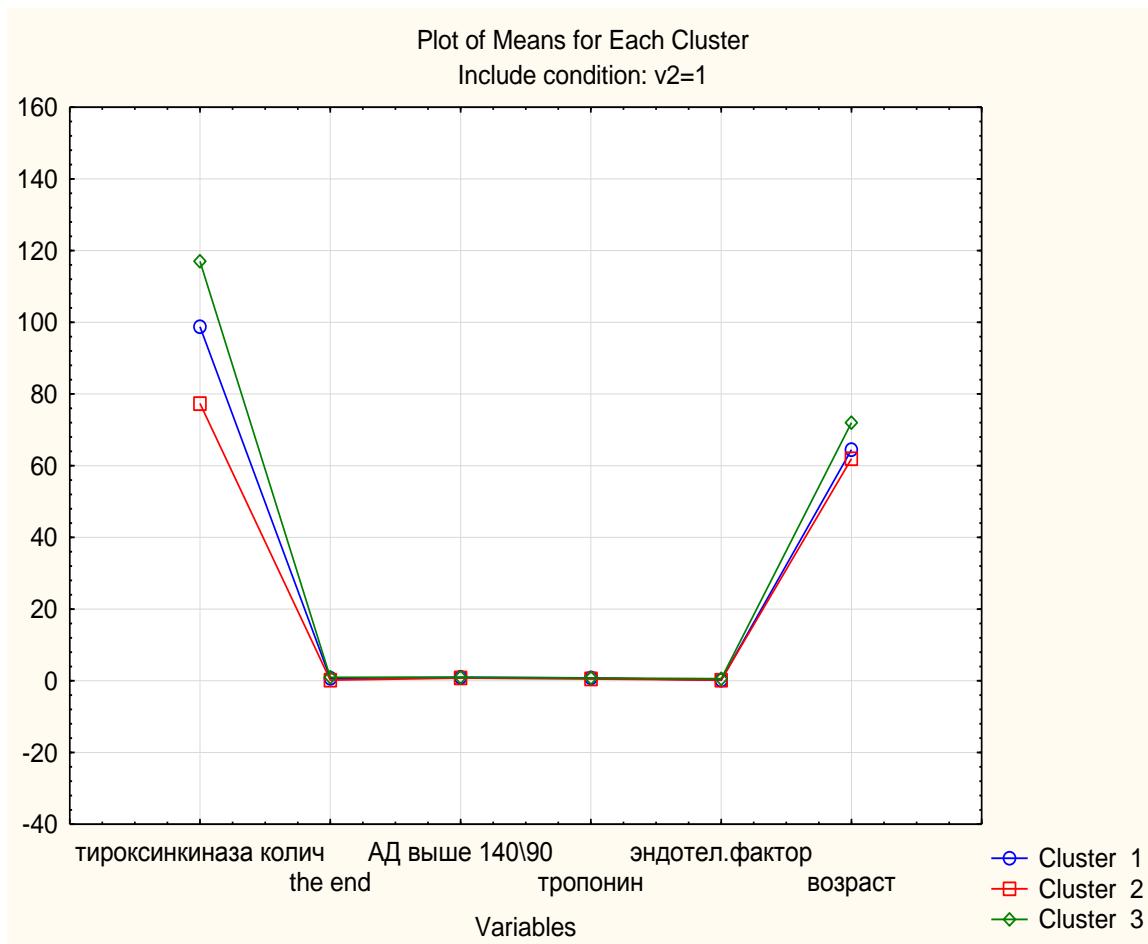


Рисунок 17 – Распределение кластеров в системе координат

5.1.3 Логистический регрессионный анализ

Исходя из кластерного анализа, принадлежность пациентов к кластеру 1 ассоциировалась с риском развития неблагоприятного ОКС (ОШ = 2,29, 95 % ДИ [0,9–5,8]), но статистически незначимо ($p = 0,079$). Принадлежность пациентов к кластеру 2 ассоциировалась со снижением риска развития неблагоприятного ОКС (ОШ = 0,08, 95 % ДИ [0,01–0,6], $p = 0,014$). Принадлежность пациентов к кластеру 3 не продемонстрировала статистической значимости с риском развития ОКС (ОШ = 1,8, 95 % ДИ [0,7–4,6], $p = 0,239$).

Принадлежность пациентов к кластерам 1 и 3 ассоциировалась с риском развития конечной точки (ОШ = 7,1, 95 % ДИ [2,5–20,2], $p = 0,0002$ и ОШ = 11,7, 95 % ДИ [2,6–52,8], $p = 0,001$). Принадлежность пациентов к кластеру 2

ассоциировалась со снижением риска развития конечной точки (ОШ = 0,02, 95 % ДИ [0,006–0,06], $p < 0,001$).

Далее, в кластерный анализ были взяты молекулярно-генетические предикторы. Напомним, что в расчет были взяты только пациенты с наличием ОКС + Ковид ($n = 117$).

Кластеризация проводилась методом k-средних по переменным: ACE2 TT/AA, ACE2 CC/GG, ACEid ID, ACEid DD, ACEdd DD, ACEdd II + ID, ACE1 DD, ACE1 II, ACE1 ID, ACEid II + ID. Все переменные бинарные (есть признак/нет признака).

При проведении кластерного анализа, было выявлено, что также наиболее оптимальная кластеризация наблюдается при $n = 3$ кластеров.

Анализ дисперсии по результатам кластеризации показывает, что деление на кластеры статистически значимо по всем использованным переменным (Таблица 43).

Таблица 43 – Анализ дисперсии по результатам кластеризации, включая генетический аспект

Переменная	Анализ дисперсии		Средние \pm стандартное отклонение в кластерах		
	значение F	P-уровень	кластер 1 (n = 65)	кластер 2 (n = 30)	кластер 3 (n = 23)
1	2	3	4	5	6
ACE2 TT/AA	72,6221	0,000000	0,031 \pm 0,17	0,033 \pm 0,18	0,739 \pm 0,45
ACE2 CC/GG	80,6564	0,000000	0,91 \pm 0,29	0,80 \pm 0,41	0,0 \pm 0,0
ACEid ID	3,3640	0,038033	0,123 \pm 0,33	0,0 \pm 0,0	0,217 \pm 0,42
ACEid DD	17,2175	0,000000	0,4 \pm 0,49	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0
ACEdd DD	20,8045	0,000000	0,446 \pm 0,50	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0
ACEdd II + ID	20,8045	0,000000	0,554 \pm 0,50	1,0 \pm 0,0	1,00 \pm 0,0
ACE1 DD	16,9417	0,000000	0,431 \pm 0,50	0,0 \pm 0,0	0,04 \pm 0,21
ACE1 II	633,3412	0,000000	0,015 \pm 0,12	1,0 \pm 0,0	0,043 \pm 0,21
ACE1 ID	37,2191	0,000000	0,554 \pm 0,50	0,0 \pm 0,0	0,913 \pm 0,29
ACEid II + ID	18,7499	0,000000	0,431 \pm 0,50	1,0 \pm 0,0	0,696 \pm 0,47

Наглядно на Рисунке 18 показано распределение кластеров в системе координат.

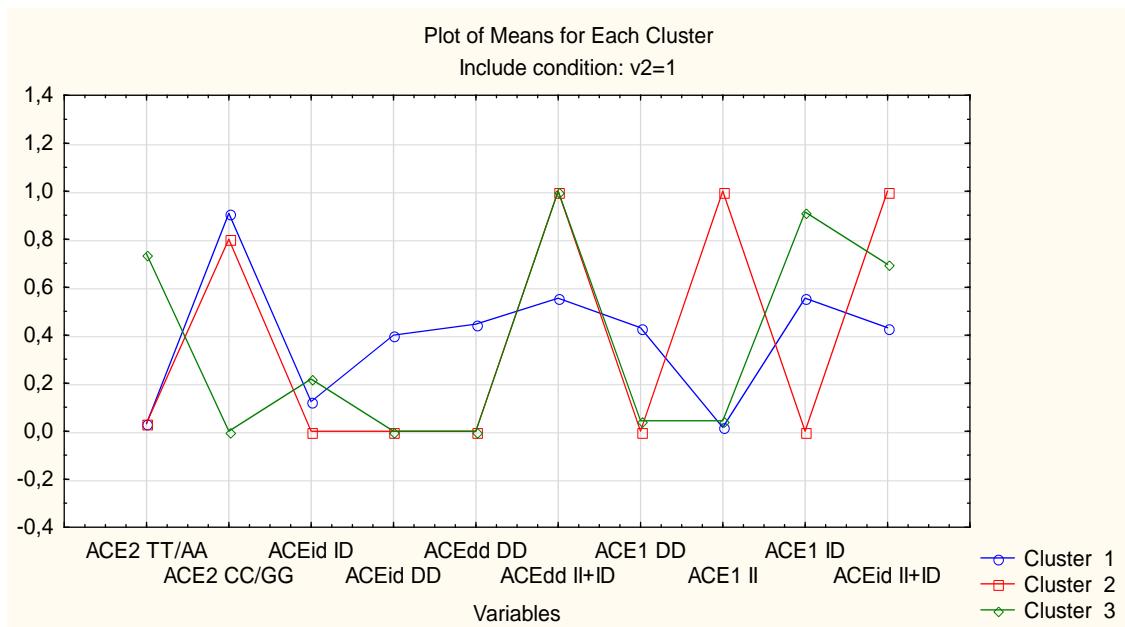


Рисунок 18 – Распределение кластеров в системе координат

Характеристика данных кластеров (см. Рисунок 18) представлена следующим образом.

Кластер 1: отсутствие ACE2 TT/AA, ACE1 II, наличие ACE2 CC/GG, с большей вероятностью, чем в остальных кластерах, в этом будут присутствовать ACEid DD, ACE1 DD.

Кластер 2: отсутствие ACE2 TT/AA, ACEid ID, ACEid DD, ACEdd DD, ACE1 DD, ACE1 ID, наличие ACEdd II + ID, ACE1 II, ACEid II + ID.

Кластер 3: отсутствие ACE2 CC/GG, ACEid DD, ACEdd DD, ACE1 DD, ACE1 II, наличие ACE2 TT/AA, ACEdd II + ID, ACE1 ID, с большей вероятностью, чем в остальных кластерах, в этом будет присутствовать ACEid ID.

5.1.4 Однофакторный регрессионный анализ

Исходя из кластерного анализа, принадлежность пациентов к кластеру 1

ассоциировалась с риском развития неблагоприятного ОКС (ОШ = 1,7, 95 % ДИ [0,6–4,4]), но статистически незначимо ($p = 0,279$). Принадлежность пациентов к кластеру 2 ассоциировалась с риском развития неблагоприятного ОКС также незначимо (ОШ = 1,04, 95 % ДИ [0,4–3,0], $p = 0,935$). Принадлежность пациентов к кластеру 3 не продемонстрировало статистической значимости с риском развития ОКС (ОШ = 0,3, 95 % ДИ [0,1–1,6], $p = 0,161$).

При анализе конечной точки, принадлежность пациентов к кластеру 1 ассоциировалось с риском развития конечной точки (ОШ = 2,2, 95 % ДИ [1,0–4,6], $p = 0,046$). Принадлежность пациентов к кластерам 2 и 3 не продемонстрировала статистической значимости с риском развития конечной точки (кластер 2 – ОШ = 0,7, 95 % ДИ [0,3–1,7], $p = 0,429$; кластер 3 – ОШ = 0,5, 95 % ДИ [0,2–1,2], $p = 0,104$).

Таким образом, можно сказать, что по генетической картине наши пациенты были более разнообразны, в связи с этим и кластеры получились отличными друг от друга. По кластерам, где используются традиционные факторы, графики почти не отличаются между собой (только по уровню тирозинкиназы и возрасту).

Клинический пример 1.

Пациент – женщина 68 лет, в анамнезе гипертоническая болезнь III ст, артериальная гипертензия 3, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Жалобы на подъемы артериального давления до 180/95 мм рт. ст., давление не контролирует, лекарственные препараты принимает нерегулярно, диспанцеризацию не проходит, у врачей наблюдается нерегулярно. Поступила в региональный сосудистый центр по скорой помощи с жалобами на давящие жгучие боли за грудиной в течение 30 минут с иррадиацией в левую руку, под левую лопатку, в левую половину нижней челюсти, не купирующиеся приемом нитроглицерина. На догоспитальном этапе введен морфин с целью купирования болевого синдрома, ацетилсалициловая кислота 300 мг, клопидогрель 600 мг, гепарин 5 000 ЕД. По ЭКГ при поступлении – синусовый ритм, ЧСС 100 в мин. Электрическая ось сердца горизонтальная. Вольтаж не изменен. Подъем сегмента

ST в III стандартном отведении до 2 мм, avF, грудных отведениях V4–V6. Тропонин более 10 (при норме до 0,3 нг/мл).

При поступлении состояние оценивается как тяжелое. Гемодинамические показатели стабильны. АД 105/60 мм рт. ст. ЧСС 98 уд. в мин. Пульс ритмичный, слабого наполнения. ЧДД 20 в мин, дыхание самостоятельное жесткое, проводится по всем легочным полям, выслушиваются единичные слабые хрипы. SpO₂ 95 %. Живот при пальпации мягкий безболезненный. Очаговой неврологической симптоматики нет.

Таким образом, был установлен диагноз острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST. Минута приемный покой, пациент был осмотрен врачом-кардиологом, врачом анестезиологом-реаниматологом, врачом-рентгенэндоваскулярным хирургом, поднят в рентген-операционную.

Проведено исследование для расчета вероятности неблагоприятного исхода с помощью многофакторной регрессионной модели, где получились результаты:

- X1 – пациент не переносил новую коронавирусную инфекцию (0);
- X2 – уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 70 пг/мл;
- X3 – пациент без признаков ХСН (0);
- X4 – по данным эхокардиографии зон гипокинеза не выявлено (0);
- X5 – генетический анализ на определение варианта нуклеотидной последовательности не показал наличие полиморфизма гена ACE2 TT/AA (0).

Таким образом, наша формула многофакторного анализа выглядит так:

$$P = 1 / (1 + 2,718^{-(13,153 - 1,689 \times 0 + 0,039 \times 70 + 0,870 \times 0 + 0,082 \times 0 - 1,286 \times 0)}),$$

где $y = 13,153 + (-1,689 \times 0) + 0,039 \times 70 + 0,870 \times 0 + 0,082 \times 0 + (-1,286 \times 0)$;

$$y = 13,153 + 0 + 2,73 + 0 + 0 + 0;$$

$$y = 15,883.$$

$P = 1 / 1 + 2,718^{-15,883}, \Rightarrow 1 / 1 + 1,27 = 1 / 2,27 = 0,44, \Rightarrow 0,44 \times 100 \% = 44 \% -$ вероятность развития неблагоприятного исхода у данного пациента.

В отличие от стандартной ситуации, в данном клиническом случае, с учетом неблагоприятного прогноза ОКС, было изменено лечение, а именно усиlena антиагрегантная терапия: тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, добавлен гепарин 1 000 ЕД в\в болюсно в первые 12 часов, после – перевод на инфузию, ацетилсалициловая кислота 100 мг.

Двойная доза дезагрегантной терапии была дана в полной объеме, время «дверь–балон» составило 49 мин (время от поступления в лечебное учреждение по скорой помощи или из приемного покоя до реканализации коронарной артерии баллоном или стентом), по результатам коронароангиографии выполнены ангиопластика и стентирование инфаркт-связанного сосуда – правой коронарной артерии. Операция прошла успешно, пациентка в стабильном состоянии переведена в отделение реанимации, с целью проведения кардиомониторинга и наблюдения за жизненно важными функциями. С учетом высокого риска летального исхода после операции осуществляли постоянный мониторинг состояния пациента.

Через 12 часов от проведения операции у пациентки возникла одышка, перебои в работе сердца, давящие боли за грудиной, приступ профузного пота. На мониторе – фибрилляция предсердий, 146–166 уд. в минуту. Незамедлительно пациентке введен кордарон 150 мг в\в струйно, затем дан кордарон 300 мг + 5 % 250,0 мг р-р глюкозы в\в капельно, ритм восстановлен через 15 минут, пациентка транспортирована в рентген-операционную, где по данным коронароангиографии не выявлено непроходимости стента. В данном клиническом случае постоянный мониторинг состояния, обусловленный высоким риском летального исхода, позволил своевременно обнаружить и оперативно начать лечение сложного нарушения ритма сердца.

На 3-и сутки, с учетом стабилизации состояния и купирования жизнеугрожающего нарушения ритма сердца, пациентка переведена в кардиологическое отделение РСЦ для продолжения лечения: клопидогрель 75 мг 1 раз в сутки (с учетом нарушения ритма сердца), ривароксабан 20 мг утром (нормальная СКФ), ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки, аторвастатин

80 мг. На седьмые сутки в стабильном состоянии и без явлений сердечно-сосудистой недостаточности кровообращения выписана из стационара под наблюдение врача-терапевта и врача-кардиолога по месту жительства и с целью постановки на льготное обеспечение жизненно важными лекарствами.

Клинический случай 2.

Пациент – женщина, 64 года, в анамнезе гипертоническая болезнь III ст, артериальная гипертензия 3, риск сердечно-сосудистых осложнений 4; дислипидемия. Жалобы на головную боль в затылочной области, сопровождается тошнотой, подъемы артериального давления до 220 / 100 мм рт. ст., давление не контролирует, лекарственные препараты принимает нерегулярно, диспанцеризацию не проходит, у врачей наблюдается нерегулярно.

Поступила в региональный сосудистый центр по скорой помощи с жалобами на давящие жгучие боли за грудиной в течение 40 минут с иррадиацией в левую руку, под левую лопатку, в левую половину нижней челюсти, не купирующиеся приемом нитроглицерина. Из анамнеза известно, что пациентка перенесла COVID-19 (доказан с помощью повышенного Ig G, наличия положительного результата ПЦР материала мазка из носоглотки в анамнезе, установлен в соответствии с критериями ВОЗ). На догоспитальном этапе введен морфин с целью купирования болевого синдрома, ацетилсалициловая кислота 300 мг, клопидогрель 600 мг, гепарин 5 000 ЕД. По ЭКГ при поступлении – синусовый ритм, ЧСС 100 в мин. Электрическая ось сердца горизонтальная. Вольтаж не изменен. Подъем сегмента ST в I стандартном отведении до 2 мм, avL, грудных отведениях V1–V3. Тропонин более 2,4 (при норме до 0,3 нг\мл).

При поступлении состояние оценивается как тяжелое. Гемодинамика стабильная, давление держит самостоятельно. АД 170 / 95 мм рт. ст. ЧСС 100 уд. в мин. Пульс ритмичный, слабого наполнения. ЧДД 20 в мин, дыхание самостоятельное жесткое, проводится по всем легочным полям, выслушиваются единичные слабые хрипы. SpO₂ 95 %. Живот при пальпации мягкий безболезненный. Очаговой неврологической симптоматики нет.

Время от перенесенной новой коронавирусной инфекции до развития острого коронарного синдрома составило 101 день.

Таким образом, был установлен диагноз острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST. Минуя приемный покой, пациентка была осмотрена врачом-кардиологом, врачом анестезиологом-реаниматологом, врачом-рентгенэндоваскулярным хирургом, поднята в рентген-операционную.

Проведено исследование для расчета вероятности неблагоприятного исхода с помощью многофакторной регрессионной модели, где получились результаты:

- X1 – пациент переносил новую коронавирусную инфекцию (1);
- X2 – уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (70 пг/мл);
- X3 – пациент без признаков ХСН (0);
- X4 – по данным эхокардиографии зон гипокинеза не выявлено (0);
- X5 – генетический анализ на определение варианта нуклеотидной последовательности не показал наличие полиморфизма гена ACE 2 TT/AA (0).

Таким образом, наша формула многофакторного анализа выглядит так:

$$P = 1 / (1 + 2,718^{-(13,153 - 1,689 \times 1 + 0,039 \times 137 + 0,870 \times 0 + 0,082 \times 0 - 1,286 \times 0)}),$$

где $y = 13,153 + (-1,689 \times 1) + 0,039 \times 70 + 0,870 \times 0 + 0,082 \times 0 + (-1,286 \times 0)$,

$$y = 13,153 + 0 + 5,3 + 0 + 0 + 0$$

$$y = 14,194.$$

$$P = 1 / 1 + 2,718^{-14,194}, \Rightarrow 1 / 1 + 6,86 = 1 / 7,86 = 0,127, \Rightarrow 0,127 \times 100 \% = 12,7 \% \text{ – вероятность развития неблагоприятного исхода у данного пациента.}$$

По данным мониторинга состояния пациента и с учетом неблагоприятного прогноза ОКС – 12,7 %. Учитывая, что риск неблагоприятного исхода отсутствовал, обследование и лечение пациента проведено по стандартной схеме ведения пациента с ОКС, а именно: сбор анамнеза и жалоб, запись ЭКГ и ее динамика, рентген ОГК, тропонин, УЗИ сердца, операция ЧТКА со

стентированием, наблюдение в условиях реанимации с дальнейшим переводом в профильное отделение с целью продолжения лечения.

Двойная доза дезагрегантной терапии была дана в полной объеме, время «дверь-балон» составило 56 мин (время от поступления в лечебное учреждение (по скорой помощи или из приемного покоя) до реканализации коронарной артерии баллоном или стентом), по результатам коронароангиографии выполнена ангиопластика и стентирование инфаркт-связанного сосуда – передней нисходящей артерии. Операция прошла успешно, пациент в стабильном состоянии переведен в отделение реанимации с целью проведения кардиомониторинга и наблюдения за жизненно важными функциями.

В отделении реанимации пациенту оказывалась помощь согласно действующим клиническим рекомендациям, а именно тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки.

На 3-и сутки пациентка переведена в кардиологическое отделение РСЦ для продолжения лечения: тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки, аторвастатин 80 мг. На седьмые сутки в стабильном состоянии и без явлений сердечно-сосудистой недостаточности кровообращения выписана из стационара под наблюдение врача-терапевта и врача-кардиолога по месту жительства и с целью постановки на льготное обеспечение жизненно важными лекарствами.

Таким образом, нами предложена логистическая регрессионная модель многофакторного прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших ОКС. Она разработана на основе выборки пациентов, поступивших в Региональный сосудистый центр с острыми коронарными событиями и характеризуется высокой чувствительностью модели – 93,5, и специфичностью – 21,8. То есть полученная модель характеризуется отличным прогнозированием неблагоприятного исхода, но плохо прогнозирует его отсутствие. Модель учитывает наличие перенесенной новой коронавирусной инфекции, хронической сердечной недостаточности, наличие растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (принципиально новый маркер), зоны гипокинеза по эхокардиографии,

носительство генотипа TT/AA генетического маркера rs2285666 гена ACE2 (принципиально новый маркер). Модель показывает, что каждый фактор по отдельности может и не влиять на прогноз, но при наличии всех 5 факторов – неблагоприятный прогноз усиливается. Модель призвана индивидуализировать реабилитацию, вторичную профилактику каждого пациента, она достаточно проста и доступна в использовании.

ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В диссертационном исследовании показано, что у большинства пациентов с постковидным синдромом, поступивших в отделение неотложной кардиологии по поводу острого коронарного синдрома, регистрируется наличие целого ряда сопутствующих патологий – артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа, нарушения ритма (более 90 %). Более того, у ряда пациентов сопутствующая патология выявлялась впервые на фоне постковидного синдрома. Это подтверждается данными литературы. Так, например, по данным метаанализа, опубликованного в 2023 году, риск развития артериальной гипертензии в течение первых 7 месяцев после перенесенной НКИ составляет 70 % [223]. Преобладание больных с отягощенным анамнезом объясняется способностью вируса SARS-CoV-2, возбудителя COVID-19, вызывать прямое вирусное повреждение тканей, что в дальнейшем приводит к развитию краткосрочных и долгосрочных осложнений [179, 208].

На фоне постковидного синдрома отмечается поражение дыхательной, сердечно-сосудистой, нервно-психической и желудочно-кишечной функций [135], увеличивается риск развития сахарного диабета [268], нарушается работа иммунной системы [255]. В частности, сердечно-сосудистые осложнения, по данным литературы, включают в себя тромбоз глубоких вен и миокардит, тромбоэмбolicкие осложнения [177]. Неврологические симптомы включают головные боли, нейропатии, различные когнитивные нарушения [269]. Психические симптомы представлены депрессией, тревожностью и беспокойством, посттравматическим стрессовым расстройством [269].

Согласно данным литературы, более высокий риск развития постковидного синдрома связан с женским полом, пожилым возрастом, низким социально-экономическим статусом и принадлежностью к малым этническим группам [126, 179, 208]. Курильщики, больные с отягощенным анамнезом, включающим ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, неврологические состояния, иммунодефицит, генетическую

предрасположенность, статус вакцинации от COVID-19 также имеют повышенный риск развития постковидного синдрома [208]. Кроме того, к группе риска относятся пациенты с большим числом клинических симптомов НКИ (кашель, лихорадка, слабость, миалгии, дыхательная недостаточность и другие), тяжелой степенью тяжести острой фазы COVID-19 и длительной госпитализацией [165, 217].

Таким образом, пациенты с постковидным синдромом требуют постоянного наблюдения, назначения длительной терапии, проведения реабилитационных мероприятий. Однако низкая информированность населения о факторах риска и возможном развитии постковидного синдрома, приводит к позднему выявлению развивающихся осложнений [167, 169, 200].

Следует отметить, что четкие алгоритмы и рекомендации по ведению больных в постковидный период отсутствуют. Вопросы маршрутизации и лечения таких больных, остаются нерешенными [23].

По данным диссертационного исследования, у включенных в исследование больных с постковидным симптомом, статистически значимо чаще регистрировались повышение артериального давления, тахикардия, кардиалгия, одышка, астенический синдром (слабость). Это подтверждается данными литературы, где наиболее частыми симптомами в постковидным период описываются одышка (11,1 %), слабость (9,5 %), кашель (6,3 %), нарушение сна (9,7 %) [184, 185, 209].

Среди сердечно-сосудистых симптомов после перенесенной НКИ чаще других регистрируются жалобы на боли в груди (21 %) и тахикардия (9 %) [201]. Более того, доказана возможность сохранения жалоб на слабость, боли в груди, затрудненное дыхание или одышку на период от 1 года до 2 лет [184, 185, 201].

Множественные сердечные и внесердечные патологические последствия НКИ, такие как остаточные респираторные расстройства со значительно более низким пиком максимального потребления кислорода, легочная гипертензия, дисрегуляция цитокинов, дисфункция левого или правого желудочка, измененный парасимпатический тонус или повышенная вариабельность сердечного ритма,

способствуют развитию сердечно-сосудистых симптомов в период постковидного синдрома [135]. Доказано, что у пациентов с постковидным синдромом чаще регистрируются аритмии, инфаркт миокарда, сосудистый тромбоз и сердечная недостаточность [97, 198]. Кроме того, больные с постковидным синдромом и имеющимися в анамнезе сердечно-сосудистыми заболеваниями могут подвергаться более высокому риску развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений во время длительной фазы восстановления от перенесенной COVID-19 [194].

Анализ догоспитальной терапии показал более высокую частоту приема анитромбоцитарных препаратов у пациентов с ОКС и ПКС. Это согласуется с данными о том, что одним из основных звеньев патогенеза ОКС является тромбоцитарное звено гемостаза [111]. Кроме того, в группе больных с ОКС и ПКС часто применялись иАПФ, β -адреноблокаторы. Следует отметить, что в самом начале пандемии считалось, что прием этих групп препаратов увеличивает восприимчивость организма к НКИ и риск летального исхода [84, 219].

В настоящее время эта теория опровергнута, а прием иАПФ и β -адреноблокаторов считается безопасным и рекомендуется к обязательному продолжению терапии для больных со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний [87].

Пандемия COVID-19 существенно повлияла на течение сердечно-сосудистых заболеваний [8]. После перенесенной НКИ значительно чаще регистрируются случаи нарушения ритма сердца (экстрасистолии и фибрилляция предсердий), декомпенсации имеющейся сердечной недостаточности, развитие инфарктов и инсультов [237]. Патогенетические механизмы, вызывающие сердечно-сосудистые осложнения в постковидный период, включают прямое вирусное поражение клеток, снижение регуляции ACE2, развитие воспаления и иммунного ответа, влияющих на структурную целостность миокарда, перикарда и проводящей системы сердца [207]. Воспалительная реакция может приводить к гибели кардиомиоцитов

и фиброзно-жировому замещению десмосомальных белков, играющих важную роль в межклеточном сцеплении [137, 218].

Фиброз миокарда и возникающая в результате этого кардиомиопатия на фоне перенесенной НКИ могут привести к рецидивирующим аритмиям [259]. COVID-19 также может способствовать сохранению аритмий из-за повышенного уровня катехоламинов, поддерживающегося цитокинами ИЛ-6, ИЛ-1 и фактором некроза опухоли- α , которые, в свою очередь, могут продлевать потенциалы действия желудочков, модулируя экспрессию ионных каналов кардиомиоцитов [89]. Это объясняет более высокий уровень летальности, повторные госпитализации по поводу ССЗ, нарушения ритма у пациентов в группе с постковидным синдромом при анализе конечных точек госпитального периода.

По данным международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ), пожилой возраст является фактором, увеличивающим риск смерти после перенесенной НКИ в течение первых 6 месяцев [16, 17]. Результаты диссертационного исследования также показали, что возраст может быть одним из факторов прогноза более тяжелого течения ОКС на фоне постковидного синдрома. Однако, согласно полученным данным, чаще подвергались операции ЧТКА со стентированием инфаркт-связанной артерии молодые пациенты и пациенты 45–64 лет, имеющие постковидный синдром. Следует отметить, что в большем числе случаев наблюдалось поражение правой коронарной артерии. Результаты, полученные в диссертационном исследовании, продемонстрировали статистически значимое увеличение риска развития реперфузионного синдрома в группе больных с постковидным синдромом. В свою очередь, реперфузионный синдром приводил к развитию на операционном столе таких грозных осложнений как кардиогенный шок, АВ-блокады и брадикардии.

С помощью эхокардиографии проведен анализ функциональных характеристик сердца у включенных в исследование больных. Статистически значимые эхокардиографические изменения были получены для больных с ОКС и постковидным синдромом: увеличение среднего давления в легочной артерии

(ЛА) ($p = 0,001$), расширение диаметра ЛА ($p = 0,003$) и регургитация на митральном клапане ($p = 0,018$). Такие изменения могут быть обусловлены развитием артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности на фоне перенесенной НКИ, а также перестройкой гемодинамики сердца [43].

По данным литературы, изменения систолического давления в легочной артерии после перенесенного НКИ может встречаться у 55 % больных, в том числе у больных без каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе [100]. Кроме того, в группе больных с ОКС и постковидным синдромом регистрировался ряд эхокардиографических кардиальных осложнений: признаки развивающегося инфаркта миокарда (зоны гипокинеза и акинеза) ($OP = 1,673$, 95 % ДИ [1,275–2,196], $p < 0,001$), аневризма ЛЖ ($OP = 1,736$, 95 % ДИ [1,234–2,443], $p = 0,036$) и тромбоз верхушки ЛЖ ($OP = 1,785$, 95 % ДИ [1,304–2,444], $p = 0,020$). Развитие таких осложнений может быть связано с нарушением эластических свойств кардиомиоцитов и эндотелиальной дисфункцией сосудов [123].

Через 6 месяцев у пациентов с ОКС и постковидным синдромом статистически значимо уменьшили среднее давление в ЛА, регургитация на МК и диаметр в ЛА. Такие изменения могут быть объяснимы постепенным разрешением постковидного синдрома и назначением длительного курса терапии, направленного на восстановление микроциркуляторного русла [13].

Для поиска прогностических маркеров тяжелого течения острого коронарного синдрома на фоне постковидного синдрома в диссертационной работе проанализированы клинико-функциональные, клеточно-молекулярные и генетические параметры.

В качестве молекулярных маркеров в диссертационной работе исследовались уровни растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFLT-1) и антиэндотелиальных антител (маркеры эндотелиальной дисфункции).

В мировой практике у пациентов с COVID-19 исследовалась связь растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 с исходами [236]. При этом уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 оказался одним из факторов, независимо ассоциированных с COVID-19 и тромбозом, наряду с возрастом и

уровнем лейкоцитов в крови. Также в контексте оценки влияния на постковидные осложнения оцениваются различные маркеры эндотелиальной дисфункции [123].

Результаты диссертационного исследования показали статистически значимое увеличение уровня обоих молекулярных маркеров у пациентов в группе ОКС и ПСК ($p < 0,001$). Более того, статистически значимый высокий уровень как растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1, так и антиэндотелиальных антител наблюдался через 6 месяцев. Полученные результаты позволяют рассматривать эти молекулярные маркеры в качестве прогностических, указывающих на неблагоприятный исход в группе пациентов с ОКС в сочетании с ПКС.

Одним из самых перспективных направлений считается поиск генетических предикторов. В качестве возможных прогностических маркеров в диссертационной работе был исследован ряд вариативных нуклеотидных последовательностей (ВНП): rs12329760 гена TMPSS2, rs1799752 гена ACE, rs2285666 ACE2. Полиморфизмы были отобраны согласно данным базы GWAS (GWAS – genome-wide association studies – полногеномные ассоциативные исследования), на основании доказанной ассоциации этих ОНП с COVID-19 [142, 146, 265].

Ген трансмембранный сериновой протеазы-2 (transmembrane serine protease 2, TMPRSS2), ген ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*) и ген ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) в настоящее время активно изучаются как предикторы тяжелого течения COVID-19 [193, 245, 256].

Вирус SARS-CoV-2 для проникновения в клетку использует рецептор ACE2 в синергии с TMPRSS2 [166]. В частности, с помощью TMPRSS2 расщепляется вирусный гликопротеин S, облегчая активацию вируса и представляя собой один из основных факторов патогенности SARS-CoV-2 [227].

Несмотря на то, что *in vitro* показана возможность активации вирусных штаммов другими протеазами, такими как TMPRSS4, TMPRSS11A, TMPRSS11D и TMPRSS11E1, активность TMPRSS2 в настоящее время считается единственно решающей для проникновения в клетку вируса [256]. Интересно, что уровень экспрессии TMPRSS2 в клетках легких различается в популяциях, что может

объяснять различную восприимчивость людей к новой коронавирусной инфекции по странам. Также этот факт может быть обусловлен обнаруженной разницей в экспрессии белка TMPRSS2 в легких в зависимости от пола [109, 234, 149, 256].

Еще один ключевой элемент, который следует учитывать, – это изменения экспрессии TMPRSS2 в легких, вызванные вирусными инфекциями [47]. Более того, есть данные, доказывающие связь ряда однонуклеотидных полиморфизмов с более высокой экспрессией белка TMPRSS2 и, соответственно, повышенной восприимчивостью к инфекции вируса гриппа [157].

Генотип GG rs2070788 гена TMPRSS2 был вариантом риска (ОШ = 2,11; 95 % ДИ [1,18–3,77], $p = 0,001$) тяжелого гриппа A(H1N1). Кроме того, ОНП rs2070788 и rs383510 были в значительной степени связаны с восприимчивостью к гриппу A(H7N9) у 102 пациентов с гриппом A(H7N9) по сравнению со здоровыми лицами [157].

С другой стороны, обнаружено, что rs12329760 в гене TMPRSS2, миссенс-вариант, распространенный в популяциях Восточной Азии, способствует защите от инфекции SARS-CoV-2 [261]. В то же время в иранской популяции аллель T rs12329760 в гене TMPRSS2 представляет собой аллель риска тяжелой формы заболевания [146].

В диссертационной работе была оценена взаимосвязь rs12329760 гена TMPSS2 с ОКС у пациентов с постковидным синдромом. Предполагалось, что носительство того или иного полиморфизма может оказывать влияние на различные исходы COVID-19, в том числе развитие осложнений в постковидном периоде. Состоятельность гипотезы подкреплялась данными мировой литературы. Так, например, в бразильском исследовании на выборке из 402 пациентов пожилого возраста с подтвержденным COVID-19 была показана более низкая выживаемость среди носителей генотипа GG по сравнению с другими генотипами ($p = 0,009$). Многофакторный анализ подтвердил носительство генотипа GG как фактора, независимо связанного с риском летального исхода у лиц пожилого возраста (ОР = 4,03, 95 % ДИ [1,49–10,84]) [50]. В другой работе доказана связь генотипа

CC rs12329760 гена TMPRSS2 с тяжелым течением НКИ и более высоким уровнем летальности [225].

Результаты показали, что среди пациентов с ОКС и постковидным синдромом чаще всего наблюдалось носительство генотипа CC гена TMPRSS2 rs12329760 (53 % случаев). Полученные данные совпадают с данными, полученными украинскими коллегами, где среди 189 больных НКИ преобладало носительство гомозигот (CC и TT) над гетерозиготой (CT) [204].

Однако гипотеза о связи rs12329760 гена TMPSS2 не подтвердилась. В ходе выполнения диссертационной работы, связи между носительством rs12329760 гена TMPSS2 и развитием ОКС у пациентов, перенесших COVID-19, получено не было.

Неоднозначные результаты диктуют необходимость проведения новых исследований, направленных на изучение роли rs12329760 гена TMPRSS2 на расширенной выборке в различных популяциях.

Для двух других изученных в рамках диссертационной работы вариативных нуклеотидных последовательностей (rs2285666 гена ACE2 и rs1799752 гена ACE), показана ассоциация с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ОКС.

Согласно данным мировой литературы, именно роль генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и гена ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) в прогнозировании течения и исходов новой коронавирусной инфекции наиболее подробно изучена [144]. В ряде исследований определена связь между носительством определенных полиморфизмов гена ACE с ОКС у пациентов, перенесших COVID-19. Так, rs1799752 (I/D) гена ACE может быть ассоциирован с развитием ОКС у пациентов, перенесших НКИ [31]. А носительство генотипа AA rs2285666 гена ACE2 отвечает за развитие сердечно-сосудистых катастроф у больных, перенесших НКИ [138].

Согласно результатам нашего диссертационного исследования, носительство генотипа GG rs2285666 гена ACE2 встречалось чаще других как в исследуемой группе (74 % случаев), так и в группе сравнения (62,5 % случаев).

Получены данные, указывающие на протективную роль rs2285666 гена ACE2 у лиц мужского пола (ОШ = 0,391, 95 % ДИ [0,167–0,917]; $p = 0,028$). С другой стороны, была обнаружена взаимосвязь между носительством rs1799752 ACE генотип ID и развитием ОКС на фоне постковидного синдрома. В то же время при разделении по полу генотип DD уменьшал риск развития ОКС у больных с постковидным синдромом.

Полученные данные согласуются с результатами, представленными в мировой литературе. Так, для иранской популяции получены данные, указывающие на более высокую вероятность развития жизнеугрожающих состояний для носителей генотипа GG, в то время как носительство других генотипов отвечает за устойчивость к развитию тяжелых форм COVID-19 [141].

Согласно данным других авторов, носители генотипа GG rs2285666 ACE2 также подвержены более высокому риску развития тяжелого течения ОКС [139].

Для российской популяции носителей генотипа ACE2 rs2285666 также показано более тяжелое течение кардиоваскулярной патологии [4].

Таким образом, впервые выявлены генетические маркеры rs4804611 и rs2549513, ассоциированные с неблагоприятным отдаленным прогнозом у больных с острым коронарным синдромом. Эти же маркеры и другие (rs1333049, rs499818 и rs10757278) связаны с прогнозом опосредованно – через сократимость миокарда левого желудочка и многососудистое поражение коронарных артерий. Дополнительное введение этих маркеров в прогностическую модель риска исходов ОКС может существенно повысить информативность модели.

Таким образом, в диссертационной работе проанализирована информативность ряда прогностических показателей: клинико-функциональных, клеточно-молекулярных и генетических в отношении их влияния на развитие неблагоприятного исхода острого коронарного синдрома у пациентов в сочетании с постковидным синдромом.

Установлено, что течение острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом характеризуется малосимптомным острым периодом, высокой частотой жизнеугрожающих нарушений ритма и реперфузионного

синдрома в условиях ЧТКА, преобладанием многососудистого поражения КА, большей частотой поражения ПКА. При этом наиболее значимыми клиническими параметрами указанной группы пациентов являлись повышение артериального давления выше 140 / 90 мм рт. ст., тахикардия, кардиалгия, одышка, слабость (астенический синдром) и нарушения сна (бессонница).

Впервые в мире оценены эхокардиографические показатели острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом. Они характеризуются статистически значимым увеличением объема регургитации на митральном клапане, увеличением диаметра легочной артерии, ростом давления в легочной артерии. Кроме того, для фенотипа острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом характерно наличие ряда эхокардиографических кардиальных осложнений: частые гипокинезы и акинезы, аневризмы левого желудочка, тромбозы верхушки левого желудочка.

Впервые в мире в российской популяции изучена роль растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и роль эндотелиального фактора (антиэндотелиальные антитела) у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом. Показано, что высокий уровень эндотелиального фактора у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом может играть защитную (протективную) роль в отношении развития тяжелого течения ОКС у пациентов с постковидным синдромом и их связи с прогнозом. В тоже время обнаружена связь между высоким уровнем растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 у больных ОКС в сочетании с постковидным синдромом и тяжелым течением ОКС и их связи с прогнозом.

В работе также исследовались генетические маркеры – 3 ОНП, по данным GWAS, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ОКС и ПКС. Впервые в мире в российской популяции определена протективная роль генотипа AA генетического маркера rs2285666 гена ACE2 у лиц мужского пола в контексте развития ОКС на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции. Выявлен вариант нуклеотидной последовательности rs1799752 генотипа ID гена

ACE, ассоциированный с развитием острого коронарного синдрома у пациентов в сочетании с постковидным синдромом. При разделении по гендерному признаку получены данные для rs1799752 гомозиготного генотипа DD гена ACE, указывающие на его способность к уменьшению риска развития ОКС в сочетании с постковидным синдромом. Кроме того, было показано, что в российской популяции носительство генотипа GA генетического маркера rs2285666 гена ACE2 не ассоциировано с повышенным риском развития острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом у женщин, а ВНП rs12329760 гена TMPRSS2 не ассоциирован с развитием острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом у пациентов.

Выявленные клинико-функциональные, клеточно-молекулярные и генетические факторы могут существенно помочь в моделировании исходов для конкретного пациента. Однако, однофакторный анализ неспособен учесть прогностическую информативность каждого фактора и их взаимосвязь с другими существующими факторами. В прогнозировании исходов важен именно многофакторный подход, а не простой учет неблагоприятных факторов.

С учетом полученных данных было принято решение о построении многофакторной регрессионной модели. При ее формировании с помощью анализа бинарной логистической регрессии прогноза развития неблагоприятного исхода было отобрано 5 наиболее значимых факторов: наличие перенесенной новой коронавирусной инфекции, наличие хронической сердечной недостаточности, наличие растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1, определение зоны гипокинеза по данным эхокардиографии, носительство генотипа TT/AA генетического маркера rs2285666 гена ACE2. Многофакторная регрессионная модель была создана с целью персонифицированного подхода, диагностики и прогноза неблагоприятного исхода у пациентов с ОКС. Направленная на выявление групп риска, созданная многофакторная модель позволит своевременно назначать терапию и необходимые реабилитационные мероприятия, влияя на исход острого коронарного синдрома.

В настоящее время в литературе описаны единичные прогностические модели, направленные на оценку исхода ОКС [18, 34, 35].

Одной из первых прогностических моделей стала прогностическая система, предложенная в 1962 году [46]. В ее основе лежит вычисление прогностического индекса на основании характеристик острого периода ИМ. Полученные данные предсказывали возможность неблагоприятного развития заболевания в течение 28 суток от момента начала заболевания.

К современным прогностическим моделям можно отнести модель, созданную с помощью метода регрессионного анализа, на основе данных регистра GRACE IM [116, 213, 263]. Модель включает в себя 8 показателей, которые были получены после анализа данных регистра: возраст пациента, класс сердечной недостаточности по классификации Killip, уровень систолического артериального давления, число сердечных сокращений, уровень креатинина, диагностический уровень биомаркеров некроза миокарда, изменения сегмента ST, наличие хотя бы 1 эпизода остановки сердца [263]. Модель GRACE является одной из самых известных. Наряду с госпитальным риском осложнений ОКС она позволяет оценить вероятность отдаленного неблагоприятного прогноза. Более того, дискриминантная мощность модели GRACE значительно превосходит модели, основанные на результатах рандомизированных клинических исследований. Однако, в свете получения новых данных отсутствие для анализа в модели GRACE биохимических показателей периферической крови, данных ЭКГ и ЭХО-КГ, генетических показателей, указывают на ее неполноту и несоответствие современным тенденциям в науке и практическом здравоохранении [263].

Созданная на базе клинических исследований шкала риска по TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) включает в себя 7 переменных (возраст старше 65 лет; наличие не менее 3 факторов риска ИБС (гиперхолестеринемию, семейный анамнез ИБС, сахарный диабет, артериальную гипертензию), ранее выявленный стеноз коронарной артерии на 50 % и более, отклонение сегмента ST, не менее 2 приступов стенокардии в течение 24 часов, прием аспирина в течение

последней недели, повышенный уровень сердечных биомаркеров в сыворотке крови) и предсказывает риск смерти и развития инфаркта миокарда в ближайшие две недели [238]. Данная модель показала свою высокую эффективность в оценке 30-дневной и годичной летальности у пациентов с ОКС.

В основу шкалы PREDICT лег ретроспективный анализ больных с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией, включавший в себя: возраст, САД, ЧСС, данные ЭКГ, признаки сердечной недостаточности, уровень мочевины в сыворотке крови, учет сопутствующей патологии [210].

Еще одна модель риска PURSUIT (Platelet Glycoprotein IIIb/IIIa in Unstable Angina Supression Using Integrilin Therapy) позволяет оценить риск 30-дневной летальности, а также развития первичного или повторного инфаркта миокарда с помощью: возраста, ЧСС, САД, наличия или отсутствия подъема сегмента ST, сердечной недостаточности (СН) и сердечных биомаркеров в сыворотке крови [115, 143].

В отечественной литературе также описаны прогностические модели [9, 18, 22, 35].

Существует прогностическая модель, направленная на оценку риска летального исхода у больных с острым коронарным синдромом [35]. Модель включает в себя показатели, регистрируемые при поступлении пациента в стационар: уровень мочевины, класс по Killip, возраст, подъем сегмента ST в боковых отведениях, диагностическое повышение КФК/КФК-МВ и уровень САД и другие. С помощью модели можно сформировать группы риска в период госпитализации – от минимального (летальность менее 1 %) до очень высокого (летальность более 40 %).

Другая отечественная модель, направленная на оценку неблагоприятных исходов у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, учитывает значение функции почек [18]. По данным авторов почечная дисфункция является одним из основных факторов, определяющих неблагоприятный прогноз инфаркта миокарда.

Однако, ни одна из существующих прогностических моделей, направленных на оценку риска неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома, не учитывает наличие у пациентов постковидного синдрома.

Критерий согласия Хосмера – Лемешова для созданной нами прогностической модели составил $\chi^2 = 38,416$, $p = 0,0000$, что подчеркивает ее очень высокую значимость. По данным построения ROC-кривой, качество модели можно оценить как хорошее (площадь под ROC-кривой 0,8). Чувствительность модели равна 93,5 %, специфичность – 21,8 %. Общая доля правильно предсказанных осложнений составляет 76,6 %. Таким образом, полученная модель может предсказывать развитие неблагоприятного исхода ОКС. Однако, низкая специфичность (21,8 %) не позволяет разработанной модели эффективно оценивать отсутствие неблагоприятных исходов ОКС.

На основе выборки кардиологических пациентов разработана модель, учитывающая наличие постковидного синдрома, маркеров эндотелиальной дисфункции и генетических особенностей пациентов, влияющих на индивидуальный прогноз для каждого пациента, его лечение и ведение в условиях регионального сосудистого центра. Учет перенесенной НКИ в многофакторной модели значительно отличает нашу модель от других шкал риска и ранее разработанных моделей.

Необходимость применения многофакторной модели связана с тем, что зачастую врачи с большим клиническим опытом ориентируются только лишь на него, а данная модель для расчета риска включает в себя множество факторов, и может быть у каждого врача на рабочем столе и использоваться в рутиной практике для определения неблагоприятного события.

Широкое внедрение разработанной модели в практическое здравоохранение позволит оптимизировать тактику ведения и лечения пациентов исследуемой нозологической группы, а также поможет предотвратить риск развития осложнений и летального исхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационном исследовании показано, что большинство пациентов с постковидным синдромом при поступлении в стационар имели отягощенный анамнез в виде наличия артериальной гипертензии, дислпидемии, сахарного диабета 2 типа, курения, нарушения ритма. Это объясняется тем, что большинство пациентов недостаточно проинформированы о важности прохождения ежегодных медицинских осмотров и о неотложных состояниях при обострении подобных заболеваний.

Клинически постковидный синдром статистически значимо проявлялся в таких формах, как повышение АД, тахикардия, кардиалгия, одышка, слабость (астенический синдром), одышка. Это говорит о том, что постковидная эпоха не прошла бесследно за период пандемии, и отсроченные осложнения будут проявляться как в госпитальный, так и в постгоспитальный период ОКС.

У пациентов с ОКС и ПКС чаще была стертая клиническая картина болевого синдрома и малосимптомный острый период.

Анализ догоспитальной терапии показал более высокую частоту приема анитромбоцитарных препаратов, иАПФ, β -адреноблокаторов, статинов у пациентов с ОКС и ПКС, что соответствует клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ОКС, одобренных Минздравом России.

Проанализировано, что при поступлении значительному большинству пациентов с ОКС и ПКС была проведена сразу операция ЧТКА, без проведения догоспитального тромболизиса. Такая стратегия является оптимальной в Российской Федерации и связана с открытием достаточного количества Региональных сосудистых центров в регионах и быстрой доставкой пациента в ЧКВ-центр.

При анализе конечных точек госпитального периода у пациентов с ОКС и ПКС показано, что более «тяжелые» конечные точки наблюдались в группе ОКС и ПКС, – увеличение госпитальной летальности, повторные госпитализации по поводу ССЗ, нарушения ритма. Это связано с такими факторами, как

отягощенный сердечно-сосудистый анамнез при поступлении, нарушения эндотелиальной стенки и перенесенная новая коронавирусная инфекция.

В диссертационном исследовании проведен анализ функциональных характеристик ОКС и ПКС. При сравнении эхокардиографических параметров, в группе пациентов с острым коронарным синдромом и ПКС, отмечались статистически значимое увеличение среднего давления в легочной артерии (ЛА), расширение диаметра ЛА и регургитация на митральном клапане, $p < 0,001$. Доля показателей фракции выброса по Тейхольцу и Biplan, индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), амплитуды раскрытия створок аортального клапана (АК), регургитации на триkuspidальном клапане (ТК) ниже в группе ОКС и ПКС. Показатели толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), размеров правого желудочка (ПЖ) выше в группе ОКС и ПКС. Однако полученные различия по этим параметрам оказались статистически незначимыми.

В группе ОКС и ПКС на госпитальном этапе эхокардиографические кардиальные осложнения статистически значимо чаще проявлялись тромбозами верхушки ЛЖ, развитием аневризм левого желудочка и снижением сократительной способности миокарда в виде гипокинезов и акинезов.

Молодые пациенты и пациенты 45–64 лет, имеющие постковидный синдром, чаще подвергались операции ЧТКА стентированием инфаркт-связанной артерии.

Проанализировав поражения инфаркт-связанной артерии у пациентов с ОКС и ПКС выяснили, что чаще встречалось поражение правой коронарной артерии (ПКА). Чаще реперфузионный синдром наблюдался в этой исследуемой группе. То есть сочетание ОКС и ПКС статистически значимо увеличивало риск развития реперфузионного синдрома, а именно появления кардиогенного шока на операционном столе, АВ-блокад и брадикардии.

В диссертационной работе проведен анализ клинико-функциональной, клеточно-молекулярной и генетической характеристик острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным периодом и их связи с прогнозом.

Проанализировав эхокардиографические изменения через 6 месяцев

заметили, что статистически значимо уменьшилось среднее давление в ЛА, регургитация на МК и диаметр в ЛА в группе ОКС и ПКС. Возможно, это связано с постепенным разрешением постковидного синдрома у пациентов с ОКС, назначением пролонгированной метаболической терапии для восстановления микроциркуляции кровеносного русла и приемом стандартной терапии всем пациентам после свершившегося ИМ в течение 12 месяцев.

Также в диссертационной работе исследовались молекулярные маркеры – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFLT-1) и антиэндоелиальные антитела, – которые являются маркерами эндотелиальной дисфункции. Пороговые значения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 были определены с помощью ROC-анализа, где значимая ассоциация с ОКС и НКИ была выявлена при значении более 91 пг/мл включительно. У пациентов с ОКС и ПКС при поступлении статистически значимо чаще определялось повышение уровня растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и антиэндоелиальных антител. Через 6 месяцев, проанализировав значения маркеров эндотелиальной дисфункции, было выявлено, что растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 и антиэндоелиальные антитела не имеют тенденции к снижению у пациентов с ОКС и ПКС через 6 месяцев, что говорит о высоком прогностическом признаке неблагоприятного исхода у пациентов с ОКС в сочетании с ПКС. Введение маркеров эндотелиальной дисфункции в многомерную прогностическую модель существенно повысило информативность модели.

В работе также исследовались генетические маркеры 3 ВНП, а именно ACE2 rs2285666, ACE rs1799752, TMPRSS2 rs12329760, которые по данным GWAS, показали свою ассоциацию с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ОКС. В отношении генетического маркера rs2285666 гена ACE2 определена протективная роль генотипа у лиц мужского пола, носительство генотипа GA не ассоциировано с повышенным риском развития ОКС у женщин в сочетании с ПКС. В отношении ВНП rs1799752 ACE: генотипа ID ассоциирован с развитием ОКС в сочетании с ПКС, генотип DD при разделении по гендерному признаку уменьшает риск развития ОКС в сочетании с ПКС. Вариант нуклеотидной

последовательности rs12329760 гена TMPRSS2 не ассоциирован с развитием ОКС в сочетании с ПКС. При формировании многофакторной регрессионной модели, генетически предикторы повлияли на информативность модели.

При формировании многофакторной регрессионной модели подбиралось и использовалось более 100 факторов, но, в итоге, отобрано 5 наиболее значимых факторов при помощи анализа бинарной логистической регрессии прогноза развития неблагоприятного ИМ: наличие перенесенной новой коронавирусной инфекции, хронической сердечной недостаточности, наличие растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1, зоны гипокинеза по эхокардиографии, носительство генотипа TT/AA генетического маркера rs2285666 гена ACE2. Данная модель была создана с целью персонифицированного подхода, диагностики и прогноза неблагоприятного исхода у пациентов с ОКС. Следовательно, при назначении лечения, реабилитационных мероприятий данная модель поможет выявить группу риска и своевременно решить проблему.

Критерий согласия Хосмера – Лемешова для данной прогностической модели составил $X^2 = 38,416$, $p = 0,0000$, что характеризует очень высокую значимость модели. По данным построения ROC-кривой, площадь под ROC-кривой составила 0,8, что говорит о приемлемой модели, и качество модели можно оценить как хорошее. Чувствительность модели составила 93,5, а специфичность – 21,8. Общая доля правильно предсказанных осложнений составляет 76,6 %. Таким образом, полученная модель отлично предсказывает наличие неблагоприятного ИМ.

При анализе результатов однофакторного регрессионного анализа была выявлена ассоциация риска возникновения неблагоприятных событий с переменными: с тропонином количественным выше 0,3 ng/L, с гипокинезом сердечной мышцы, тяжестью ИМ, с генотипом rs12329760 TMPRSS2 CT/GA, с генотипом rs2285666 гена ACE2 CC/GG, с генотипом rs2285666 гена ACE2 TT/AA.

При анализе результатов однофакторного регрессионного анализа, была выявлена ассоциация риска возникновения конечной точки с такими

переменными, как ИМ и НКИ, повышенный уровень СРБ, ЛДГ, повышенный сахар крови, АД выше 140 / 90 мм рт. ст., ОХС выше 5,5 ммоль\л, ЛПНП выше 1,4 ммоль\л, количественный тропонин, препараты БРА, иАПФ, антиэндотелиальные АТ, возраст старше 65 лет, наличие ХСН, ВНП rs1799752 гена ACEid II + ID, ВНП rs1799752 гена ACEid DD, ВНП rs1799752 гена ACEid II + DD.

После проведенного анализа диссертационной работы у всех пациентов была выявлена наиболее значимая кластеризации тремя кластерами, где принадлежность пациентов к кластеру 1 ассоциировалась с риском развития неблагоприятного ИМ, принадлежность пациентов к кластерам 1 и 3 ассоциировалась с риском развития конечной точки. При взятии в кластерный анализ молекулярно-генетических предикторов было выявлено, что во всех 3 кластерах не было выявлено статистической значимости, но принадлежность пациентов к кластерам 1 и 2 ассоциировалась с риском развития неблагоприятного инфаркта миокарда, а в случае кластера 3 – не продемонстрировало статистической значимости с риском развития инфаркта миокарда. Принадлежность к 1 кластеру ассоциировалось с риском развития конечной точки в отличие от 2 и 3 кластеров, где такой статистической значимости выявлено не было.

Предложенная многофакторная модель характеризуется высокой чувствительностью, но не высокой специфичностью – 93,5 % и 21,8 % соответственно, а это значит, что она отлично предсказывает неблагоприятные исходы ОКС, но плохо – их отсутствие.

Таким образом, сформированная многофакторная модель является максимально информативной как для врача, так и для пациента на этапе его поступления, выписки из стационара и назначения плана реабилитационных мероприятий. Она является максимально чувствительной, а значит включает в себя известные традиционные, и индивидуальные, исследуемые для нашей выборки, факторы риска. Модель разработана на основе выборки пациентов кардиологического профиля и учитывает наличие новой коронавирусной

инфекции COVID-19 в анамнезе, маркеров эндотелиальной дисфункции, генетических особенностей пациентов, которые влияют на прогноз каждого пациента, его лечение и ведение в условиях регионального сосудистого центра. Учитывание SARS-CoV-2 в многофакторной модели является новизной и значимо отличает нашу модель от других шкал риска и разработанных моделей до этого. Наличие зон гипокинеза в миокарде также учтено, что влияет на электрическую и сократительную способность сердца, и влияет на исходы ОКС. Формула расчета показывает как тот или иной показатель может влиять на прогноз и исходы ОКС.

Необходимость применения многофакторной модели связана с тем, что зачастую врачи с большим клиническим опытом ориентируются только лишь на него, а данная модель для расчета риска включает в себя множество факторов, и может быть у каждого врача на рабочем столе и использоваться в рутинной практике для определения неблагоприятного события.

Таким образом, получена многофакторная модель прогнозирования наступления риска неблагоприятного исхода острого коронарного синдрома с подъемом и без подъема сегмента ST в постковидный период. Использование в здравоохранении предложенной модели, оптимизирует тактику ведения и лечения пациентов этой нозологической группы, а также поможет предотвратить риск не только летального исхода, но и развития осложнений, таких как жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, кардиогенный шок, диссекция сосуда, тромбоз сосуда, повторные госпитализации по поводу коронарных событий.

ВЫВОДЫ

1. Острый коронарный синдром в сочетании с постковидным синдромом представляет особый фенотип и характеризуется: увеличением процента больных с безболевой формой ишемии миокарда (28,8 %), большей длительностью острого периода, депрессией (ОШ = 3,646, 95 % ДИ [2,308–5,760]), тревожностью (ОШ = 3,456, 95 % ДИ [2,444–4,888]), нарушением сна (ОШ = 4,102, 95 % ДИ [2,068–8,137]), астенией (ОШ = 7,520, 95 % ДИ [4,350–12,998]) ($p < 0,001$); высокой частотой нарушений ритма (OP = 1,372, 95 % ДИ [1,005–1,784], $p = 0,032$; развитием реперфузионного синдрома в условиях чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики – развитием кардиогенного шока ($p = 0,023$, OP = 1,553, 95 % ДИ [1,162–2,075]); АВ-блокад ($p = 0,034$, OP = 1,775, 95 % ДИ [1,322–2,383]); брадикардии ($p = 0,021$, OP = 1,707, 95 % ДИ [1,280–2,276]); преобладанием многососудистого поражения (60,2 %) и поражением правой коронарной артерии ($p < 0,001$, OP = 1,629, 95 % ДИ [1,251–2,120]).

2. Структурно-функциональное состояние миокарда у больных с острым коронарным и постковидными синдромами характеризуется увеличением среднего давления в легочной артерии ($p = 0,001$), расширением диаметра легочной артерии ($p = 0,003$) и регургитацией на митральном клапане ($p < 0,001$); увеличением количества тромбозов верхушки левого желудочка (OP = 1,785, 95 % ДИ [01,304–2,444], $p = 0,020$), развитием аневризм левого желудочка (OP = 1,736, 95 % ДИ [1,234–2,443], $p = 0,036$) и снижением сократительной способности миокарда в виде гипокинезов и акинезов (OP = 1,673, 95 % ДИ [1,275–2,196], $p < 0,001$).

3. У больных с острым коронарным и постковидным синдромами отмечается повышенное содержание растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (в 2,7 раза больше, по сравнению с группой чем в группе сравнения (OP = 2,768, 95 % ДИ [2,810–3,681]; $p < 0,001$), повышенный титр антител к эндотелию (OP = 1,554, 95 % ДИ [1,216–1,987]; $p = 0,002$), что является предиктором более тяжелого течения острого коронарного синдрома и их связи с прогнозом.

4. Вариант нуклеотидной последовательности rs1799752 генотипа ID гена ACE у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом является предиктором развития острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом ($p = 0,048$), вариант нуклеотидной последовательности генотипа AA rs2285666 гена ACE2 имеет протективную роль в развитии острого коронарного синдрома в сочетании с постковидным синдромом у лиц мужского пола (ОШ = 0,391, 95 % ДИ [0,167–0,917]; $p = 0,028$).

5. Межсистемный анализ прогнозирования наступления риска неблагоприятного исхода острого коронарного синдрома в постковидный период выявил значимые маркеры: наличие хронической сердечной недостаточности, сочетание острого коронарного синдрома и новой коронавирусной инфекции, уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1, наличие зон гипокинеза по эхокардиографии, носительство генотипа TT/AA генетического маркера rs2285666 гена ACE2.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Верификация результатов исследования осуществлялась на ограниченной когортной выборке пациентов, что обусловлено специфическими критериями включения и исключения, а также географической локализацией исследования. Данный факт может ограничивать возможность генерализации результатов на более широкий контингент пациентов с различными клиническими и демографическими характеристиками.

2. Использование генетического анализа, ограниченного набором полиморфизмов (rs2285666 ACE2, rs1799752 ACE, rs12329760 TMPRSS2), не охватывает весь спектр возможных генетических факторов, что может повлиять на полноту понимания генетической обусловленности изучаемых патологий.

3. Временные рамки исследования (2022–2025 гг.) не позволяют учесть динамику изменения клинических проявлений и патофизиологических механизмов, связанных с мутациями вируса SARS-CoV-2, а также вариациями в стандартах медицинской помощи, что требует дальнейшего долговременного наблюдения и анализа.

4. Методологические ограничения связаны с отсутствием учета некоторых потенциально существенных социокультурных, экологических и поведенческих факторов, способных оказывать влияние на исходы заболевания, что обуславливает необходимость проведения дополнительных проспективных и междисциплинарных исследований.

5. Несмотря на применение современных статистических методов анализа, ограниченность выборки и особенности дизайна исследования могут привести к снижению мощности статистических выводов и требуют осторожности при интерпретации полученных результатов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для практического использования в системе здравоохранения предлагается использование математической модели прогнозирования наступления риска неблагоприятного исхода острого коронарного синдрома с подъемом и без подъема сегмента ST в постковидный период:

$$P = 1 / (1 + 2,718^{-(13,153 - 1,689 \times X1 + 0,039 \times X2 + 0,870 \times X3 + 0,082 \times X4 - 1,286 \times X5)}),$$

где $X1$ – принадлежность к группе «Острый коронарный синдром с перенесенной новой коронавирусной инфекцией»,

$X1 = 0$ – пациент с острым коронарным синдромом без перенесенной новой коронавирусной инфекцией,

$X1 = 1$ – пациент, имеющий острый коронарный синдром и перенесенную новую коронавирусную инфекцию,

$X2$ – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (X2), пг/мл,

$X3$ – принадлежность к группе «Наличие хронической сердечной недостаточности»,

$X3 = 0$ – пациент без признаков хронической сердечной недостаточности,

$X3 = 1$ – пациент с признаками хронической сердечной недостаточности,

$X4$ – гипокинезия, указывается в ед. измерения,

$X5$ – наличие полиморфизма гена ACE 2 TT/AA,

$X5 = 0$ – пациент не имеет данного гена,

$X5 = 1$ – пациент имеет данный ген.

Предлагаемый способ прост в использовании и обеспечивает точное прогнозирование неблагоприятного острого коронарного синдрома.

2. Уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и антиэндотелиального фактора в сыворотке крови необходимо определять всем пациентам с острым коронарным синдромом при поступлении в стационар, так

как этот маркер связан с риском развития неблагоприятного исхода у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом.

3. Генетические маркеры ACE2 rs2285666 и ACE rs1799752 являются самостоятельными и независимыми маркерами и могут быть использованы для определения групп высокого риска неблагоприятного прогноза у больных с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом.

4. Определение С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы при поступлении у всех пациентов с острым коронарным синдромом и постковидным синдромом можно использовать как дополнительный маркер риска возникновения конечной точки у пациентов на начальном госпитальном этапе, что очень важно, так как на начальном этапе решается выбор тактики лечения каждого конкретного пациента.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертония
АКШ	— аортокоронарное шунтирование
АСК	— ацетилсалициловая кислота
БСК	— болезни системы кровообращения
ВНП	— вариант нуклеотидной последовательности
ВТК	— ветвь тупого края
вЧСРП	— высокочувствительный С-реактивный протеин
ЗСЛЖ	— задняя стенка левого желудочка
ИАПФ	— ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИЛ-6	— интерлейкин 6
ИЛ-8	— интерлейкин 8
ИМ	— инфаркт миокарда
ИМбпST	— инфаркт миокарда без подъема сегмента
ИМпST	— инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИМТ	— индекс массы тела
ИПП	— ингибиторы протонной помпы
КА	— коронарная артерия
КДР	— конечный диастолический размер
КСР	— конечный систолический размер
ЛА	— легочная артерия
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ЛЖ	— левый желудочек
ЛП	— левое предсердие
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеиды очень низкой плотности
МЗ	— министерство здравоохранения

НКИ	– новая коронавирусная инфекция
ОА	– огибающая артерия
ОИМпST	– острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ОКС	– острый коронарный синдром
ОКСбпST	– острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента
ОКСпST	– острый коронарный синдром со стойким подъемом сегмента ST
ОНП	– однонуклеотидные последовательности
ОР	– отношение рисков
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
ОХС	– общий холестерин
ОШ	– отношение шансов
ПЖ	– правый желудочек
ПИКС	– постинфарктный кардиосклероз
ПКА	– правая коронарная артерия
ПКС	– постковидный синдром
ПНА	– передняя нисходящая артерия
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКО	– российское кардиологическое общество
РФ	– Российская Федерация
СД	– сахарный диабет
СН	– сердечная недостаточность
СРБ	– С-реактивный белок
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
СТТ	– Синдром Такоцубо
ТГ	– триглицериды
ТФН	– толерантность к физической нагрузке
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФК	– функциональный класс

ФР	– факторы риска
ХС	– холестерин
ХС ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ХС ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
ХС ЛПОНП	– липопротеины очень низкой плотности
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧДД	– частота дыхания
ЧКВ	– чреспокожное коронарное вмешательство
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЧТКА	– чреспокожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭД	– эндотелиальная дисфункция
ЭКГ	– электрокардиография
ЭФР	– эндотелиальный фактор роста
ЭхоКГ	– эхокардиография
ACE	– ген ангиотензинпревращающего фермента
ACE2	– ангиотензинпревращающий фермент 2
ET-1	– эндотелин-1
ICAM-1	– молекула клеточной адгезии (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1)
GWAS	– полиморфизмы всего генома
ROC	– receiver operating characteristic (рабочая характеристика приемника)
TMPRSS2	– клеточная серинпротеаза (transmembrane protease serine 2)
TAPSE	– tricuspid annular plane systolic excursion
SARS-CoV-2	– новая коронавирусная инфекция (COVID-19)
sFLT-1	– растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1
VEGF	– сосудистый эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алехин, М. Н. Значение эхокардиографии при остром коронарном синдроме / М. Н. Алехин, Б. А. Сидоренко // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 1. – С. 4–13.
2. Анализ тромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом и новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Б. С. Суковатых, Н. В. Боломатов, А. В. Середицкий [и др.] // Вестник Волгоградского Государственного медицинского университета. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 153–159.
3. Аспекты стратификации риска при остром коронарном синдроме (часть I): прогностическое значение оценки жизнеспособности миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии с фармакологической нагрузкой / В. А. Гукасян, С. Т. Мацкеплишвили, В. И. Иошина [и др.] // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84, № 9. – С. 22–29.
4. Ассоциации полиморфных вариантов генов ACE и ACE2 с клиническими проявлениями и кардиоваскулярными осложнениями коронавирусной инфекции / Д. С. Богданов, Д. В. Черкашин, С. В. Ефимов [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 145–154.
5. Ассоциация полиморфизмов гена ACE с сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов, перенесших плановые чреспозитивные коронарные вмешательства / Е. О. Налесник, Э. Ф. Муслимова, С. А. Афанасьев, А. Н. Репин // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 10. – С. 7–15.
6. Вахненко, Ю. В. Кардиоваскулярная составляющая постковидного синдрома / Ю. В. Вахненко, И. Е. Доровских, А. П. Домке // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2022. – № 1 (87). – С. 56–64.
7. Влияние острого Инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST и сопутствующей инфекции COVID-19 на отдаленные сердечно-сосудистые события / Р. Ф. Рахимова, Д. Ф. Гареева, Е. А. Бадыкова [и др.] // Медицинский

вестник Башкортостана. – 2023. – Т. 18, № 4. – С. 5–11.

8. Влияние пандемии COVID-19 на реваскуляризацию миокарда у больных с острым коронарным синдромом в Российской Федерации / Б. Г. Алекян, С. А. Бойцов, В. И. Ганюков [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. – № 4. – С. 411–419.

9. Возможности математического прогнозирования коронавирусной инфекции в Российской Федерации / И. А. Лакман, А. А. Агапитов, Л. Ф. Садикова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 288–294.

10. 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. – № 5-6. – С. 3–10.

11. Генетические маркеры неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома / Н. Г. Ложкина, В. Н. Максимов, П. С. Орлов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 10 (114). – С. 19–22.

12. Гильманов, А. Ж. D-димер: Что? Как? У кого? С какой целью? / А. Ж. Гильманов // Клинико-лабораторный консилиум. – 2009. – № 6. – С. 38–46.

13. Динамика глобальной и сегментарной деформации как маркер восстановления сократимости правого желудочка у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию / Н. Е. Широков, Е. И. Ярославская, Д. В. Криночкин, Н. А. Осокина // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 43–48.

14. Изучение клинико-диагностических показателей у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших COVID-19 / Н. В. Орлова, В. В. Ломайчиков, Г. А. Чуваяян [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – № 23. – С. 53–57.

15. Кардиометаболические нарушения при SARS-CoV-2-инфекции и постковидном синдроме / А. А. Старичкова, О. В. Цыганкова, Л. Д. Хидирова [и др.] // Лечащий врач. – 2022. – № 3. – С. 49–58.

16. Клинические особенности постковидного периода. Результаты

международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, 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. – № 10. – С. 86–98.

17. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)» (12 месяцев наблюдения) / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 9–27.

18. Курочкина, О. Н. Значение определения функции почек при построении прогностической модели неблагоприятных исходов у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST) / О. Н. Курочкина, А. Н. Богомолов, А. В. Кузнецов // Клиническая нефрология. – 2013. – № 3. – С. 24–29.

19. Маянская, С. Д. Эндотелиальная дисфункция и острый коронарный синдром / С. Д. Маянская, А. Д. Куимов // Российский кардиологический журнал. – 2001. – № 2. – С. 76–84.

20. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания / О. Л. Барбаш, В. Н. Каретникова, В. В. Кашталап [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 17–28.

21. Опыт лечения больных острым коронарным синдромом в условиях COVID-19 / Л. С. Коков, С. С. Петриков, М. М. Дашевская [и др.] // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2022. – Т. 16, № 4. – С. 26–38.

22. Опыт прогнозирования распространения новой коронавирусной инфекции Covid-19 в Республике Башкортостан / И. А. Лакман, Л. Ф. Садикова, А. А. Агапитов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16, № 1 (91). – С. 67–71.

23. Основные подходы к диагностике и лечению острого коронарного

синдрома во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 / А. М. Намитоков, О. П. Ишевская, В. И. Фетисова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 4. – С. 86–94.

24. Особенности нарушений сердечного ритма у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, перенесших COVID-19 / В. П. Михин, А. И. Гиндлер, Н. В. Заикина [и др.] // Человек и его здоровье. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 4–19.

25. Особенности течения long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия : Методические рекомендации / под ред. А. И. Мартынова [и др.]. – DOI: 10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147. – Текст : электронный // Приложение к журналу Терапия. – 2022. – № 1 (53). – С. 1–147. – URL: https://rnmot.org/images/public/uploads/RNMOT/Docs/Therapy_pril_block.pdf (дата обращения: 15.08.2024).

26. Острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы : Клинические рекомендации // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2025. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/157_4 (дата обращения: 15.07.2025). – Текст : электронный.

27. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О. В. Аверков, Д. В. Дупляков, М. Ю. Гиляров [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 11. – С. 251–310.

28. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы : Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2020. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/157_4 (дата обращения: 26.07.2024). – Текст : электронный.

29. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы : Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2024. – URL:

https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/157_4 (дата обращения: 26.07.2025). – Текст : электронный.

30. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации / О. Л. Барбаш, Д. В. Дупляков, Д. А. Затейщиков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 149–202.

31. Оценка ассоциации полиморфизма гена ACE с острым коронарным синдромом у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию / Л. А. Шпагина, В. А. Козик, В. Н. Максимов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 10. – С. 15–19.

32. Панина, Ю. Н. Антикоагулянтная терапия у пациентов с острым коронарным синдромом и COVID-19 / Ю. Н. Панина, В. И. Вишневский // Лечащий врач. – 2021. – № 7. – С. 5–7.

33. Предикторные сывороточные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 / Р. М. Гумеров, Д. Ф. Гареева, П. А. Давтян [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № S2. – С. 35–41.

34. Проблемы прогнозирования исходов острого коронарного синдрома / Н. Г. Ложкина, В. Н. Максимов, А. Д. Куимов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4. – С. 154–154.

35. Прогнозирование госпитальных исходов при остром коронарном синдроме / Р. Т. Сайгитов, М. Г. Глезер, Д. П. Семенцов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 2. – С. 42–49.

36. Прогностическое значение D-димера в развитии тромбоэмбологических осложнений при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / И. С. Сабиров, И. Т. Муркамилов, В. В. Фомин, А. И. Сабирова // The Scientific Heritage. – 2021. – № 60-2. – С. 38–46.

37. Прогностическое значение реактивности тромбоцитов, маркеров воспаления и генотипирования у больных ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства / М. В. Григорян, М. Н. Рябинина, Н. И. Булаева [и др.] // Креативная кардиология. – 2014. – № 4. – С. 28–43.

38. Результаты одноцентрового регистра реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с острым коронарным синдромом на фоне пандемии COVID-19 / О. В. Каменская, А. С. Клинкова, И. Ю. Логинова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 34–40.
39. Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID-2019 / Н. Ш. Загидуллин, Д. Ф. Гареева, В. Ш. Ишметов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 240–247.
40. Сайдова, М. А. Роль эхокардиографии при остром коронарном синдроме. Часть II. Диагностика осложнений острого инфаркта миокарда, прогностические возможности метода / М. А. Сайдова, В. Н. Шитов, С. А. Яковлев // Неотложная кардиология. – 2015. – № 3. – С. 10–21.
41. Сарычев, П. В. Рентгенэндоваскулярное лечение острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у пациента с ишемическим инсультом и COVID-19 в условиях многопрофильного стационара (клиническое наблюдение) / П. В. Сарычев, Р. В. Лаптиев, И. И. Шевченко // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2020. – № 63. – С. 17–33.
42. COVID-19 и сердечно-сосудистая коморбидность: поиск новых подходов к снижению смертности / С. С. Бунова, П. И. Охотникова, Ю. П. Скирденко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 122–128.
43. 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.
44. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study / C. Huang, L. Huang, Y. Wang [et al.] // The Lancet. – 2023. – Т. 401, № 10393. – Р. 21–33.
45. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus / J. B. Soriano, S. Murthy, J. C. Marshall [et al.] // The Lancet infectious

diseases. – 2022. – Т. 22, № 4. – Р. 102–107.

46. A coronary prognostic index for grading the severity of infarction / A. A. Peel, T. Semple, I. Wang [et al.] // British Heart Journal. – 1962. – Т. 24, № 6. – Р. 745.

47. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury / K. Kuba, Y. Imai, S. Rao [et al.] // Nature medicine. – 2005. – Т. 11, № 8. – Р. 875–879.

48. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China / F. Wu, S. Zhao, B. Yu [et al.] // Nature. – 2020. – Т. 579, № 7798. – Р. 265–269.

49. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X. L. Yang, X. G. Wang [et al.] // Nature. – 2020. – Т. 579, № 7798. – Р. 270–273.

50. A polymorphism in the TMPRSS2 gene increases the risk of death in older patients hospitalized with COVID-19 / C. C. de Andrade, A. T. P. Silva, L. R. S. Vasconcelos [et al.] // Viruses. – 2022. – Т. 14, № 11. – С. 2557.

51. A potent genetic risk factor for restenosis / M. Ohishi, K. Fujii, T. Minamino [et al.] // Nature Genetics. – 1993. – Т. 5, № 4. – Р. 324–325.

52. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang, Z. Sun // Journal of thrombosis and haemostasis. – 2020. – Т. 18, № 4. – Р. 844–847.

53. ACE gene polymorphism as a prognostic indicator in patients with type 2 diabetes and established renal disease / S. Fava, J. Azzopardi, S. Ellard, A. T. Hattersley // Diabetes care. – 2001. – Т. 24, № 12. – Р. 2115–2120.

54. ACE I/D but not AGT (-6) A/G polymorphism is a risk factor for mortality in ARDS / M. Adamzik, U. Frey, S. Sixt [et al.] // European Respiratory Journal. – 2007. – Т. 29, № 3. – Р. 482–488.

55. ACE I/D polymorphism and epidemiological findings for COVID-19: One year after the pandemic outbreak in Europe / S. Ristić, S. D. Pavlić, S. Nadalin, N. S. Čizmarević // Journal of Infection. – 2021. – Т. 83, № 3. – Р. 381–412.

56. ACE2 and TMPRSS2 polymorphisms in various diseases with special

reference to its impact on COVID-19 disease / H. Singh, R. Choudhari, V. Nema, A. A. Khan // Microbial pathogenesis. – 2021. – T. 150. – P. 104621.

57. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy / R. Asselta, E. M. Paraboschi, A. Mantovani, S. Duga // Aging (albany NY). – 2020. – T. 12, № 11. – P. 10087.

58. ACE2 polymorphism and susceptibility for SARS-CoV-2 infection and severity of COVID-19 / B. Möhlendick, K. Schönfelder, K. Breuckmann [et al.] // Pharmacogenetics and genomics. – 2021. – T. 31, № 8. – P. 165–171.

59. ACE2 polymorphisms as potential players in COVID-19 outcome / A. S. Khayat, P. P. de Assumpção, B. C. M. Khayat [et al.] // PLoS One. – 2020. – T. 15, № 12. – C. 0243887.

60. Activation of the immune system and coronary artery disease: the role of anti-endothelial cell antibodies / A. Farsi, M. P. Domeneghetti, T. Brunelli [et al.] // Atherosclerosis. – 2001. – T. 154, № 2. – P. 429–436.

61. Acute and post-acute COVID-19 cardiovascular complications: a comprehensive review / C. Kole, E. Stefanou, N. Karvelas [et al.] // Cardiovascular drugs and therapy. – 2024. – T. 38, № 5. – P. 1017–1032.

62. Acute cardiovascular complications of COVID-19: a systematic review / O. Tolu-Akinnawo, F. Adusei Poku, T. Elimihale [et al.] // Cureus. – 2023. – T. 15, № 5. – P. 38576/

63. Adam, S. S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects / S. S. Adam, N. S. Key, C. S. Greenberg // Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2009. – T. 113, № 13. – P. 2878–2887.

64. Alpert, J. S. The effect of right ventricular dysfunction on left ventricular form and function / J. S. Alpert //Chest. – 2001. – T. 119, № 6. – P. 1632–1633.

65. Angiotensin converting enzyme genotypes and mortality from COVID-19: An ecological study / A. K. Aung, T. Aitken, B. M. Teh [et al.] // Journal of Infection. – 2020. – T. 81, № 6. – P. 961–965.

66. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome /

R. P. Marshall, S. Webb, G. J. Bellingan [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2002. – Т. 166, № 5. – Р. 646–650.

67. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism is associated with myocardial infarction, but not with retinopathy or nephropathy, in NIDDM / T. Fujisawa, H. Ikegami, G. Q. Shen [et al.] // Diabetes Care. – 1995. – Т. 18, № 7. – С. 983–985.

68. Angiotensin-converting enzyme 2 activity in patients with chronic kidney disease / M. A. Roberts, E. Velkoska, F. L. Ierino, L. M. Burrell // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2013. – Т. 28, № 9. – Р. 2287–2294.

69. Angiotensin-converting enzyme 2 and antihypertensives (angiotensin receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors) in coronavirus disease 2019 / F. Sanchis-Gomar, C. J. Lavie, C. Perez-Quilis [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 2020. – Т. 95, № 6. – Р. 1222–1230.

70. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2 / M. Gheblawi, K. Wang, A. Viveiros [et al.] // Circulation research. – 2020. – Т. 126, № 10. – Р. 1456–1474.

71. Angiotensin-converting enzyme deletion allele is beneficial for the longevity of Europeans / M. Zajc Petranović, T. Skarić-Jurić, N. Smolej Narančić [et al.] // Age. – 2012. – Т. 34. – Р. 583–595.

72. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and acute respiratory distress syndrome / X. Deng, S. Zhang, K. Jin [et al.] // Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 780–786.

73. Angiotensin-converting enzyme polymorphism affects outcome of local Chinese with acute lung injury / X.-M. Lu, G.-J. Chen, Y. Yang, H.-B. Qiu // Respiratory medicine. – 2011. – Т. 105, № 10. – Р. 1485–1490.

74. Angiotensin-converting enzyme single nucleotide polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: a cohort study of hypertensive patients / N. Kato, Y. Tatara, M. Ohishi [et al.] // Hypertension Research. – 2011. – Т. 34, № 6. – Р. 728–734.

75. Angiotensin-converting enzyme-1 gene insertion/deletion polymorphism may be associated with COVID-19 clinical severity: a prospective cohort study / O. Gunal, O. Sezer, G. U. Ustun [et al.] // Annals of Saudi Medicine. – 2021. – T. 41, № 3. – P. 141–146.
76. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang, H. Bai, X. Chen [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis. – 2020. – T. 18, № 5. – P. 1094–1099.
77. Anti-Endothelial Cell Antibodies are not frequently elevated in hospitalized patients with COVID-19 / B. Henry, S. Benoit, J. Vikse [et al.] // Acta Bio Medica: Atenei Parmensis. – 2022. – T. 93, № 2. – P. 2022043.
78. Asakura, H. Classifying types of DIC: clinical and animal models / H. Asakura // J Intensive Care. – 2014. – T. 2, № 1. – P. 20.
79. Asakura, H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation / H. Asakura, H. Ogawa // International journal of hematology. – 2021. – T. 113. – P. 45–57.
80. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases / D. Lindner, A. Fitzek, H. Bräuninger [et al.] // JAMA cardiology. – 2020. – T. 5, № 11. – P. 1281–1285.
81. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China / S. Shi, M. Qin, B. Shen [et al.] // JAMA cardiology. – 2020. – T. 5, № 7. – P. 802–810.
82. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19 / P. Zhang, L. Zhu, J. Cai [et al.] // Circulation research. – 2020. – T. 126, № 12. – P. 1671–1681.
83. Association of troponin levels with mortality in Italian patients hospitalized with coronavirus disease 2019: results of a multicenter study / C. M. Lombardi, V. Carubelli, A. Iorio [et al.] //JAMA cardiology. – 2020. – T. 5, № 11. – P. 1274–1280.
84. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and

angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19) / N. Mehta, A. Kalra, A. S. Nowacki [et al.] // JAMA cardiology. – 2020. – T. 5, № 9. – P. 1020–1026.

85. Atherosclerosis and autoimmunity / F. R. Spinelli, F. Barone, F. Cacciapaglia [et al.] // Lupus. – 2001. – T. 10, № 4. – P. 249–252.

86. Attributes and predictors of long COVID / C. H. Sudre, B. Murray, T. Varsavsky [et al.] // Nature medicine. – 2021. – T. 27, № 4. – P. 626–631.

87. Bozkurt, B. Joint HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19 / B. Bozkurt, R. Kovacs, B. Harrington // Journal of cardiac failure. – 2020. – T. 26, № 5. – P. 370.

88. Brugts, J. J. ACE insertion/deletion polymorphism in sepsis and acute respiratory distress syndrome / J. J. Brugts, C. A. Den Uil // Intensive Care Medicine. – 2008. – T. 34. – C. 1733-1733.

89. Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies / P. E. Lazzerini, F. Laghi-Pasini, M. Boutjdir, P. L. Capecchi // Nature Reviews Immunology. – 2019. – T. 19, № 1. – P. 63–64.

90. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19 / M. R. Mehra, S. S. Desai, S. R. Kuy [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – T. 382, № 25. – P. 102.

91. Cardiovascular effects of the post-COVID-19 condition / E. Goerlich, T. H. Chung, G. H. Hong [et al.] // Nature Cardiovascular Research. – 2024. – T. 3, № 2. – P. 118–129.

92. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19 / Y. Kang, T. Chen, D. Mui [et al.] // Heart. – 2020. – T. 106, № 15. – P. 1132–1141.

93. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients / Z. Li, M. Wu, J. Yao [et al.]. – DOI: 2020.02.08.20021212. – Text : electronic // MedRxiv. – 2020. – URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.08.20021212v2> (date of access: 14.11.2024).

94. Ceramides As Potential New Predictors of the Severity of Acute Coronary Syndrome in Conjunction with SARS-CoV-2 Infection / N. G. Lozhkina,

- O. I. Gushchina, N. V. Basov [et al.] // *Acta Naturae*. – 2024. – T. 16, № 2. – P. 53–60.
95. Changes in cardiac structure and function from 3 to 12 months after hospitalization for COVID-19 / T. Øvrebotten, P. Myhre, J. Grimsmo [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2022. – T. 45, № 10. – P. 1044–1052.
96. Clinical application of the 4th Universal Definition of Myocardial Infarction / T. S. Hartikainen, N. A. Sørensen, P. M. Haller [et al.] // *European heart journal*. – 2020. – T. 41, № 23. – P. 2209–2216.
97. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis / L. Fu, B. Wang, T. Yuan [et al.] // *Journal of Infection*. – 2020. – T. 80, № 6. – P. 656–665.
98. Clinical conditions and echocardiographic parameters associated with mortality in COVID-19 / A. Silverio, M. Di Maio, F. Scudiero [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2021. – T. 51, № 12. – P. 13638.
99. CNS inflammatory vasculopathy with antimyelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in COVID-19 / A. A. Pinto, L. S. Carroll, V. Nar [et al.] // *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2020. – T. 7, № 5. – P. 813.
100. Combined use of electrocardiography and ultrasound to detect cardiac and pulmonary involvement after recovery from COVID-19 pneumonia: a case series / J. Marazzato, R. De Ponti, P. Verdecchia [et al.] // *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. – 2021. – T. 8, № 10. – P. 133.
101. Compared evolution of plasma fibronectin and angiotensin-converting enzyme levels in septic ARDS / F. Fourrier, C. Chopin, B. Wallaert [et al.] // *Chest*. – 1985. – T. 87, № 2. – P. 191–195.
102. Coronavirus disease 2019 hospitalizations attributable to cardiometabolic conditions in the United States: a comparative risk assessment analysis / M. O'Hearn, J. Liu, F. Cudhea [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – T. 10, № 5. – P. 019259.
103. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin / H. Hu, F. Ma, X. Wei, Y. Fang // *European heart journal*. – 2021. – T. 42, № 2. – P. 206–206.

104. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19 / Y. D. Li, W. Y. Chi, J. H. Su [et al.] // Journal of biomedical science. – 2020. – T. 27. – P. 1–23.
105. Covid-19 and autoimmunity / M. Ehrenfeld, A. Tincani, L. Andreoli [et al.] // Autoimmunity reviews. – 2020. – T. 19, № 8. – P. 102597.
106. COVID-19 and cardiovascular disease / K. J. Clerkin, J. A. Fried, J. Raikhelkar [et al.] // Circulation. – 2020. – T. 141, № 20. – P. 1648–1655.
107. COVID-19 and the cardiovascular system / Y.-Y. Zheng, Y.-T. Ma, J. – Y. Zhang, X. Xie // Nature reviews cardiology. – 2020. – T. 17, № 5. – P. 259–260.
108. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options / T. J. Guzik, S. A. Mohiddin, A. Dimarco [et al.] // Cardiovascular research. – 2020. – T. 116, № 10. – P. 1666–1687.
109. COVID-19 research: promising tracks leading to uro-oncology / F. Tamás, S. Tibor, C. Anita [et al.] // International Urology and Nephrology. – 2020. – T. 52. – P. 995–997.
110. COVID-19, acute myocardial injury, and infarction / A. Del Prete, F. Conway, D. G. Della Rocca [et al.] // Cardiac Electrophysiology Clinics. – 2022. – T. 14, № 1. – P. 29–39.
111. Crea, F. Pathogenesis of acute coronary syndromes / F. Crea, G. Liuzzo // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – T. 61, № 1. – P. 1–11.
112. Cruz Rodriguez, J. B. Gamut of cardiac manifestations and complications of COVID-19: a contemporary review / J. B. Cruz Rodriguez, R. A. Lange, D. Mukherjee // Journal of Investigative Medicine. – 2020. – T. 68, № 8. – P. 1334–1340.
113. Delanghe, J. R. The host's angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections / J. R. Delanghe, S. M. M. Peeckaert, M. L. De Buyzere // Clin Chim Acta. – 2020. – T. 505. – P. 192–193.
114. Dysfunctional coagulation in COVID-19: from cell to bedside / J. Wang, A. M. Saguner, J. An [et al.] // Advances in therapy. – 2020. – T. 37, № 7. – P. 3033–3039.
115. Early angioplasty in acute coronary syndromes without persistent

ST-segment elevation improves outcome but increases the need for six-month repeat revascularization: an analysis of the PURSUIT Trial / E. Ronner, E. Boersma, G.-J. Laarman [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2002. – T. 39, № 12. – P. 1924–1929.

116. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies / L. He, X. Tang, W. Ling [et al.] // Heart. – 2010. – T. 96, № 5. – P. 339–346.

117. Echocardiographic abnormalities and predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: the ECHOVID-19 study / M. C. H. Lassen, K. G. Skaarup, J. N. Lind [et al.] // ESC heart failure. – 2020. – T. 7, № 6. – P. 4189–4197.

118. Echocardiographic findings in patients with COVID-19 pneumonia / H. M. Mahmoud-Elsayed, W. E. Moody, W. M. Bradlow [et al.] // Canadian Journal of Cardiology. – 2020. – T. 36, № 8. – P. 1203–1207.

119. Effect of angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism and its expression on clinical outcome in acute respiratory distress syndrome / A. E. Tsantes, P. Kopterides, S. Bonovas [et al.] // Minerva Anestesiologica. – 2013. – T. 79, № 8. – P. 861–870.

120. Effect of heart failure on the outcome of COVID-19 – A metaanalysis and systematic review/ E. Yonas, I. Alwi, R. Pranata [et al.] // The American journal of emergency medicine. – 2021. – T. 46. – P. 204–211.

121. Elevated troponin in patients with coronavirus disease 2019: possible mechanisms / G. Tersalvi, M. Vicenzi, D. Calabretta [et al.] // Journal of cardiac failure. – 2020. – T. 26, № 6. – P. 470–475.

122. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches / Y. Jin, W. Ji, H. Yang [et al.] // Signal transduction and targeted therapy. – 2020. – T. 5, № 1. – P. 293.

123. Endothelial dysfunction and persistent inflammation in severe post-COVID-19 patients: implications for gas exchange / E. Alfaro, E. Díaz-García, S. García-Tovar [et al.] // BMC medicine. – 2024. – T. 22, № 1. – P. 242.

124. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC

Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science / P. C. Evans, G. E. Rainger, J. C. Mason [et al.] // *Cardiovascular research*. – 2020. – T. 116, № 14. – P. 2177–2184.

125. Endothelin-1-like immunoreactivity in human atherosclerotic coronary tissue: a detailed analysis of the cellular distribution of endothelin-1 / C. Ihling, H. R. Göbel, A. Lippoldt [et al.] // *The Journal of pathology*. – 1996. – T. 179, № 3. – P. 303–308.

126. Ethnic prevalence of angiotensin-converting enzyme deletion (D) polymorphism and COVID-19 risk: rationale for use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers / R. Sarangarajan, R. Winn, M. A. Kiebish [et al.] // *Journal of Racial and Ethnic Health Disparities*. – 2021. – T. 8, № 4. – P. 973–980.

127. Evaluation of biventricular function in patients with COVID-19 using speckle tracking echocardiography / O. F. Baycan, H. A. Barman, A. Atici [et al.] // *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2021. – T. 37, № 1. – P. 135–144.

128. Excess soluble fms-like tyrosine kinase 1 correlates with endothelial dysfunction and organ failure in critically ill coronavirus disease 2019 patients / V. Dupont, L. Kanagaratnam, A. Goury [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – T. 72, № 10. – P. 1834–1837.

129. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 / A. Gupta, M. V. Madhavan, K. Sehgal [et al.] // *Nature medicine*. – 2020. – T. 26, № 7. – P. 1017–1032.

130. Extrapulmonary manifestations of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection / H. R. Rosen, C. O'Connell, M. K. Nadim [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2021. – T. 93, № 5. – P. 2645–2653.

131. Fang, L. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? / L. Fang, G. Karakiulakis, M. Roth // *The lancet respiratory medicine*. – 2020. – T. 8, № 4. – P. e21.

132. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset / C. Carvalho-Schneider, E. Laurent, A. Lemaignen [et al.] // *Clinical microbiology and infection*. – 2021. – T. 27, № 2. – P. 258–263.

133. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery / Y.-M. Zhao, Y.-M. Shang, W. -B. Song [et al.] // *E Clinical Medicine*. – 2020. – T. 25. – P. 100463/
134. Fortin, D. F. The utility of echocardiography in the diagnostic strategy of postinfarction ventricular septal rupture: a comparison of two-dimensional echocardiography versus Doppler color flow imaging / D. F. Fortin, S. K. H. heikh, J. Kisslo // *American Heart Journal*. – 1991. – T. 121, № 1. – P. 25–32.
135. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review / A. L. Cabrera Martimbiano, R. L. Pacheco, Â. M. Bagattini, R. Riera // *International journal of clinical practice*. – 2021. – T. 75, № 10. – P. e14357.
136. Gard, P. R. Implications of the angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in health and disease: a snapshot review / P. R. Gard // *International journal of molecular epidemiology and genetics*. – 2010. – T. 1, № 2. – P. 145.
137. Gemayel, C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / C. Gemayel, A. Pelliccia, P. D. Thompson // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2001. – T. 38, № 7. – P. 1773–1781.
138. Genetic association of ACE2 rs2285666 polymorphism with COVID-19 spatial distribution in India / A. Srivastava, A. Bandopadhyay, D. Das [et al.] // *Frontiers in genetics*. – 2020. – T. 11. – P. 564741.
139. Genetic polymorphisms of ACE1, ACE2, and TMPRSS2 associated with COVID-19 severity: A systematic review with meta-analysis / W. Saengsiwaritt, J. Jittikoon, U. Chaikledkaew, W. Udomsinprasert // *Reviews in medical virology*. – 2022. – T. 32, № 4. – P. 2323.
140. Genetic variability in the renin-angiotensin system: prevalence of alleles and genotypes / J. A. Staessen, G. Ginocchio, J. G. Wang [et al.] // *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. – 1997. – T. 4, № 5-6. – P. 401–422.
141. Genetic variation in angiotensin-converting enzyme 2 gene is associated with extent of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy /

L. van der Merwe, R. Cloete, M. Revera [et al.] // Human genetics. – 2008. – T. 124. – P. 57–61.

142. Genome-wide association study of long COVID / V. Lammi, T. Nakanishi, S. E. Jones [et al.] // MedRxiv. – 2023. – T. 57, №6. – P. 1402–1417.

143. Geographic variability in outcomes within an international trial of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes. Results from PURSUIT / K. M. Akkerhuis, J. W. Deckers, E. Boersma // European heart journal. – 2000. – T. 21, № 5. – P. 371–381.

144. Gintoni, I The impact of ACE and ACE2 gene polymorphisms in pulmonary diseases including COVID-19 / I. Gintoni, M. Adamopoulou, C. Yapijakis // InVivo. – 2022. – T. 36 (1). – P. 13–29.

145. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19 / M. R. Dweck, A. Bularga, R. T. Hahn [et al.] // European Heart Journal-Cardiovascular Imaging. – 2020. – T. 21, № 9. – P. 949–958.

146. GWAS and meta-analysis identifies 49 genetic variants underlying critical COVID-19 / E. Pairo-Castineira, K. Rawlik, A. D. Bretherick [et al.] // Nature. – 2023. – T. 617, № 7962. – P. 764–768.

147. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications / J. R. Rey, J. Caro-Codón, S. O. Rosillo [et al.] // European journal of heart failure. – 2020. – T. 22, № 12. – P. 2205–2215.

148. Henry, B. M. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection / B. M. Henry, G. Lippi // International urology and nephrology. – 2020. – T. 52. – P. 1193–1194.

149. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa / H. Xu, L. Zhong, J. Deng [et al.] // International journal of oral science. – 2020. – T. 12, № 1. – P. 8.

150. History of coronary heart disease increased the mortality rate of patients with COVID-19: a nested case-control study / T. Gu, Q. Chu, Z. Yu [et al.] // BMJ open. – 2020. – T. 10, № 9. – P. 038976.

151. Hospital outcome of moderate to severe pericardial effusion complicating

ST-elevation acute myocardial infarction / J. Figueras, J. A. Barrabés, V. Serra [et al.] // Circulation. – 2010. – T. 122, № 19. – P. 1902–1909.

152. How often and to what extent do admitted COVID-19 patients have signs of cardiac injury? / M. A. W. Habets, H. N. Sturkenboom, R. A. Tio [et al.] // Netherlands Heart Journal. – 2021. – T. 29. – P. 5–12.

153. Hui, D. S. C. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features / D. S. C. Hui, A. Zumla // Infectious Disease Clinics. – 2019. – T. 33, № 4. – P. 869–889.

154. Humoral autoimmunity against endothelium: theory or reality? / P. Meroni, N. Ronda, E. Raschi, M. O. Borghi // TRENDS in Immunology. – 2005. – T. 26, № 5. – P. 275–281.

155. Hydroxychloroquine reduces soluble Flt-1 secretion from human cytotrophoblast, but does not mitigate markers of endothelial dysfunction in vitro / E. Kadife, N. Hannan, A. Harper [et al.] // PLoS One. – 2022. – T. 17, № 11. – P. 0271560.

156. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis / X.-W. Pan, D. Xu, H. Zhang [et al.] // Intensive Care Medicine. – 2020. – T. 46, № 6. – P. 1114–1116.

157. Identification of TMPRSS2 as a susceptibility gene for severe 2009 pandemic A (H1N1) influenza and A (H7N9) influenza / Z. Cheng, J. Zhou, K. K. To [et al.] // The Journal of infectious diseases. – 2015. – T. 212, № 8. – P. 1214–1221.

158. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection / F. Perrotta, M. G. Matera, M. Cazzola, A. Bianco // Nature immunology. – 2022. – T. 23, № 2. – P. 210–216.

159. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19- systematic review, meta-analysis, and meta-regression / R. Pranata, I. Huang, M. A. Lim [et al.] // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2020. – T. 29, № 8. – P. 104949.

160. Impact of chronic kidney disease on the associations of cardiovascular

biomarkers with adverse outcomes in patients with suspected or known coronary artery disease: the EXCEED-J study / H. Wada, T. Shinozaki, M. Suzuki [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2022. – T. 11, № 3. – P.023464.

161. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference / D. M. Needham, J. Davidson, H. Cohen [et al] // Critical care medicine. – 2012. – T. 40, № 2. – P. 502–509.

162. In vivo analysis of the apoptosis-inducing effect of anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis by the chorionallantoic membrane assay / M. Worda, R. Sgonc, H. Dietrich [et al.] // Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. – 2003. – T. 48, № 9. – P. 2605–2614.

163. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels / P. Demelo-Rodríguez, E. Cervilla-Muñoz, L. Ordieres-Ortega [et al.] // Thrombosis research. – 2020. – T. 192. – P. 23–26.

164. Increased Inpatient Mortality for Cardiovascular Patients during the first COVID-19 Epidemic in New York / S. E. Mountantonakis, P. Makker, M. Saleh [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2020. – T. 10, № 16. – P. 020255.

165. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 / Y. Cheng, R. Luo, K. Wang [et al.] // Kidney international. – 2020. – T. 97, № 5. – P. 829–838.

166. Kupferschmidt, K. Race to find COVID-19 treatments accelerates / K. Kupferschmidt, J. Cohen // Science. – 2020. – T. 367, № 6485. – P. 1412–1413.

167. Late complications of COVID-19; a systematic review of current evidence / S.SeyedAlinaghi, A. M. Afsahi, M. MohsseniPour [et al.] // Archives of academic emergency medicine. – 2021. – T. 9, № 1. – P. 14.

168. Late complications of covid-19; an umbrella review on current systematic reviews / S. SeyedAlinaghi, A. Bagheri, A. Razi [et al.] // Archives of academic emergency medicine. – 2023. – T. 11, № 1. – P. 28.

169. Late post-COVID syndrome: clinical complications beyond 12 weeks / S. S. Nurusheva, S. T. Abisheva, A. B. Abisheva [et al.] // Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan. – 2024. – T. 21, № 1. – P. 9–13.

170. Left and right ventricular dysfunction in patients with COVID-19-associated myocardial injury / S. Bieber, A. Kraechan, J. C. Hellmuth [et al.] // Infection. – 2021. – T. 49. – P. 491–500.
171. Lifelines Corona Research Initiative. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study / A. V. Ballering, S. K. R. van Zon, T. C. Olde Hartman, J. G. M. Rosmalen // Lancet. – 2022. – Vol. 400 (10350). – P. 452–461.
172. Lindpaintner, K. Angiotensin-Converting-Enzyme Genotype And Ischemic-Heart-Disease-Reply / K. Lindpaintner, C. H. Hennekens // New England Journal Of Medicine. – 1995. – T. 333, № 7. – P. 459–460.
173. Lippi, G. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis / G. Lippi, M. Plebani, B. M. Henry // Clinica chimica acta. – 2020. – T. 506. – P. 145–148.
174. 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 and Pericardial Diseases / M. Gyöngyösi, P. Alcaide, F. W. Asselbergs [et al.] // Cardiovascular research. – 2023. – T. 119, № 2. – P. 336–356.
175. Long COVID in low-income and middle-income countries: the hidden public health crisis / W. Jassat, L. F. Reyes, D. Munblit [et al.] // The Lancet. – 2023. – T. 402, № 10408. – P. 1115–1117.
176. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations / H. E. Davis, L. McCorkell, J. M. Vogel, E. J. Topol // Nature Reviews Microbiology. – 2023. – T. 21, № 3. – P. 133–146.
177. Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation / S. Turner, M. Asad Khan, D. Putrino [et al.] // Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2023. – T. 34, № 6. – P. 321–344.
178. «LONG COVID»: an insight / M. S. Ahmad, R. A. Shaik, R. K. Ahmad [et al.] // European Review for Medical & Pharmacological Sciences. – 2021. – T. 25, № 17. – P. 5561–5577

179. Long-COVID and post-COVID health complications: an up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms / B. Silva Andrade, S. Siqueira, W. R. de Assis Soares [et al.] // *Viruses*. – 2021. – T. 13, № 4. – P. 700.
180. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement / S. R. Raj, A. C. Arnold, A. Barboi [et al.] // *Clinical Autonomic Research*. – 2021. – T. 31, № 3. – P. 365–368.
181. 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, J. C. Wei // *E Clinical Medicine*. – 2022. – T. 53. – P. 101619.
182. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 / Y. Xie, E. Xu, B. Bowe, Z. Al-Aly // *Nature medicine*. – 2022. – T. 28, № 3. – P. 583–590.
183. Long-term complications of COVID-19 / A. D. Desai, M. Lavelle, B. C. Boursiquot, E. Y. Wan // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. – 2022. – T. 322, № 1. – P. 1–11.
184. Long-term effects of coronavirus disease 2019 on the cardiovascular system, CV COVID registry: A structured summary of a study protocol / V. Arévalos, L. Ortega-Paz, D. Fernandez-Rodríguez [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – T. 16, № 7. – P. 0255263.
185. Long-term effects of coronavirus disease 2019 on the cardiovascular system: the CV COVID-19 registry / V. Arevalos, L. G. Ortega-Paz, D. Fernández-Rodríguez, V. A. Jiménez. – DOI:10.1093/eurheartj/ehac544.2859. – Text : electronic // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43 (Supplement_2). – URL: <https://www.researchgate.net/publication/364540346> (date of access : 27.08.2024).
186. Management of cardiovascular disease patients with confirmed or suspected COVID-19 in limited resource settings / D. Prabhakaran, P. Perel, A. Roy [et al.] // *Global heart*. – 2020. – T. 15, № 1. – P. 44.
187. Management of post-acute covid-19 in primary care / T. Greenhalgh, M. Knight, C. A'Court [et al.] // *BMJ*. – 2020. – T. 370. – P. 3026.

188. Management strategies and outcomes of acute coronary syndrome (ACS) during Covid-19 pandemic / M. Zuo, S. Xiang, S. Bhattacharyya [et al.] // BMC Cardiovascular Disorders. – 2022. – T. 22, № 1. – P. 242.
189. McBane, R. D. Arterial thrombosis and coronavirus disease 2019/ R. D. McBane // Mayo Clinic Proceedings. – 2021. – T. 96, № 2. – P. 274–276.
190. Meta-analysis of atrial fibrillation in patients with COVID-19 / H. Yang, X. Liang, J. Xu [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2021. – T. 144. – P. 152–156.
191. Mizuiri, S. ACE and ACE2 in kidney disease / S. Mizuiri, Y. Ohashi // World journal of nephrology. – 2015. – T. 4, № 1. – P. 74.
192. Mollema, S. A. Prognostic value of echocardiography after acute myocardial infarction / S. A. Mollema, G. Nucifora, J. J. Bax // Heart. – 2009. – T. 95, № 21. – P. 1732–1745.
193. Mollica, V. The pivotal role of TMPRSS2 in coronavirus disease 2019 and prostate cancer / V. Mollica, A. Rizzo, F. Massari // Future Oncology. – 2020. – T. 16, № 27. – P. 2029–2033.
194. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae / Y. Su, D. Yuan, D. G. Chen [et al.] // Cell. – 2022. – T. 185, № 5. – P. 881–895.
195. Nabavi, N. Long covid: How to define it and how to manage it / N. Nabavi // BMJ. – 2020. – № 370. – P. 3489.
196. Natural anti-endothelial cell antibodies / A. Servettaz, P. Guilpain, N. Tamas [et al.] // Autoimmunity reviews. – 2008. – T. 7, № 6. – P. 426–430.
197. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) / V. O. Puntmann, M. L. Carerj, I. Wieters [et al.] // JAMA cardiology. – 2020. – T. 5, № 11. – P. 1265–1273.
198. Parums, D. V. Editorial: Long COVID, or Post-COVID Syndrome, and the Global Impact on Health Care / D. V. Parums // Med Sci Monit. – 2021. – № 27. – P. 933446.
199. Patient response, treatments, and mortality for acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic / J. Wu, M. Mamas, M. Rashid [et al.] // European Heart Journal-Quality of Care and Clinical Outcomes. – 2021. – T. 7, № 3. – P. 238–246.

200. Persistent symptoms in adult patients 1 year after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a prospective cohort study / J. Seeßle, T. Waterboer, T. Hippchen [et al.] //Clinical infectious diseases. – 2022. – T. 74, № 7. – P. 1191–1198.
201. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi [et al.] // Jama. – 2020. – T. 324, № 6. – P. 603–605.
202. Pharmacologic modulation of ACE2 expression / M. J. Soler, C. Barrios, R. Oliva, D. Batlle //Current hypertension reports. – 2008. – T. 10. – P. 410–414.
203. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene affects the outcome of acute respiratory distress syndrome / J. S. Jerng, C. J. Yu, H. C. Wang [et al.] // Critical care medicine. – 2006. – T. 34, № 4. – P. 1001–1006.
204. Polymorphism of tmprss2 (rs12329760) but not ace2 (rs4240157), tmprss11a (rs353163) and cd147 (rs8259) is associated with the severity of COVID-19 in the Ukrainian population / I. Kaidashev, O. Izmailova, O. Shlykova [et al.] // Acta Bio Medica: Atenei Parmensis. – 2023. – T. 94, № 1. – P. 2023030.
205. Polymorphisms in ACE, ACE2, AGTR1 genes and severity of COVID-19 disease / M. Sabater Molina, E. Nicolás Rocamora, A. I. Bendicho [et al.] //PloS one. – 2022. – T. 17, № 2. – P. 0263140.
206. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers / European Society of Cardiology. – 2020. – URL: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang) (2020) (date of access : 12.12.2024). – Text : electronic.
207. Post-acute COVID-19 syndrome / A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta [et al.] // Nature medicine. – 2021. – T. 27, № 4. – P. 601–615.
208. Post-COVID-19 complications: Multisystemic approach / T. K. Suvvari, L. V. Simhachalam Kutikuppala, C. Tsagkaris, A. C. Corriero // Journal of medical virology. – 2021. – T. 93, № 12. – P. 6451.
209. Post-COVID-19 syndrome: involvement and interactions between respiratory, cardiovascular and nervous systems / V. Visco, C. Vitale, A. Rispoli [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2022. – T. 11, № 3. – P. 524.

210. PREDICT: a simple risk score for clinical severity and long-term prognosis after hospitalization for acute myocardial infarction or unstable angina: the Minnesota heart survey / D. R. Jacobs Jr., C. Kroenke, R. Crow [et al.] // Circulation. – 1999. – T. 100, № 6. – P. 599–607.

211. Prediction of preeclampsia-related adverse outcomes with the sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1)/PlGF (placental growth factor)-ratio in the clinical routine: a real-world study / L. A. Dröge, F. H. Perschel, N. Stütz [et al.] // Hypertension. – 2021. – T. 77, № 2. – P. 461–471.

212. Prognostic utility of quantitative offline 2D-echocardiography in hospitalized patients with COVID-19 disease / F. Bursi, G. Santangelo, D. Sansalone [et al.] // Echocardiography. – 2020. – T. 37, № 12. – P. 2029–2039.

213. Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST-elevation acute coronary syndromes / L. C. L. Correia, B. B. Andrade, V. M. Borges [et al.] // Clinica Chimica Acta. – 2010. – T. 411, № 7-8. – P. 540–545.

214. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with COVID-19 / Y. Li, H. Li, S. Zhu [et al.] // Cardiovascular Imaging. – 2020. – T. 13, № 11. – P. 2287–2299.

215. Prolonged and late-onset symptoms of coronavirus disease 2019 / Y. Miyazato, S. Morioka, S. Tsuzuki [et al.] // Open forum infectious diseases. – 2020. – T. 7, № 11. – P. 507.

216. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series / S. F. Lax, K. Skok, P. Zechner [et al.] // Annals of internal medicine. – 2020. – T. 173, № 5. – P. 350–361.

217. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – T. 383, № 2. – P. 120–128.

218. Recognizing COVID-19 – related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management / B. Siripanthong, S. Nazarian, D. Muser [et al.] // Heart rhythm. – 2020. – T. 17, № 9. –

P. 1463–1471.

219. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19 / G. Mancia, F. Rea, M. Ludergnani [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – T. 382, № 25. – P. 2431–2440.
220. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19 / M. Vaduganathan, O. Vardeny, T. Michel [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – T. 382, № 17. – P. 1653–1659.
221. Return to work after critical illness: a systematic review and meta-analysis / B. B. Kamdar, R. Suri, M. R. Suchyta [et al.] // Thorax. – 2020. – T. 75, № 1. – P. 17–27.
222. Risk factors for myocardial injury and death in patients with COVID-19: insights from a cohort study with chest computed tomography / G. Ferrante, F. Fazzari, O. Cozzi [et al.] // Cardiovascular research. – 2020. – T. 116, № 14. – P. 2239–2246.
223. Risk of incident new-onset arterial hypertension after COVID-19 recovery: a systematic review and meta-analysis / M. Zuin, G. Rigatelli, C. Bilato [et al.] // High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. – 2023. – T. 30, № 3. – P. 227–233.
224. Rossi, G. P. Potential harmful effects of discontinuing ACE-inhibitors and ARBs in COVID-19 patients / G. P. Rossi, V. Sanga, M. Barton // Elife. – 2020. – T. 9. – P. 57278.
225. rs12329760 polymorphism in transmembrane serine protease 2 gene and risk of coronavirus disease 2019 mortality / S. S. Beheshti Shirazi, F. Sakhaei, F. Sotoodehnejadnematalahi [et al.] // BioMed Research International. – 2022. – T. 2022, № 1. – C. 7841969.
226. Sakabe, M. Sick sinus syndrome induced by interferon and ribavirin therapy in a patient with chronic hepatitis / M. C. Sakabe, R. Yoshioka, A. Fujiki // Journal of cardiology cases. – 2013. – T. 8, № 6. – P. 173–175.
227. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // Cell. – 2020. – T. 181, № 2. – P. 271–280.

228. SARS-CoV-2 infection and cardiovascular disease: COVID-19 heart / B. P. Dhakal, N. K. Sweitzer, J. H. Indik [et al] // Heart, lung and Circulation. – 2020. – T. 29, № 7. – P. 973–987.
229. SARS-CoV-2 infection in patients with a normal or abnormal liver / G. Cabibbo, G. E. M. Rizzo, C. Stornello, A. Craxì // Journal of viral hepatitis. – 2021. – T. 28, № 1. – P. 4–11.
230. SARS-CoV-2 infections and COVID-19 mortalities strongly correlate with ACE1 I/D genotype / N. Yamamoto, Y. Ariumi, N. Nishida [et al.] // Gene. – 2020. – T. 758. – P. 144944.
231. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues / C. G. K. Ziegler, S. J. Allon, S. K. Nyquist [et al.] // Cell. – 2020. – T. 181, № 5. – P. 1016–1035.
232. Selvarajan, S. Soluble FMS-like tyrosine kinase-1: An overview / S. Selvarajan, J. Ramalingam, V. Venugopal // International Journal of Medical Biochemistry. – 2023. – T. 6, № 2. – P. 117–123.
233. Serum biomarkers hs-TNI and sST-2 predict long-term risk for cardiovascular events in discharged hospitalized COVID-19 survivors / N. Zagidullin, L. Fiedler, D. Gareeva [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2023. – T. 81, . 8_Supplement. – P. 2118–2118.
234. Severe respiratory SARS-CoV2 infection: Does ACE2 receptor matter? / F. Perrotta, M. G. Matera, M. Cazzola, A. Bianco // Respiratory medicine. – 2020. – T. 168. – P. 105996.
235. Sex differences in long-term cardiovascular outcomes and mortality after COVID-19 hospitalization during alpha, delta and omicron waves / K. Kopp, L. J. Motloch, M. Lichtenauer [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – T. 13, № 22. – C. 6636.
236. SFLT-1 levels in COVID-19 patients: Association with outcome and thrombosis / A. Negro, A. Fama, D. Penna [et al.] // Am J Hematol. – 2021. – T. 96, № 2. – P. 41–43.

237. Shao, H. H. Pathogenic mechanisms of cardiovascular damage in COVID-19 / H. H. Shao, R. X. Yin // Mol Med. – 2024. – T. 9, № 1. – P. 92.
238. Short-and long-term prognostic value of the timi risk score after primary percutaneous coronary intervention for st-segment elevation myocardial infarction / P. Damman, P. Woudstra, W. J. Kuijt [et al.] // Journal of interventional cardiology. – 2013. – T. 26, № 1. – C. 8–13.
239. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses / F. Qi, S. Qian, S. Zhang, Z. Zhang // Biochemical and biophysical research communications. – 2020. – T. 526, № 1. – P. 135–140.
240. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou, K. Chen, J. Zou [et al.] // Frontiers of medicine. – 2020. – T. 14. – P. 185–192.
241. SNPs of ACE1 (rs4343) and ACE2 (rs2285666) genes are linked to SARS-CoV-2 infection but not with the severity of disease / N. Alimoradi, M. Sharqi, D. Firouzabadi [et al.] // Virology Journal. – 2022. – T. 19, № 1. – P. 48.
242. Soluble fms-like tyrosine kinase-1: A potential early predictor of respiratory failure in COVID-19 patients / J. L. Eguiburu-Jaime, A. Delmiro, A. Laluez [et al.] // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). – 2021. – T. 59, № 7. – P. 289–292.
243. Spudich, S. Nervous system consequences of COVID-19 / S. Spudich, A. Nath // Science. – 2022. – T. 375, № 6578. – P. 267–269.
244. Starfield, B. Contribution of primary care to health systems and health / B. Starfield, L. Shi, J. Macinko // The milbank quarterly. – 2005. – T. 83, № 3. – P. 457–502.
245. Strope, J. D. TMPRSS2: Potential biomarker for COVID-19 outcomes / J. D. Strope, C. H. C. Pharm, W. D. Figg // Journal of clinical pharmacology. – 2020. – T. 60, № 7. – P. 801.
246. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2 / J. Shang, G. Ye, K. Shi [et al.] // Nature. – 2020. – T. 581, № 7807. – P. 221–224.
247. ST-segment elevation in patients with Covid-19 – A case series /

S. Bangalore, A. Sharma, A. Slotwiner [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – T. 382, № 25. – P. 2478–2480.

248. Takotsubo syndrome: pathophysiology, emerging concepts, and clinical implications / T. Singh, H. Khan, D. T. Gamble [et al.] // Circulation. – 2022. – T. 145, № 13. – P. 1002–1019.

249. Terlizzi, K Monitoring new symptoms after COVID-19 infection among primary care patients in New York City / K. Terlizzi, E. Kutscher, Y. Yoncheva // J Am Board Fam Med. – 2021. – T. 34, № 5. – P. 1014–1016.

250. The ACE 2 G8790A polymorphism: involvement in type 2 diabetes mellitus combined with cerebral stroke / Y.-H. Wu, J.-Y. Li, C. Wang [et al.] // Journal of clinical laboratory analysis. – 2017. – T. 31, № 2. – P. 22033.

251. The ACE gene I/D polymorphism is not associated with the blood pressure and cardiovascular benefits of ACE inhibition / S. B. Harrap, C. Tzourio, F. Cambien [et al.] // Hypertension. – 2003. – T. 42, № 3. – P. 297–303.

252. The ACE I/D polymorphism in US adults: limited evidence of association with hypertension-related traits and sex-specific effects by race/ethnicity / R. M. Ned, A. Yesupriya, G. Imperatore [et. al.] // American journal of hypertension. – 2012. – T. 25, № 2. – P. 209–215.

253. The association of ACE gene polymorphism with diabetic kidney disease and renoprotective efficacy of valsartan / Y. Wang, W. Peng, X. Zhang [et al.] // Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2016. – T. 17, № 3. – P. 1470320316666749.

254. The effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on death and severity of disease in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis / S. Ghosal, J. J. Mukherjee, B. Sinha, K. K. Gangopadhyay. – DOI:10.1101/2020.04.23.20076661. – Text : electronic // medRxiv. – 2020. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/340985833> (date of access: 24.05.2024).

255. The immunology of long COVID / D. M. Altmann, E. M. Whettlock, S. Liu [et al.] //Nature Reviews Immunology. – 2023. – T. 23, № 10. – P. 618–634.

256. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, N. Krueger [et al.]. – DOI: 10.1101/2020.01.31.929042. – Text : electronic // BioRxiv. – 2020. – URL: <https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/01/31/2020.01.31.929042.full.pdf> (date of access: 25.06.2024).

257. The proximal origin of SARS-CoV-2 / K. G. Andersen, A. Rambaut, W. I. Lipkin [et al.] // Nat Med. – 2020. – № 26. – P. 450–452.

258. The pursuit of COVID-19 biomarkers: putting the spotlight on ACE2 and TMPRSS2 regulatory sequences / A. Barash, Y. Machluf, I. Ariel, Y. Dekel // Frontiers in medicine. – 2020. – Vol. 7. – P. 582793.

259. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system / P. P. Liu, A. Blet, D. Smyth, H. Li // Circulation. – 2020. – T. 142, № 1. – P. 68–78.

260. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection / S. Pons, S. Fodil, E. Azoulay, L. Zafrani // Critical care. – 2020. – T. 16, № 24. – P. 1–8.

261. TMPRSS2 gene polymorphism common in East Asians confers decreased COVID-19 susceptibility / T. Sekiya, Y. Ogura, H. Kai [et al.] // Frontiers in Microbiology. – 2022. – T. 13. – P. 943877.

262. Typical takotsubo syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection / P. Meyer, S. Degrauwe, C. V. Delden [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – T. 41, № 19. – P. 1860–1860.

263. Walking beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) model in the death risk stratification during hospitalization in patients with acute coronary syndrome: what do the AR-G (ACTION [Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network] registry and GWTG [Get With the Guidelines] database), NCDR (National Cardiovascular Data Registry), and EuroHeart risk scores provide? / S. Raposeiras-Roubín, E. Abu-Assi, P. Cabanas-Grandío [et al.] // JACC: Cardiovascular Interventions. – 2012. – T. 5, № 11. – P. 1117–1125.

264. Worldwide ACE (I/D) polymorphism may affect COVID-19 recovery rate: an ecological meta-regression / N. Hatami, S. Ahi, A. Sadeghinikoo // Endocrine. – 2020. – T. 68, № 3. – P. 479–484.
265. Will GWAS eventually allow the identification of genomic biomarkers for COVID-19 severity and mortality? / V. L. Colona, M. Biancolella, A. Novelli, G. Novelli // The Journal of clinical investigation. – 2021. – T. 131, № 23. – P. e155011.
266. World Health Organization Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report-97 / World Health Organization : [website]. – URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200426-sitrep-97-covid-19.pdf> (date of access: 26.07.2024). – Text : electronic.
267. Worldwide ACE (I/D) polymorphism may affect COVID-19 recovery rate: an ecological meta-regression / N. Hatami, S. Ahi, A. Sadeghinikoo [et al.] // Endocrine. – 2020. – T. 68. – P. 479–484.
268. Xie, Y. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study / Y. Xie, Z. Al-Aly // The lancet Diabetes & endocrinology. – 2022. – T. 10, № 5. – P. 311–321.
269. Zawilska, J. B. Psychiatric and neurological complications of long COVID / J. B. Zawilska, K. Kuczyńska // Journal of Psychiatric Research. – 2022. – T. 156. – P. 349–360.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования. C. 73
2. Рисунок 2 – Структура острого коронарного синдрома пациентов основной группы и группы сравнения. C. 93
3. Рисунок 3 – ЧТКА со стентированием у пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения в возрастном аспекте. C. 108
4. Рисунок 4 – Локализация поражения инфаркт-связанной артерии у пациентов с ОКС и ПКС. C. 110
5. Рисунок 5 – Локализация поражения инфаркт-связанной артерии у пациентов с ОКС без НКИ. C. 110
6. Рисунок 6 – Виды реперфузионного синдрома у пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения. C. 112
7. Рисунок 7 – Сравнение уровня растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и антиэндотелиальных антител у пациентов основной группы и группы сравнения при поступлении и через 6 месяцев. C. 121
8. Рисунок 8 – Пороговые значения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1. C. 125
9. Рисунок 9 – уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и антиэндотелиальных антител у пациентов основной группы и группы сравнения. C. 126
10. Рисунок 10 – Частоты аллелей у генотипа rs2285666 гена ACE2 и их ассоциации с ОКС и ПКС. C. 129
11. Рисунок 11 – Частоты аллелей мужчин и женщин у генотипа rs2285666 гена ACE2 и их ассоциации с ОКС и ПКС. C. 131
12. Рисунок 12 – Частоты аллелей у генотипа rs12329760 гена TMPRSS2 в группе ОКС и ПКС и группы сравнения. C. 132
13. Рисунок 13 – Частоты генотипов rs12329760 гена TMPRSS2 с ОКС у мужчин и женщин в сочетании с ПКС и группы сравнения. C. 134

14. Рисунок 14 – частоты аллелей у генотипа rs1799752 гена ACE в группе ОКС и ПКС и группы сравнения.	C. 135
15. Рисунок 15 – Частоты аллелей у генотипа rs1799752 гена ACE в группе мужчин и женщин ОКС и ПКС и группы сравнения.	C. 137
16. Рисунок 16 – График ROC-кривой прогнозирования развития неблагоприятного ОКС у пациентов, в зависимости от наличия перенесенной новой коронавирусной инфекции.	C. 142
17. Рисунок 17 – Распределение кластеров в системе координат.	C. 151
18. Рисунок 18 – Распределение кластеров в системе координат.	C. 153
19. Таблица 1 – Критерии включения в исследование и критерии исключения.	C. 68
20. Таблица 2 – Методы исследования молекулярно-генетических маркеров для характеристики эндотипов.	C. 77
21. Таблица 3 – Клиническая характеристика острого коронарного синдрома при поступлении.	C. 87
22. Таблица 4 – Варианты штаммов перенесенной НКИ у пациентов с ОКС.	C. 89
23. Таблица 5 – Тяжесть течения НКИ в анамнезе у пациентов с ОКС	C. 89
24. Таблица 6 – Оценка психоэмоционального статуса пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения.	C. 90
25. Таблица 7 – Клинико-функциональная характеристика пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения.	C. 91
26. Таблица 8 – Болевой синдром у пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения при поступлении в стационар.	C. 91
27. Таблица 9 – Изменение диагнозов в ходе дообследования.	C. 93
28. Таблица 10 – локализация инфаркта миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом с ПКС и группы сравнения.	C. 94
29. Таблица 11 – Риск развития кровотечений по шкале CRUSADE у пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения.	C. 95
30. Таблица 12 – Распределение больных по степеням риска согласно	

шкале риска, GRACE ОКС и ПКС и группы сравнения (при поступлении)	C. 96
31. Таблица 13 – Терапия, получаемая пациентами с острым коронарным синдромом и ПКС и группы сравнения на догоспитальном этапе.	C. 97
32. Таблица 14 – Подгруппы технологий лечения пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения.	C. 98
33. Таблица 15 – Поражение коронарных артерий в исследуемой группе и группе сравнения.	C. 99
34. Таблица 16 – Терапия, получаемая больными с острым коронарным синдромом и ПКС на госпитальном этапе и группы сравнения.	C. 100
35. Таблица 17 – Конечные точки госпитального периода у пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения.	C. 102
36. Таблица 18 – Данные электрокардиографии у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом и группы сравнения (в первые сутки)	C. 103
37. Таблица 19 – Изменения параметров электрокардиографии у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с постковидным синдромом и группы сравнения (в первые сутки).	C. 104
38. Таблица 20 – Данные эхокардиографии у пациентов с острым коронарным и постковидным синдромами и группы сравнения.	C. 105
39. Таблица 21 – Эхокардиографические кардиальные осложнения у пациентов с острым коронарным и постковидным синдромами и группы сравнения.	C. 106
40. Таблица 22 – ЧТКА со стентированием у пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения в возрастном аспекте.	C. 10
41. Таблица 23 – Локализация поражения инфаркт-связанной артерии у пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения.	C. 109
42. Таблица 24 – Виды реперфузионного синдрома у пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения.	C. 111

43. Таблица 25 – Варианты случаев неблагоприятного исхода в постгоспитальный период наблюдения в группе ОКС в сочетании с ПКС и группы сравнения.	C. 115
44. Таблица 26 – Клиническая характеристика пациентов постгоспитального периода группы ОКС и ПКС.	C. 116
45. Таблица 27 – Эхокардиографические кардиальные изменения через 6 месяцев у пациентов с ОКС и ПКС и группы сравнения.	C. 117
46. Таблица 28 – Тест 6-минутной ходьбы перед выпиской из стационара у пациентов ОКС и НКИ.	C. 119
47. Таблица 29 – Уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и антиэндотелиальных антител у пациентов основной группы и группы сравнения через 6 месяцев.	C. 120
48. Таблица 30 – уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и антиэндотелиальных антител у пациентов основной группы и группы сравнения.	C. 126
49. Таблица 31 – Частоты генотипов rs2285666 гена ACE2 с ОКС у пациентов с ПКС и группы сравнения.	C. 129
50. Таблица 32 – Частоты генотипов rs2285666 гена ACE2 с ОКС у мужчин и женщин в сочетании с ПКС и группы сравнения.	C. 130
51. Таблица 33 – Частоты генотипов rs12329760 гена TMPRSS2 с острым коронарным синдромом у пациентов в сочетании с постковидным синдромом и группы сравнения.	C. 132
52. Таблица 34 – Частоты генотипов rs12329760 гена TMPRSS2 с ОКС у мужчин и женщин в сочетании с ПКС и группы сравнения.	C. 133
53. Таблица 35 – Частоты rs1799752 гена ACE с острым коронарным синдромом у пациентов в сочетании с ПКС и группы сравнения.	C. 135
54. Таблица 36 – частоты генотипов rs1799752 гена ACE с острым коронарным синдромом у мужчин и женщин в сочетании с ПКС и группы сравнения.	C. 136
55. Таблица 37 – Основные результаты анализа бинарной	

логистической регрессии прогноза развития неблагоприятного ОКС.	C. 140
56. Таблица 38 – Ассоциации риска развития неблагоприятного ОКС. .	C. 144
57. Таблица 39 – Ассоциации риска развития конечной точки.	C. 146
58. Таблица 40 – Кластеризация по неблагоприятному развитию ОКС. .	C. 148
59. Таблица 41 – Кластеризация по конечной точке.	C. 149
60. Таблица 42 – Анализ дисперсии по результатам кластеризации. . . .	C. 150
61. Таблица 43 – Анализ дисперсии по результатам кластеризации, включая генетический аспект.	C. 152

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Карта обследования больных

ОБЩИЕ ДАННЫЕ

№	Характеристика	Комментарии
1	Номер истории болезни, порядковый номер пациента	Порядковый номер, соответствующий последовательности включения в исследование
2	Место работы	
3	ФИО больного	
4	Пол	1 – мужской; 2 – женский
5	Возраст	Текущий возраст больного(ой), годы
6	Контактный телефон	
7	Дата поступления	дд.мм.гг поступления в стационар

ПОСТУПЛЕНИЕ/ВЫПИСКА

1	Сроки поступления	Дата поступления в стационар с подозрением на вирусную пневмонию (вызванную COVID-19)
2	Сроки забоелевания НКИ (месяц, год)	
3	Вид НКИ	1. амбулаторное лечение 2. госпитализация в стационар по поводу COVID-19
4	Продолжительность клиники (температура)	Время от начала клинического события (0...24 ч – 48ч), приведшего к госпитализации по поводу COVID-19
5	Диагноз при поступлении	1. ОКСпСТ 2. ОКСбпСТ 3. НС

6	Класс острой СН по Killip при поступлении	1. Killip I класса (признаков СН нет). 2. Killip II класса (сердечная астма). 3. Killip III класса (отек легких). 4. Killip IV класса (кардиогенный шок)
7	Дыхательная недостаточность при поступлении	1. Нет ДН 2. ДН 1 ст 3. ДН 2ст 4. ДН 3 ст
8	Жизнеугрожающие нарушения ритма при поступлении/при выписки	1/0 – да/нет
9	Нарушения проводимости, требующие коррекции\при выписки	1/0 – да/нет
10	Технология лечения	1. ИЛ6, моноклональные антитела 2. консервативная терапия 3. оперативное лечение
11	Диагноз при выписке	1. Внебольничная пневмония 2. Q тип инфаркта миокарда. 3. Не-Q тип инфаркта миокарда. 4. Нестабильная стенокардия. 5. «Другой» сердечный диагноз. 6. «Другой» несердечный диагноз
12	Всего койко-дней	Количество полных дней, проведенных в стационаре

ПРИЗНАКИ, ПРЕДШЕСТВОВАШИЕ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ на настоящий момент
--

1	Стенокардия покоя	Типичный ангинозный приступ длительностью > 20 мин, возникающий в покое
2	Стенокардия напряжения	Типичный ангинозный приступ на фоне эмоционального, физического и др. напряжения

3	Вторичная стенокардия	Возникновение приступа СК на фоне лихорадки, анемии, операции, травмы, тиреотоксикоза; 1/0 – да/нет
4	Впервые возникшая стенокардия	Приступы СК с длительностью анамнеза < 2мес; 1/0 – да/нет
5	Прогрессирующая стенокардия	Увеличение класса стабильной СК с I до III; 1/0 – да/нет
6	Клиника ОРВИ (повышение температуры до субфебрильных цифр, слабость, кашель)	Да\нет

АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

1	Артериальная гипертония	1/0 – да/нет
2	Анамнез АГ	Длительность анамнеза АГ, годы
3	Стенокардия	1/0 – да/нет
4	Анамнез СК	Длительность анамнеза СК, годы
5	Инфаркт миокарда в анамнезе	0 – нет 1...n (<i>указать количество</i>)
6	Последний ИМ	Кол-во лет с момента последнего ИМ в анамнезе
7	Нестабильная стенокардия в анамнезе	0 – нет 1...n (<i>указать количество</i>)
8	Последний эпизод НС	Кол-во лет с момента последнего эпизода НС в анамнезе
9	Инсульт/транзиторные ишемические атаки (ТИА)	0 – нет 1...n (<i>указать количество</i>)
10	Последний инсульт/ТИА	Кол-во лет с момента последнего инсульта/ТИА в анамнезе
11	Стентирование, ангиопластика и др.	Эпизоды инвазивного восстановления коронарного кровотока, 1/0 – да/нет
12	Нарушение ритма	Любые нарушения сердечного ритма в анамнезе; 1/0 – да/нет

13	Анамнез аритмии	Длительность анамнеза нарушений сердечного ритма, годы
14	Хроническая СН	Признаки хронической СН в анамнезе; 1/0 – да/нет
15	Анамнез ХСН	Длительность анамнеза хронической СН, годы
16	Сахарный диабет	0. отсутствует 1. впервые выявленный (подтвержденный в период стабилизации) 2. ранее диагностированный
17	Терапия СД	0. не проводилась 1. диета 2. антидиабетические препараты <i>per os</i>
18	Заболевания сосудов	Тромбофлебиты, перемежающая хромота, реконструктивные операции на сосудах, аневризма аорты любой локализации
19	ХОБЛ	Хронические обструктивные болезни легких (бр. астма, хр. бронхит, пневмония и др.); 1/0 – да/нет
20	Заболевания почек	0. нет 1. хронический пиело-, гломерулонефрит, МКБ и др. 2. хроническая почечная недостаточность
21	Курение	0. нет 1. не курит > 1 мес 2. курит
22	Семейный анамнез	Случаи ИМ/внезапной смерти у родственников первой степени родства (родители, братья, сестры, дети) в возрасте < 65 лет
23	Рост	в сантиметрах
24	Вес	в килограммах

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

Д	Т		Д	Т	
		Я испытываю напряжение, мне не по себе			Мне кажется, что я стал все делать очень медленно
3	все время		3		практически все время
2	часто		2		часто
1	время от времени, иногда		1		иногда
0	совсем не испытываю		0		совсем нет
		То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство			Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь
0	определенко, это так		0		совсем не испытываю
1	наверное, это так		1		иногда
2	лишь в очень малой степени это так		2		часто
3	это совсем не так		3		очень часто
		Мне страшно. Кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться			Я не слежу за своей внешностью
3	определенко это так, и страх очень сильный		3		определенко это так
2	да, это так, но страх не очень сильный		2		я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
1	иногда, но это меня не	1			может быть, я стал меньше

		беспокоит		уделять этому внимания
0		совсем не испытываю	0	я слежу за собой так же, как и раньше
		Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное		Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться
0		определенно, это так	3	определенно, это так
1		наверное, это так	2	наверное, это так
2		лишь в очень малой степени это так	1	лишь в очень малой степени это так
3		совсем не способен	0	совсем не испытываю
		Беспокойные мысли крутятся у меня в голове		Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения
3		постоянно	0	точно так, как и обычно
2		большую часть времени	1	да, но не в той степени, как раньше
1		время от времени	2	значительно меньше, чем раньше
0		только иногда	3	совсем так не считаю
		Я чувствую себя бодрым		У меня бывает внезапное чувство паники
3		совсем не чувствую	3	действительно, очень часто
2		очень редко	2	довольно часто
1		иногда	1	не так уж часто
0		практически все время	0	совсем не бывает
		Я легко могу сесть и расслабиться		Я могу получить удовольствие от хорошей

					книги, фильма, радио- или телепрограммы
0	определенno, это так	0			часто
1	наверное, это так	1			иногда
2	лишь изредка это так	2			редко
3	совсем не могу	3			очень редко

Д _____ Т _____

Для интерпретации необходимо суммировать баллы по каждой подшкале (Д и Т) в отдельности:

0–7 баллов норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии)

8–10 баллов субклинически выраженная тревога /депрессия

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

Индекс выраженности бессонницы (ISI)

Оцените ваши текущие (за прошедшие 2 недели) проблемы со сном:

Проблема	Нет	Легкая	Умеренная	Тяжела я	Очень тяжелая
1. Проблема засыпания	0	1	2	3	4
2. Проблема прерывистого сна	0	1	2	3	4
3. Проблема слишком раннего пробуждения	0	1	2	3	4

4. Оцените степень удовлетворенности своим сном:

1	2	3	4	5
Очень удовлетворен	Удовлетворен	Относительно удовлетворен	Не удовлетворен	Очень неудовлетворен

5. Насколько, как вам кажется, окружающим ЗАМЕТНЫ последствия ваших проблем со сном в течение дня?

1	2	3	4	5
Совсем незаметны	Слегка заметны	Умеренно заметны	Сильно заметны	Очень сильно заметны

6. В какой степени лично вас БЕСПОКОЯТ (заботят) проблемы со сном?

1	2	3	4	5
Совсем не беспокоят	Слегка беспокоят	Умеренно беспокоят	Сильно беспокоят	Очень сильно беспокоят

7. В какой степени, по-вашему, проблемы со сном в настоящее время МЕШАЮТ вашему повседневному функционированию (сказываются на концентрации, памяти, настроении, способности выполнять обязанности):

1	2	3	4	5
Совсем не мешают	Слегка мешают	Умеренно мешают	Сильно мешают	Очень сильно мешают

Итоговый балл: _____

Интерпретация результатов:

0–7 баллов в сумме – норма,
8–14 – легкие нарушения сна,
15–21 – умеренные нарушения сна,
22–28 – тяжелые нарушения сна.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

(справочное)

Субъективная шкала оценки астении (MFI-20)

№ п/п	Предложения	Ответы						
		1	2	3	4	5	нет, это неправда	
1	Я чувствую себя здоровым	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
2	Физически я способен на немногое	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
3	Я чувствую себя активным	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
4	Все, что я делаю, доставляет мне удовольствие	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
5	Я чувствую себя усталым	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
6	Мне кажется, я многое успеваю за день	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
7	Когда я занимаюсь чем-либо, я могу сконцентрироваться на этом	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
8	Физически я способен на многое	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
9	Я боюсь дел, которые мне необходимо сделать	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
10	Я думаю, что за день выполняю очень мало дел	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
11	Я могу хорошо концентрировать внимание	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
12	Я чувствую себя отдохнувшим	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
13	Мне требуется много усилий для концентрации внимания	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
14	Физически я чувствую себя в плохом состоянии	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
15	У меня много планов	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
16	Я быстро устаю	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
17	Я очень мало успеваю сделать	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
18	Мне кажется, что я ничего не делаю	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
19	Мои мысли легко рассеиваются	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
20	Физически я чувствую себя в прекрасном состоянии	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда

Ключ к Субъективной шкале оценки астении (MFI-20):

Общая астения (вопросы № 1, 5, 12, 16)

Пониженная активность (вопросы № 3, 6, 10, 17)

Снижение мотивации (вопросы № 4, 9, 15, 18)

Физическая астения (вопросы № 2, 8, 14, 20)

Психическая астения (вопросы № 7, 11, 13, 19)

В норме общее количество баллов не должно превышать 20–30.