

Деришева Дарья Александровна

**СТАБИЛЬНАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА В
ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ**

3.1.20. Кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Яхонтов Давыд Александрович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Ежов Марат Владиславович

(Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; отдел проблем атеросклероза; лаборатория нарушений липидного обмена; главный научный сотрудник, руководитель лаборатории)

доктор медицинских наук, профессор

Петрова Марина Михайловна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, заведующий кафедрой)

доктор медицинских наук, профессор

Репин Алексей Николаевич

(Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», отделение амбулаторной кардиологии, заведующий отделением)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Залесского, 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <https://new.ngmu.ru/dissers/get-file/5072>)

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

В. П. Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из ведущих причин заболеваемости, инвалидизации и смертности населения как в Российской Федерации, так и во всём мире (Бойцов С. А. и соавт., 2023; Барбараш О. Л. и соавт., 2024; Шарапова О. В. и соавт., 2022). По данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания ежегодно уносят более 17 миллионов жизней, значительная часть которых обусловлена хроническими формами ИБС (Martin S. S. et al., 2024). Согласно прогнозам, к 2050 году число смертей, обусловленных ИБС, может достигнуть 20 миллионов (Chong B. et al., 2024). В структуре хронических коронарных синдромов стабильная ИБС занимает ключевое положение, отражая длительное течение атеросклеротического процесса и функциональные особенности коронарного кровообращения.

Пандемия COVID-19 вызвала существенные изменения в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости. Инфекция SARS-CoV-2 оказывает многогранное воздействие на сердечно-сосудистую систему, проявляясь как в остром периоде, так и в фазе восстановления. Во время острого периода COVID-19 системное воспаление и эндотелиальная дисфункция способствуют тромбогенезу, повышая риск сосудистых катастроф у пациентов с ИБС (Buicu A. L. et al., 2021). В постковидном периоде, продолжающемся более 12 недель, сохраняются признаки хронического воспаления, нейрогуморального дисбаланса, нарушений липидного и углеводного обмена, что ассоциируется с прогрессированием атеросклероза и декомпенсации ИБС (Akbarialiabad H. et al., 2021; Chidambaram V. et al., 2024; Dai N. et al., 2025). Даже лёгкие и бессимптомные формы COVID-19 ассоциируются с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, включая манифестацию ИБС (Арутюнов Г. П. и соавт., 2022; Xie Y. et al., 2022; Hatmi Z. N. et al., 2025).

Особое значение имеет изучение метаболических нарушений и резидуального сердечно-сосудистого риска. У пациентов, перенёвших COVID-19, в течение первого года сохраняется повышенная частота дислипидемии, зависящая от тяжести инфекции (Xu E. et al., 2023; Mach F., 2025). Липопротеин(а), традиционно рассматриваемый как стабильный генетически детерминированный маркер (Warzywoda J. et al., 2024; Pawlos A., 2022), демонстрирует временное повышение в острый период инфекции с последующим снижением, что указывает на его возможную роль в воспалительном ответе (Di Maio S. et al., 2022).

Ключевым звеном патогенеза ИБС в постковидном периоде является эндотелиальная дисфункция, сопровождающаяся персистирующим воспалением, гиперпродукцией цитокинов и активацией иммунных клеток (Деева М. В. и соавт., 2024; Kusumawardhani N. Y. et al., 2023). Нарушение баланса ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при COVID-19 реализуется через взаимодействие вируса с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2). Связывание SARS-CoV-2 с АПФ2 приводит к его функциональной блокаде и снижению активности противорегуляторного звена РААС, что сопровождается относительным

избытком ангиотензина II и дефицитом ангиотензина-(1-7); указанные сдвиги инициируют каскад прооксидантных, провоспалительных и протромботических процессов, усиливающих повреждение сосудистой стенки и эндотелиальную дисфункцию (Cook J. R. et al., 2022).

Согласно исследованиям, SARS-CoV-2 способен индуцировать геномную нестабильность, нарушая механизмы репликации и репарации ДНК, что проявляется повышенной частотой вариаций генома и формированием клеточных клонов с аномальным профилем мутагенеза (Suleiman A. A. et al., 2021). Эти процессы создают предпосылки для утяжеления сосудистых и метаболических нарушений, придавая особое значение врождённой генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Существенным аспектом постковидного периода является распространённость когнитивных и тревожно-депрессивных нарушений у пациентов с ИБС (Huang L. W. et al., 2025; Aderinto N. et al., 2025). Эти факторы оказывают влияние на приверженность терапии, качество жизни и клинические исходы.

Несмотря на существенный прогресс в понимании патогенеза и терапии ИБС, на сегодняшний день отсутствует единая система персонализированной оценки риска у пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде. Неопределённость в отношении вклада воспалительных, эндотелиальных, метаболических и генетических факторов в формирование резидуального сердечно-сосудистого риска и наличие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий подчёркивает необходимость проведения комплексных исследований. Поиск и верификация предикторов позволяют обосновать разработку алгоритмов персонализированного прогнозирования, что имеет принципиальное значение для оптимизации диагностики, профилактики и тактики ведения данной категории пациентов.

Степень разработанности темы диссертации. Проблема ИБС на протяжении десятилетий является одной из центральных в кардиологии. В отечественной и зарубежной литературе подробно освещены вопросы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики стабильной ИБС, что отражено в работах ведущих исследователей (Ю. Н. Беленкова, О. Л. Барбараш, С. А. Бойцова, М. В. Ежова, Е. В. Шляхто, Е. И. Чазовой, E. Braunwald, G. Montalescot, U. Sechtem и др.), а также в материалах международных программ EUROASPIRE, CLARIFY, ISCHEMIA, COURAGE. Достаточно полно изучены клинические особенности заболевания, роль традиционных факторов риска, значение медикаментозных и интервенционных методов лечения. Вместе с тем, особенности течения стабильной ИБС у пациентов, перенёвших SARS-CoV-2 инфекцию, в современной литературе освещены ограниченно. Имеются отдельные публикации, посвящённые влиянию постковидного воспалительного синдрома, нарушениям липидного обмена, а также психоэмоциональным и когнитивным изменениям у данной категории пациентов. Недостаточно изученными остаются вопросы, касающиеся вклада молекулярно-генетических факторов, эндотелиальной дисфункции и резидуального сердечно-сосудистого риска в формирование клинического

фенотипа ИБС в постковидном периоде.

Таким образом, несмотря на значительный объём накопленных данных по проблеме ИБС в целом, степень разработанности клинико-генетических, эндотелиальных и психоневрологических аспектов стабильной ИБС в условиях постковидного периода остаётся недостаточной, что и определило выбор направления настоящего диссертационного исследования.

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

Задачи исследования

1. Сопоставить клиническую картину, лабораторные данные, структурно-функциональные характеристики миокарда и ангиографические особенности поражения коронарного русла больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде и больных, обследованных до пандемии COVID-19.

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

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

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

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

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

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

8. Разработать алгоритм стратификации риска гемодинамически значимого стенозирования коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца в

постковидном периоде с учетом клинических, лабораторных, инструментальных и генетических факторов.

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

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

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

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

Установлено, что у больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенёвших COVID-19 среднетяжёлого течения, формируется характерный профиль системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений, проявляющийся повышением уровней интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли- α , моноцитарного

хемоаттрактантного белка-1, высокочувствительного С-реактивного белка, D-димера и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида, а также признаками атерогенной дислипидемии – увеличением содержания триглицеридов, аполипопротеина В (АпоВ), липопротеина (а), повышение соотношения АпоВ/АпоА1 и триглицерид-глюкозного индекса, что отражает сохранение высокого резидуального кардиоваскулярного риска в постковидном периоде.

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

Проведённая комплексная оценка тревожно-депрессивных расстройств, когнитивного статуса и приверженности к терапии у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде показала, что при среднетяжёлом течении перенесённой инфекции отмечаются более высокие уровни тревоги и депрессии, чаще выявляются когнитивные нарушения преддементного и дементного уровня, а также сохраняется недостаточная общая приверженность к терапии.

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

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

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

Данные о профиле системного воспаления, уровнях циркулирующих биомаркеров

сердечной недостаточности и фиброза, в совокупности с результатами генотипирования и оценки когнитивного статуса создают основу для комплексной стратификации риска у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде.

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

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

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

Методология и методы диссертационного исследования. Методологической основой настоящего исследования послужили обобщенные данные клинических и экспериментальных исследований отечественных и зарубежных авторов, посвященные проблемам ИБС в постковидном периоде и системным последствиям перенесенной инфекции SARS-CoV-2, что обеспечило теоретическую и аналитическую базу для формирования дизайна исследования. Исследование выполнено на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» (г. Новосибирск). В рамках работы проведено комплексное клиническое, антропометрическое, лабораторное и инструментальное обследование 656 больных стабильной ишемической болезнью сердца в рамках открытого описательного контролируемого исследования с ретроспективным анализом. Для обработки и анализа полученных данных применялись методы описательной и аналитической статистики с использованием современных статистических программ.

Все этапы работы соответствовали этическим стандартам, утверждённым Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации; протокол одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России (№ 149 от 20.12.2022 г.). Включение больных в исследование осуществлялось на основании подписанного добровольного информированного согласия.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлены различия клинико-лабораторных, инструментальных и ангиографических характеристик больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде по сравнению с группой больных, обследованных до начала пандемии

COVID-19: у больных, не перенесших COVID-19, значимо реже выявляются многососудистые гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий, рестенозы, а также реже регистрируются проявления ремоделирования миокарда, диастолической дисфункции и мультифокального атеросклероза.

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

3. У больных стабильной ишемической болезнью сердца, впервые выявленной в постковидном периоде, по сравнению с больными, у которых заболевание было диагностировано до перенесённой коронавирусной инфекции, реже встречалось среднетяжёлое течение инфекции, был более короткий анамнез артериальной гипертензии, диагностировались более низкие функциональные классы стенокардии напряжения и хронической сердечной недостаточности, реже выявлялась диастолическая дисфункция, реже в анамнезе диагностированы инфаркт миокард и коронарные реваскуляризации, но чаще диагностирован повторный инфаркт миокарда в постковидном периоде.

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

5. Показатели системного воспаления, миокардиального ремоделирования и атерогенной дислипидемии у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде, формирующие и поддерживающие высокий уровень резидуального кардиоваскулярного риска, варьировали в зависимости как от тяжести перенесённой коронавирусной инфекции, так и от времени дебюта заболевания: у больных, перенесших среднетяжёлое течение COVID-19, выявлялись значимо более высокие значения моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 β , высокочувствительного С-реактивного белка, миоглобина, N-терминального фрагмента

мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), D-димера, липопротеина (а), аполипопротеина В, а также повышенные значения соотношения ApoB/ApoA-1 и триглицерид-глюкозного индекса; у больных ишемической болезнью сердца, диагностированной до перенесенной COVID-19, регистрировались более высокие уровни сосудистого эндотелиального фактора роста, NT-proBNP и цистатина С.

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

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

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

Степень достоверности полученных результатов. Объектом исследования являлись больные стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде. Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным объемом выборки (431 пациент в группе активного наблюдения и 225 – в ретроспективной группе), использованием широкого спектра современных лабораторных, инструментальных и клинико-функциональных методов обследования, корректной постановкой целей и задач исследования, а также опорой на обоснованный анализ актуальных данных научной литературы.

Предварительный разведочный анализ гарантировал полную проверку исходных данных на наличие опечаток и «выбросов» (outliers). Обоснованность выбора статистических методов сравнения подкрепляется проверкой условий применимости: нормальности распределений и однородности отклонений. Обоснованность клинической значимости различий, помимо расчетов статистического уровня значимости *p*, подкрепляется вычислением абсолютных и

относительных средних различий между группами (effect sizes). Качество многофакторных моделей риска обеспечивается калибровкой методами ROC анализа и аналитико-графической проверкой соответствия (goodness of fit). Для воспроизводимости все статистические расчёты созданы в виде скриптов языка R. Точность вычислений гарантируется использованием исключительно проверенных (протестированных) пакетов из официального репозитория CRAN.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: Конгрессе Российского кардиологического общества (Москва, 2023; Санкт-Петербург, 2024; Казань, 2025); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Кардиология-2025: инновационные аспекты диагностики, профилактики и лечения» (Новосибирск, 2025); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Трудовое долголетие: инновационная кристаллизация проблем ранней диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний» (Новосибирск, 2025); Международной конференции Евразийской Ассоциации терапевтов «Инновации во внутренней медицине» (онлайн, 2024); региональной конференции Российского кардиологического общества (Новосибирск, 2024); научно-практической конференции с международным участием «Внесердечные проблемы кардиологических пациентов» (Новосибирск, 2024); межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 2022); XV научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа с международным участием (онлайн, 2025); областной научно-практической конференции «Фундаментальные аспекты кардиологии в решении задач профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 2025).

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

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

Внедрение результатов исследования. Материалы диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер». Результаты работы используются в образовательном процессе

на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, а также на кафедре неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией (ФПК и ППК) ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России при подготовке студентов, ординаторов и врачей.

Публикации. По теме диссертации 25 научных работ, в том числе 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ и 15 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, из них 3 статьи в журналах категории K1, 9 статей в журналах категории K2, распределенных по категориям K1, K2, K3, в том числе 5 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus и GeoRef.

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

Личный вклад автора. Автор принимал участие во всех этапах выполнения диссертационной работы, провел аналитический обзор современной отечественной и зарубежной литературы, проводил разработку дизайна и организации исследования, сбор первичного материала, интерпретировал лабораторные и клинико-инструментальные исследования. Статистическая обработка результатов исследования проведена на базе ФГБУН Института вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения РАН при участии ведущего научного сотрудника, заведующего лабораторией численного анализа стохастических дифференциальных уравнений канд. физ.-мат. наук В. Л. Лукиновым. Определение уровней цитокинов, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), липопротеина(a), аполипопротеинов A1 и B, а также анализ вариантов нуклеотидной последовательности генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, регуляции сосудистого тонуса, системы гемостаза и фолатного цикла осуществлялись на базе акционерного общества «Вектор-Бест».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Набор клинического материала проводился на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» в период с 2021 по 2024 год. Протокол исследования был одобрен проблемной комиссией «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 2 от 21.02.2023) и этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол

№ 149 от 20.12.2022). Все этапы исследования выполнялись в соответствии с этическими принципами, закреплёнными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., с последующими пересмотрами), руководящими положениями ICH-GCP и Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (Овьедо, 1997). Участие больных в проспективной части исследования осуществлялось только после подписания добровольного информированного согласия.

В исследование включались пациенты 40–70 лет со стабильной формой ИБС. В группу активного наблюдения вошли пациенты, перенёвшие SARS-CoV-2 инфекцию более чем за 12 недель до момента включения (верифицировано серологически). Ретроспективная группа формировалась по аналогичным критериям, за исключением перенесённой коронавирусной инфекции.

Критериями невключения являлись отсутствие добровольного информированного согласия, наличие признаков острого периода SARS-CoV-2-инфекции, критическая форма COVID-19 в анамнезе, инфаркт миокарда и острый коронарный синдром давностью менее 3 месяцев, ХСН IV функционального класса NYHA, ХСН со сниженной фракцией выброса, постоянная форма фибрилляции предсердий, тяжёлые пороки сердца с нарушением гемодинамики, тяжёлая лёгочная гипертензия, нестабильная стенокардия, перенесённая реваскуляризация менее чем за 3 месяца, злокачественные новообразования в активной стадии, системные аутоиммунные заболевания, декомпенсация хронических соматических процессов, выраженная анемия ($Hb < 90$ г/л), сахарный диабет 1 типа, терминальная стадия хронической почечной недостаточности или заместительная почечная терапия, декомпенсированная печёночная недостаточность, морбидное ожирение ($ИМТ \geq 40$ кг/м²), выраженные психические расстройства, наличие имплантированного ЭКС, а также беременные и женщины в период лактации.

В соответствии с дизайном исследования (Рисунок 1) на первом этапе был проведён ретроспективный анализ 225 историй болезни больных стабильной ИБС, госпитализированных в ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» в 2016–2018 гг., до начала пандемии COVID-19. Анализ включал клинико-лабораторные характеристики, биохимические показатели, морфометрические и гемодинамические параметры миокарда, а также ангиографические данные.

На втором этапе исследования проведено межгрупповое сравнение больных группы активного наблюдения (ГАН) со стабильной ИБС после перенесённого COVID-19 лёгкой степени ($n = 203$) и среднетяжёлой степени ($n = 228$). Факт перенесённой инфекции SARS-CoV-2 и её давность устанавливались на основании анамнестических данных, результатов серологического тестирования и сведений из медицинской документации. Степень тяжести COVID-19 в остром периоде определялась по критериям «Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции»

(версия 16 от 18.08.2022). Проводилась оценка клинико-лабораторных и инструментальных показателей, маркеров системного воспаления, эндотелиальной функции, метаболического статуса и резидуального сердечно-сосудистого риска. Анализ результатов коронарной ангиографии включал оценку характера и распространённости поражения коронарного русла, частоты гемодинамически значимых стенозов и мультифокального атеросклероза. Изучались варианты нуклеотидной последовательности генов РААС, сосудистого ремоделирования, гемостаза, фолатного цикла, когнитивный статус больных, выраженность тревожно-депрессивных симптомов и приверженность к терапии.

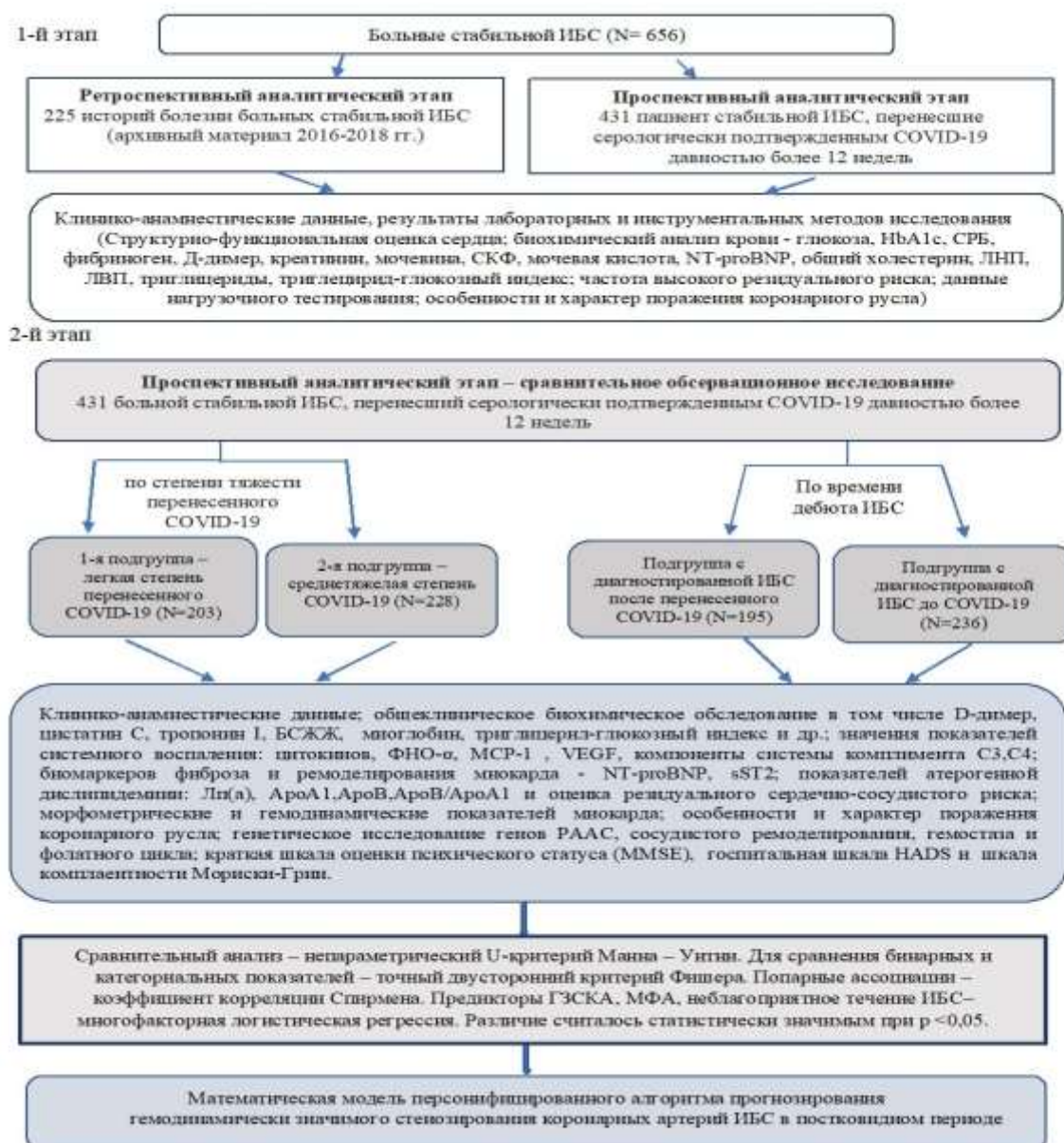


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Лабораторные методы исследования. Лабораторное обследование включало клинический анализ крови, определение уровня гликемии и липидного профиля (общий

холестерин, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, ХС-не-ЛВП, триглицериды, аполипопротеины А1 (АроА1) и В (АроВ) их соотношения АроВ/АроА1 иммунотурбидиметрическим методом (АО «Вектор-Бэст», Россия). Уровень липопротеина (а) определялся методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческого набора AssayMax Human Lp(a) ELISA (США) на базе той же лаборатории. Триглицерид-глюкозный индекс (ТГИ) рассчитывался по формуле: $[\text{ТГ натощак (мг/дл)} \times \text{глюкоза натощак (мг/дл)} / 2]$. Определение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP), sST2, высокочувствительного СРБ (вч-СРБ), D-димера, цистатина С, компонентов комплемента (С3 и С4), цитокинов (Ил-1 β , Ил-4, Ил-6, Ил-8, Ил-10, Ил-18, ФНО- α), MCP-1, VEGF, тропонина I и миоглобина проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем (АО «Вектор-Бэст», Россия). *Методы молекулярно-генетического анализа.* В исследование включено определение вариантов нуклеотидной последовательности следующих локусов: *ACE* (rs1799752), *AGT* (rs4762, rs699), *CYP11B2* (rs1799998), *AGTR1* (rs5186), *AGTR2* (rs1403543), *GNB3* (rs5443), *eNOS* (rs2070744, rs1799983), *EDN1* (rs5370), *ADD1* (rs4961), *IL10* (rs1800896), *F2* (rs1799963), *F5* (rs6025), *F7* (rs6046), *F13A1* (rs5985), *FGB* (rs1800790), *ITGA2* (rs1126643), *ITGB3* (rs5918), *PAI-1* (rs1799889), *MTR* (rs1805087), *MTRR* (rs1801394), *MTHFR* (rs1801133, rs1801131). Выделение ДНК осуществлялось из венозной крови стандартными методами; генотипирование проводилось методом ПЦР в реальном времени с использованием красителя SYBR Green на оборудовании CFX96 (Bio-Rad, США) и RealFly (АО «Вектор-Бэст», Россия).

Критериями резидуального риска служили: отсутствие достижения целевых уровней липидных показателей крови, недостаточный контроль АД, персистирующее повышение показателей системного воспаления; оценка проводилась у больных, получавших стандартную терапию. Мультифокальный атеросклероз диагностировался при поражении минимум двух сосудистых бассейнов. Атеросклеротическое поражение коронарного русла по данным КАГ и брахиоцефальных артерий по данным ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДГ БЦА) или наличие перенесенного ОНМК в анамнезе считалось критерием двухсосудистого поражения.

Инструментальные методы обследования. Электрокардиограмма записывалась в 12 стандартных отведениях (SCHILLER CARDIOVIT AT-102, Швейцария), трансторакальная эхокардиография проводилась на аппарате Acuson Aspen, Siemens, США с оценкой структурно-функциональных параметров миокарда, фракции выброса ЛЖ, индекса массы миокарда и диастолической функции. Нагрузочные тесты по протоколу Брюса выполнялись с использованием тредмила «Megacart» (Siemens, Германия) и электрокардиографа «Schiller» с компьютерной обработкой данных; при необходимости дополнялись перфузионной сцинтиграфией миокарда (ОФЭКТ, ^{99m}Tc-технетрил) в отделении радионуклидной диагностики НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина (г. Новосибирск). Коронароангиография

проводилась по методике Judkins (ангиографическая установка PHILIPS Integris BH 3000, Нидерланды) с определением характера поражения коронарного русла и выделением гемодинамически значимых стенозов ($\geq 70\%$).

Нейропсихологическое исследование. Состояние когнитивных функции оценивалось с использованием «Краткой шкалы оценки психического статуса» (MMSE). Диагностика тревожных и депрессивных расстройств проводилась с помощью «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» (HADS). Приверженность терапии оценивалась по «Шкале комплаентности» Мориски-Грин.

Статистический анализ. Расчёт размера выборки был выполнен в рамках дизайна преимущества (superiority design) с использованием точного теста Фишера, что обеспечило достаточную статистическую мощность для выявления межгрупповых различий. На этапе предварительной обработки данных проводилась проверка на полноту и наличие выбросов (правило Хэмпела, тест Граббса, χ^2 -критерий). Нормальность распределений количественных переменных оценивалась критерием Шапиро – Уилка и графическими методами; равенство дисперсий проверялось F-критерием Фишера. Поскольку большинство показателей не соответствовали условиям нормальности и гомоскедастичности, для анализа использовались непараметрические методы. Количественные данные представлены в виде медианы и квартилей [Me (Q1; Q3)], категориальные - в виде абсолютных и относительных частот (%) с расчётом 95% доверительных интервалов по методу Вильсона. Для межгрупповых сравнений применялся U-критерий Манна – Уитни (для количественных данных), χ^2 -критерий с поправкой Йетса и точный тест Фишера (для категориальных переменных). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента Спирмена для непрерывных переменных и бисериальных коэффициентов для бинарных и категориальных данных. Для выявления факторов, ассоциированных с неблагоприятными клиническими исходами, выполнялась однофакторная и многофакторная логистическая регрессия с пошаговым включением ковариат. Прогностическая ценность моделей оценивалась по ROC-анализу с расчётом индекса Youden, чувствительности, специфичности, предсказательных значений и отношений правдоподобия. Адекватность моделей проверялась тестом Хосмера – Лемешова. Генетико-статистический анализ включал расчёт аллельных и генотипических частот, проверку соответствия распределения равновесию Харди – Вайнберга и межгрупповые сравнения с использованием χ^2 -критерия. Ассоциации с заболеванием выражались через отношение шансов (ОШ) с 95 % ДИ. Все статистические расчёты проводились в среде RStudio (версия 2025.05.0, язык R 4.4.2) с использованием пакетов *dplyr*, *binom* и *ggplot2*. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-лабораторные, морфометрические и гемодинамические особенности больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде. В группе активного наблюдения (ГАН, $n = 431$) по сравнению с ретроспективной группой (РГ, $n = 225$)

пациенты были старше (Me 62,0 [55,0; 65,0] vs 59,0 [53,0; 63,0] лет; $p < 0,001$) и имели более высокий ИМТ (30,0 [26,8; 34,1] vs 28,4 [26,3; 31,8] кг/м²; $p = 0,004$) и большую частоту стенокардии III ФК (32,0 % vs 20,4 %; $p = 0,002$) при более низкой частоте стенокардии I ФК (21,1 % vs 31,6 %; $p = 0,004$). В ГАН реже встречалась вазоспастическая (перипроцедурная) стенокардия (1,9 % vs 10,2 %; $p < 0,001$). Частота перенесённого Q-позитивного (36,4 % vs 34,2 %; $p = 0,607$) и Q-негативного инфаркта миокарда (3,9 % vs 8,4 %; $p = 0,058$), а также давность перенесённого ИМ статистически не различались между группами. Чрескожные коронарные вмешательства в анамнезе чаще выявлялись у больных ГАН (30,6 % vs 17,3 %; $p < 0,001$). Артериальная гипертензия диагностирована у большинства больных обеих групп, однако контроль АД был хуже в ГАН (целевой уровень достигнут у 55,2 % vs 68,0 %; $p = 0,002$). Длительность АГ была большей в ГАН (11,0 [5,0; 22,0] vs 8,0 [3,0; 15,5] года; $p < 0,001$), в этой же группе чаще встречался СД 2 типа (32,0 % vs 22,2 %; $p = 0,008$) и чаще имела местоотягощённая наследственность по ССЗ (65,2 % vs 50,7 %; $p < 0,001$). У больных ГАН чаще выявлялся III ФК ХСН NYHA (25,5 % vs 9,3 %; $p < 0,001$), тогда как I ФК регистрировался реже (13,7 % vs 32,9 %; $p < 0,001$). Предстадия СН реже диагностировалась в ГАН (73,8 % vs 86,7 %; $p < 0,001$), тогда как I стадия выявлялась чаще (23,7 % vs 11,1 %; $p < 0,001$), тогда как стадия 2 отмечалась с одинаковой частотой ($p = 0,999$). У больных со стабильной ИБС в постковидном периоде выявлена большая частота ХБП 3 стадии (26,7 % vs 8,0 %; $p < 0,001$) и более высокая распространённость атеросклероза брахиоцефальных артерий (78,7 % vs 49,3 %; $p < 0,001$) и мультифокального атеросклероза с поражением более двух сосудистых бассейнов (77,9 % vs 51,1 %; $p < 0,001$).

У больных со стабильной ИБС в постковидном периоде по сравнению с пациентами ретроспективной группы выявлены более выраженные метаболические, воспалительные и нейрогуморальные нарушения, характеризующиеся повышением уровней глюкозы натощак ($p < 0,001$), NT-proBNP ($p < 0,001$), СРБ ($p < 0,001$), фибриногена ($p < 0,001$) и триглицерид-глюкозного индекса ($p < 0,001$) на фоне статистически значимого снижения расчётной СКФ ($p < 0,001$), при отсутствии различий по показателям липидного профиля (общий холестерин, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, ХС-не-ЛВП, триглицериды) и уровню HbA1c.

У большинства больных в обеих группах сохранялся высокий резидуальный риск по липидным компонентам. При этом его частота по уровню ХС-ЛНП была статистически значимо выше в ГАН (96,5 % против 92,3 %; ОШ = 2,34; 95 % ДИ: 1,07; 5,10; $p = 0,031$), тогда как по показателям ХС-не-ЛВП (85,0 % против 77,0 %; $p = 0,154$) и триглицеридов (49,2 % против 46,4 %; $p = 0,550$) значимых различий между группами не установлено.

При сравнении эхокардиографических показателей у больных ГАН определялись большие размеры левого предсердия (Me 4,10 см против 4,00 см; $p < 0,001$), а также более низкая фракция выброса ЛЖ по Симпсону (61,0 % против 62,0 %; $p = 0,009$). У женщин ГАН отмечались более высокие значения ИММЛЖ (129,9 г/м² против 119,4 г/м²; $p = 0,048$). Частота

диастолической дисфункции ЛЖ также была выше в ГАН (91,2 % против 83,6 %; ОШ = 2,8; $p < 0,001$). Различий по уровню систолического давления в лёгочной артерии, ИММЛЖ у мужчин и распространённости нарушений локальной сократимости миокарда не выявлено.

У больных ГАН по сравнению с РГ значимо чаще выявлялось многососудистое поражение коронарного русла (46,6 % vs 22,1 %; $p < 0,001$), тогда как однососудистое и двухсосудистое поражение встречались реже ($p = 0,009$ и $p = 0,005$). В ГАН значимо чаще поражалась передняя нисходящая артерия (64,8 % и 47,2 % соответственно, $p < 0,001$). Частота поражения других магистральных артерий не имела значимых отличий между группами.

У больных ГАН значимо чаще выполнялась ЧТКА (30,6 % vs 17,3 %; $p < 0,001$), тогда как частота АКШ не различалась ($p = 0,477$). Рестенозы коронарных артерий выявлялись чаще в ГАН (51,7 % vs 33,3 %; $p = 0,001$). По структуре медикаментозной терапии группы были сопоставимы за исключением более частого приема пероральных антикоагулянтов ($p = 0,006$), ингибиторов НГЛТ-2 ($p = 0,002$) и ингибиторов рецепторов ангиотензина и неприлизина ($p = 0,007$) в ГАН.

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

В подгруппе больных со среднетяжёлым течением COVID-19 пациенты были старше ($p = 0,026$), имели более высокий ИМТ ($p = 0,001$), большую длительность АГ ($p = 0,009$) и стенокардии напряжения ($p = 0,036$), а также реже достигали целевых уровней АД (46,9 % vs 64,5%; $p < 0,001$). У них чаще выявлялись стенокардия напряжения III ФК ($p < 0,001$), желудочковая ($p < 0,001$) и суправентрикулярная экстрасистолия ($p = 0,026$), ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса ($p = 0,003$), а также ХСН II-III ФК по NYHA ($p = 0,038$ и $p < 0,001$ соответственно) (Таблица 1). В подгруппе лёгкого течения COVID-19 преобладала сохранённая фракция выброса ($p = 0,003$) и чаще регистрировалась предстадия сердечной недостаточности ($p = 0,002$). У больных со среднетяжёлым течением COVID-19 лечение инфекции в остром периоде преимущественно проводилось в стационаре (82,9 % vs 1,5 %; $p < 0,001$), тогда как при лёгком течении подавляющее большинство получали амбулаторную терапию (98,5 % vs 17,1 %; $p < 0,001$). У больных со среднетяжёлым течением COVID-19 чаще регистрировались стадии ХБП С3-С4, тогда как при лёгком течении преобладала стадия 2 ($p < 0,05$). Частота перенесённого инфаркта миокарда (Q-позитивного и Q-негативного), фибрилляции предсердий (пароксизмальной и персистирующей форм), чрескожных коронарных вмешательств и аортокоронарного шунтирования в анамнезе, а также распространённость синдрома зависимости от табака и отягощённой наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям статистически значимо не различались между подгруппами больных с лёгким и среднетяжёлым течением COVID-19 ($p > 0,05$).

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесшие COVID-19 легкой степени тяжести и с среднетяжелого течения

Показатель		Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 203)		Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 228)		p
		n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]	
1		2	3	4	5	6
Мужчины		132	65,0 [58,1; 71,3]	143	62,7 [56,1; 68,9]	0,688
Возраст, лет Ме [Q1; Q3]		61,50 [55,0; 66,0]		62,50 [58,0; 66,0]		0,026*
ИМТ, кг/м ² Ме [Q1; Q3]		29,06 [25,9; 32,1]		31,40 [27,3; 35,0]		0,001*
Лечение в остром периоде COVID-19	стационарное	3	1,5 [0,4; 5,3]	189	82,9 [77,6; 87,1]	< 0,001*
	амбулаторное	200	98,5 [94,7; 99,6]	39	17,1 [12,9; 22,4]	< 0,001*
Вакцинированные против COVID-19		101	49,8 % [42,9; 56,7]	91	39,9 % [33,6; 46,5]	0,042*
Целевые цифры АД не достигнуты		66	32,5 [26,3; 39,4]	120	52,6 [46,0; 59,2]	< 0,001*
Длительность АГ, лет, Ме [Q1; Q3]		10,0 [5,0; 20,0]		15,0 [6,0; 24,0]		0,009*
Стенокардии напряжения	ФК I	53	26,1 [20,4; 32,7]	38	16,7 [12,4; 22,1]	0,018*
	ФК II	100	49,3 [42,5; 56,2]	99	43,3 [36,9; 50,0]	0,246
	ФК III	49	24,1 [18,7; 30,5]	86	39,0 [32,8; 45,6]	< 0,001*
Длительность стенокардии, лет Ме [Q1; Q3]		2,00 [1,00; 6,00]		3,00 [1,00; 9,00]		0,036*
Другие формы ИБС	Микроциркуля- торная	7	3,4 [1,6; 7,1]	1	0,4 [0,1; 2,6]	0,029*
	Вазоспастическая (перипроцедурная)	10	4,9 [2,5; 9,4]	9	3,9 [2,0; 7,4]	0,646
ХСН ФВ сохраненная		195	96,1 [92,4; 98,0]	201	88,2 [83,3; 91,7]	0,003*
ХСН ФВ умеренно снижена		8	3,9 [2,0; 7,6]	27	11,8 [8,3; 16,7]	0,003*
Предстадия СН		164	80,8 [74,8; 85,6]	154	67,5 [61,2; 73,3]	0,002*
Стадия 1		36	17,7 [13,1; 23,6]	66	28,9 [23,4; 35,1]	0,007*
Стадия 2		2	1,0 [0,3; 3,5]	8	3,5 [1,8; 6,8]	0,111

Продолжение Таблицы 1

1	2	3	4	5	6
ХСН ФК I NYHA	33	16,3[11,8; 21,9]	26	11,4 [7,9; 16,2]	0,161
ХСН ФК II NYHA	134	66,0 [59,3; 72,2]	128	56,1 [49,7; 62,4]	0,038*
ХСН ФК III NYHA	36	17,7 [13,1; 23,6]	74	32,5 [26,7; 38,8]	< 0,001*
СД 2 типа	52	25,6 [20,1; 32,0]	86	37,7 [31,7; 44,2]	0,007*
Примечание. * – статистически значимые различия; АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ФК – функциональный класс; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.					

Биохимические показатели, маркёры системного воспаления и резидуальный риск.

У больных со среднетяжёлым течением COVID-19 отмечались более высокие уровни триглицеридов ($p = 0,005$), АроВ ($p < 0,001$), АроВ/АроА1 ($p < 0,001$), липопротеина(а) ($p < 0,001$) и триглицерид-глюкозного индекса ($p < 0,001$). Кроме того, у больных этой подгруппы выявлены более высокие уровни HbA1c при СД 2 типа ($p = 0,005$), мочевой кислоты ($p < 0,001$), NT-proBNP ($p < 0,001$), вчСРБ ($p < 0,001$), миоглобина ($p = 0,003$), креатинфосфокиназы МВ-фракции (КФК-МВ) ($p = 0,049$), D-димера ($p < 0,001$), фибриногена ($p < 0,001$) и кортизола ($p = 0,007$), а также более низкие значения СКФ ($p < 0,001$), Таблица 2.

Таблица 2 – Данные биохимического анализа крови у больных с ИБС, перенесших COVID-19, с разной степенью тяжести течения острого периода

Показатель	Подгруппа легкого течения COVID-19 Ме [Q1; Q3]	Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 Ме [Q1; Q3]	U-критерий Манна – Уитни, p
1	2	3	4
Общий холестерин, ммоль/л	4,28 [3,51; 5,14]	4,41 [3,60; 5,30]	0,189
ХС-не-ЛВП, ммоль/л	3,00 [2,30; 3,85]	3,20 [2,60; 4,10]	0,071
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,50 [2,00; 3,18]	2,60 [2,10; 3,39]	0,074
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,27 [1,05; 1,50]	1,23 [1,00; 1,45]	0,472
ТГ, ммоль/л	1,60 [1,30; 2,10]	1,80 [1,40; 2,40]	0,005*
АроА1, мг/дл	140,76 [121,12; 164,52]	126,34 [104,81; 148,84]	< 0,001*
АроВ, мг/дл	82,75 [70,72; 100,66]	97,32 [80,85; 119,09]	< 0,001*
АроВ/АроА 1	0,57 [0,46; 0,71]	0,76 [0,59; 1,06]	< 0,001*
Липопротеин (а), мг/дл	19,72 [10,52; 21,31]	32,14 [12,11; 36,54]	< 0,001*

Продолжение Таблицы 2

1	2	3	4
Триглицерид-глюкозный индекс	8,88 [8,52;9,25]	9,17 [8,75; 9,66]	< 0,001*
НbA1c, % у больных без СД 2 типа	5,70 [5,40; 6,00]	5,80 [5,50; 6,00]	0,545
НbA1c, % у больных СД 2 типа	7,20 [6,25; 8,07]	8,20 [6,80; 9,60]	0,005*
Креатинин крови, мкмоль/л,	96,48 [89,00; 107,50]	100,21 [88,73; 110,00]	0,081
Расчетная СКФ, мл/мин / 1,73 м ²	67,00 [59,50; 76,00]	63,00 [55,00; 70,50]	< 0,001*
Цистатин С, мг/л	1,35 [1,18;1,68]	1,43 [1,19;1,80]	0,113
Мочевина, ммоль/л	5,60 [4,70; 6,90]	5,94 [4,82; 7,28]	0,042*
Мочевая кислота, мкмоль/л	321,00 [276,85; 374,45]	355,05 [284,55; 423,73]	< 0,001*
NT-proBNP, пг/мл	123,00 [46,00; 231,99]	201,78 [121,15; 394,54]	< 0,001*
sST2, нг/мл	34,67 [27,27; 54,74]	37,12 [28,32; 61,80]	0,348
вчСРБ, мг/л	3,90 [1,48; 7,75]	7,10 [3,02; 9,13]	< 0,001*
Тропонин I, нг/мл	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,01]	0,864
Миоглобин, мкг/л	19,50 [13,40; 28,25]	23,60 [17,50; 33,30]	0,003*
КФК МВ, Ед/л	12,20 [10,60; 15,60]	13,44 [10,57; 17,32]	0,049*
ЛДГ, Е/л	238,43 [160,89; 317,75]	269,03 [165,06; 322,33]	0,310
БСЖК, нг/мл	0,10 [0,00; 0,10]	0,10 [0,00; 0,10]	0,808
D-димер, мкг/л	144,30 [97,73; 214,60]	381,50 [244,25; 484,28]	< 0,001*
Фибриноген, г/л	3,85 [3,20; 4,40]	4,20 [3,60; 4,60]	< 0,001*
Примечание. * – статистически значимое различие показателей; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; НbA1c – гликированный гемоглобин; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида В-типа; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; КФК-МВ – МВ-фракция креатинфосфокиназы; БСЖК – белки, связывающие свободные жирные кислоты; sST2 – растворимый рецептор ST2.			

Оценка резидуального риска проведена у 351 пациента (160 с лёгким и 191 со среднетяжёлым течением COVID-19). Высокий РР по ХС-ЛНП сохранялся в обеих подгруппах (95,6 % и 97,4 %), ОШ = 0,59; 95 % ДИ: 0,19;1,78; p = 0,242. При этом частота высокого РР по ТГ (55,0 % vs 42,5 %; ОШ = 0,61 95 % ДИ: 0,40;0,91; p = 0,014) и ХС-не-ЛВЛ (85,8 % vs 77,5 %;

ОШ = 0,58 95 % ДИ: 0,35;0,95; $p = 0,025$) была выше при среднетяжёлом течении инфекции. В этой же подгруппе чаще регистрировался высокий воспалительный РР (вчСРБ ≥ 2 мг/л): 68,2 % vs 53,2 % $p < 0,001$.

У больных со среднетяжёлым течением COVID-19 оказались более высокие уровни МСР-1, ФНО- α и Ил-1 β ($p < 0,001$), тогда как по другим провоспалительным цитокинам, компонентам комплемента и VEGF значимых различий не установлено (Таблица 3).

Таблица 3 – Показатели системного воспаления у больных стабильной ИБС в зависимости от тяжести течения острого периода COVID-19

Показатель	Подгруппа легкого течения COVID-19 Me [Q1; Q3]	Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 Me [Q1; Q3]	U-критерий Манна – Уитни, p
МСР-1, пг/мл	188,00 [126,00; 327,50]	308,00 [168,00; 401,00]	$< 0,001^*$
ФНО- α , пг/мл	0,16 [0,00; 0,81]	0,80 [0,16; 1,90]	$< 0,001^*$
Ил-1 β , пг/мл	0,00 [0,00; 1,60]	2,50 [1,30; 5,35]	$< 0,001^*$
Ил-2, пг/мл	0,10 [0,00; 168,00]	0,50 [0,00; 327,00]	0,164
Ил-6, пг/мл	2,50 [1,30; 5,35]	3,00 [1,70; 5,40]	0,257
Ил-8, пг/мл	8,00 [1,00; 12,00]	8,00 [3,00; 12,00]	0,864
Ил-10, пг/мл	2,50 [1,37; 4,13]	2,37 [1,00; 3,90]	0,362
Ил-18, пг/мл	280,00 [210,50; 372,50]	291,00 [218,00; 393,00]	0,612
С3, мг/дл	173,48 [146,83; 191,24]	175,82 [157,02; 197,58]	0,078
С4, мг/дл	30,91 [25,93; 37,41]	32,18 [26,41; 39,23]	0,212
VEGF, пг/мл	225,00 [12,00; 433,50]	233,00 [29,00; 443,00]	0,263
Примечание. * – статистически значимое различие показателей; Ил – интерлейкин; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; ФНО- α – фактор некроза опухоли- α ; МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, С3 – компонент 3 системы комплемента.			

По данным ЭхоКГ размеры и объёмов камер сердца, а также значения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) значимо не различались между подгруппами. Однако у больных со среднетяжёлым течением COVID-19 регистрировались более низкие значения фракции выброса ЛЖ (59,5 % vs 63,0 %; $p < 0,001$) и чаще встречалась диастолическая дисфункция (94,7 % vs 88,2 %; $p = 0,015$) (Таблица 4). Перфузионная сцинтиграфия миокарда чаще выполнялась пациентам со среднетяжёлым течением COVID-19 (68,8 % vs 43,3 %). Средние и большие дефекты перфузии, а также малые дефекты встречались в этой подгруппе значимо чаще ($p < 0,001$ и $p = 0,012$ соответственно).

Таблица 4 – Показатели ЭХОКГ и сцинтиграфии миокарда у больных стабильной ИБС в зависимости от тяжести течения острого периода COVID-19

Показатель	Подгруппа легкого течения COVID-19	Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19	p
ЭХОКГ			
Диаметр аорты, см Me [Q1; Q3]	3,30 [3,10; 3,50]	3,30 [3,10; 3,50]	0,880
Индекс объема левого предсердия, мл/м ² Me [Q1; Q3]	33,9 [31,4; 35,6]	34,2 [32,7; 37,1]	0,483
ФВ ЛЖ по Simpson, % Me [Q1; Q3]	63,00 [60,00; 66,00]	59,50 [55,00; 63,00]	< 0,001*
ИММЛЖ, г/м ² мужчины Me [Q1; Q3]	127,5 [106,0; 149,3]	131,8 [114,8; 151,0]	0,172
ИММЛЖ, г/м ² женщины Me [Q1; Q3]	118,6 [100,7; 146,3]	120,6 [106,8; 139,6]	0,346
СДЛА, мм рт. ст. Me [Q1; Q3]	25,00 [23,00; 27,00]	25,00 [23,00; 29,00]	0,452
Диастолическая дисфункция ЛЖ n (%) [95 % ДИ]	179 (88,2 %) [83,0 %; 91,9 %]	216 (94,7 %) [91,0 %; 97,0 %]	0,015*
Нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ n (%) [95 % ДИ]	57 (28,1 %) [22,3 %; 34,6 %]	73 (32,0 %) [26,3 %; 38,3 %]	0,401
Перфузионная сцинтиграфия миокарда			
Малые дефекты перфузии ЛЖ n (%) [95 % ДИ] (N 88/203)	37 (42,0 %) [31,7 %; 52,8 %]	62 (39,5 %) [31,8 %; 47,7 %]	0,012*
Средние и большие дефекты перфузии ЛЖ n (%) [95 % ДИ] (N 157/228)	51 (58,0 %) [47,2 %; 68,3 %]	95 (60,5 %) [52,3 %; 68,2 %]	0,016*
Примечание. * – статистически значимое различие показателей; ФВ – фракция выброса; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; СДЛА – систолическое давление в лёгочной артерии.			

Ангиографическая характеристика коронарного русла.

Сравнительная оценка распределения типов коронарного кровотока у больных с различной степенью тяжести COVID-19 выявила значимое увеличение частоты сбалансированного типа кровоснабжения в подгруппе среднетяжелого течения (43,8 % vs 33,9 % в группе легкого течения, $p = 0,038$). При этом частота левого (13,3 % vs 11,4 %, $p = 0,102$) и правого (52,7 % vs 44,7 %, $p = 0,560$) типов коронарного кровотока не различалась между группами. При среднетяжёлом течении COVID-19 чаще выявлялись гемодинамически

значимые ($\geq 70\%$) стенозы (86,4 % vs 68,0 %; $p < 0,001$, Таблица 5) и многососудистое поражение КА (53,3 % vs 42,8 %; $p = 0,045$, Рисунок 2).

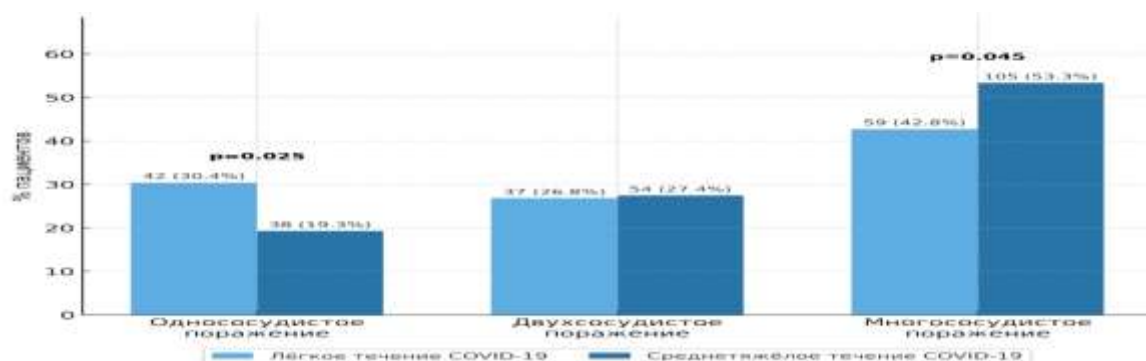


Рисунок 2 – Количество гемодинамически значимых пораженных коронарных артерий по данным коронароангиографии у больных стабильной ишемической болезнью сердца, в зависимости от степени тяжести течения острого периода COVID-19

Статистически значимо чаще поражались ствол левой коронарной артерии, передняя нисходящая артерия и ветвь тупого края. Кроме того, в подгруппе среднетяжёлого течения COVID-19 чаще регистрировались рестенозы коронарных артерий после ранее выполненных реваскуляризационных вмешательств ($p < 0,001$).

Таблица 5 – Данные коронарной ангиографии у больных стабильной ишемической болезнью сердца в зависимости от степени тяжести течения острого периода COVID-19

Показатель	Подгруппа легкого течения COVID-19 (n = 203)		Подгруппа среднетяжелого течения COVID-19 (n = 228)		ОШ [95 % ДИ]	Точный критерий Фишера, p
	n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]		
1	2	3	4	5	6	7
Неизмененные коронарные артерии	20	9,8 % [6,5; 14,7]	2	0,9 % [0,2; 3,1]	0,1 [0; 0,3]	< 0,001*
Поражение гемодинамически незначимое	16	7,9 % [4,9; 12,4]	12	5,3 % [3,0; 9,0]	0,6 [0,3; 1,5]	0,329
Пограничное поражение коронарных артерий	29	14,3 % [10,1; 19,8]	18	7,9 % [5,1; 12,1]	0,5 [0,3; 1,0]	0,043

Продолжение Таблицы 5

1	2	3	4	5	6	
Поражение гемодинамически значимое	138	68,0 % [61,3; 74,0]	197	86,4 % [81,3;90,3]	3 [1,8; 5,0]	< 0,001*
Локализация поражения						
Ствол левой КА (LMCA)	17	8,4 % [5,3; 13,0]	34	14,9 % [10,9;20,1]	1,9 [1; 3,8]	0,038*
Передняя нисходящая артерия (LAD)	85	41,9 % [35,3; 48,7]	132	57,9 % [51,4; 64,1]	1,9 [1,3; 2,9]	0,001*
Правая КА (RCA)	68	33,5 % [27,4; 40,2]	92	40,4 % [34,2; 46,8]	1,3 [0,9; 2]	0,162
Огибающая артерия (Cx)	56	27,6 % [21,9; 34,1]	63	27,6 % [22,2; 33,8]	1 [0,6; 1,6]	0,999
Диагональная артерия (D1/D2)	30	14,8 % [10,6; 20,3]	46	20,2 % [15,5; 25,9]	1,5 [0,9; 2,5]	0,164
Ветвь тупого края (OM1/OM2)	25	12,3 % [8,5; 17,5]	51	22,4 % [17,4; 28,2]	2 [1,2; 3,6]	0,008*
Другие КА	24	11,8 % [8,1; 17,0]	32	14,0 % [10,1; 19,1]	1,2 [0,7; 2,2]	0,498
Примечание. * – статистически значимое различие показателей; КА – коронарная артерия.						

Атеросклероз брахиоцефальных артерий встречался с одинаково высокой частотой в обеих подгруппах (80,3 % vs 77,2 %; $p = 0,480$). Поражение коронарных артерий значимо чаще регистрировалось во 2-й группе со среднетяжёлым течением COVID-19 (99,1 % vs 90,1 %; $p < 0,001$; ОШ = 0,12; 95 % ДИ: 0,03; 0,39). При этом мультифокальный атеросклероз характеризовался высокой распространённостью в обеих подгруппах, без статистически значимых различий по вовлечению двух и трёх сосудистых бассейнов ($p = 0,416$ и $p = 0,881$).

Анализ частоты амбулаторного приема отдельных групп лекарственных средств, влияющих на прогноз ИБС, на протяжении 6 месяцев, предшествующих госпитализации обнаружил, что в подгруппе легкого течения инфекции антиангинальную терапию получали 186 (91,6 %), в подгруппе с среднетяжелого течения COVID-19 – 198 (92,9 %) больных без значимых различий по группам препаратов.

Сравнение больных подгрупп активного наблюдения с учётом взаимоотношения дебюта ИБС с перенесённой инфекцией COVID-19. Анализ включал 195 больных с впервые диагностированной ИБС в постковидном периоде (ИБС-ПКВ) и 236 больных с ранее установленной ИБС, перенёвших COVID-19 (ИБС-ДКВ). В подгруппе ИБС-ДКВ пациенты

были старше (Me 62,0 vs 61,0 года; $p = 0,009$), чаще имели ожирение I степени (37,2 % vs 26,2 %; $p = 0,010$), более длительный анамнез АГ (15,0 vs 9,5 года; $p < 0,001$), у них чаще регистрировался Q-позитивный ИМ в анамнезе, и была выше частота ранее проведённых ЧТКА (45,3 % vs 12,8 %; $p < 0,001$) и АКШ (6,4 % vs 0 %; $p < 0,001$). У больных с впервые диагностированной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде чаще отмечалось лёгкое течение инфекции, тогда как у пациентов с ранее установленной ИБС статистически значимо преобладало среднетяжёлое течение COVID-19 ($p = 0,012$ и $p < 0,001$ соответственно). В подгруппе ИБС-ПКВ чаще наблюдалась сохранённая ФВ ЛЖ (94,9 % vs 89,4 %; $p = 0,050$) и предстатия СН (82,6 % vs 66,5 %; $p < 0,001$), тогда как у пациентов ИБС-ДКВ чаще встречались стадии I-II ХСН ($p < 0,001$). ХБП СЗ чаще встречалась при ИБС-ДКВ (30,9 % vs 21,0 %; $p = 0,022$). Различий по частоте фибрилляции предсердий (пароксизмальной и персистирующей форм) между группами не отмечено.

Анализ биохимических показателей и маркеров системного воспаления выявил у больных ИБС-ДКВ более высокие уровни триглицеридов ($p = 0,003$), АроВ ($p = 0,022$), Лп (а) ($p = 0,023$), триглицерид-глюкозного индекса ($p < 0,001$), креатинина крови ($p = 0,004$), цистатина С ($p = 0,001$), мочевой кислоты ($p < 0,001$) и более низкую СКФ ($p < 0,001$). Также больные подгруппы ИБС-ДКВ характеризовались более высокими значениями NT-proBNP ($p = 0,010$), вчСРБ ($p = 0,012$), миоглобина ($p = 0,003$), D-димера ($p < 0,001$) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) ($p = 0,029$) (Таблица 6).

Таблица 6 – Данные биохимического анализа крови у больных с впервые диагностированной ИБС в постковидном периоде и диагностированной ИБС до перенесенной инфекции

Показатель	Подгруппа ИБС-ПКВ (n = 195)	Подгруппа ИБС-ДКВ (n = 236)	p
1	2	3	4
Общий холестерин, ммоль/л	4,30 [3,50; 5,20]	4,40 [3,62; 5,30]	0,295
ХС-не-ЛВП, ммоль/л	2,90 [2,40; 3,90]	3,20 [2,50; 3,90]	0,135
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,46 [2,04; 3,33]	2,60 [2,10; 3,30]	0,367
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,27 [1,02; 1,54]	1,24 [1,04; 1,40]	0,275
ТГ, ммоль/л	1,60 [1,30; 2,15]	1,90 [1,40; 2,50]	0,003*
АроА1, мг/дл	131,36 [114,33; 151,68]	136,00 [116,07; 154,74]	0,291
АроВ, мг/дл	84,20 [71,14; 104,38]	91,08 [76,08; 111,23]	0,022*
АроВ/АроА 1	0,63 [0,52; 0,79]	0,66 [0,57; 0,86]	0,107
Липопротеин(а), мг/дл	24,78 [14,03; 33,78]	32,14 [19,55; 36,54]	0,023*

Продолжение Таблицы 6

1	2	3	4
Триглицерид-глюкозный индекс	8,88 [8,56; 9,32]	9,12 [8,70; 9,57]	< 0,001*
Креатинин крови, мкмоль/л,	95,00 [85,00; 109,00]	100,49 [91,61; 110,00]	0,004*
Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м ²	67,00 [57,00; 77,00]	63,00 [57,00; 70,00]	< 0,001*
Цистатин С, мг/л	1,35 [1,11; 1,5]	1,55 [1,26; 1,83]	0,001*
Мочевина, ммоль/л	5,70 [4,83; 7,00]	5,80 [4,75; 7,13]	0,633
Мочевая кислота, мкмоль/л	315,80 [260,30; 375,00]	355,10 [290,00; 417,00]	< 0,001*
NT-proBNP, пг/мл	136,00 [72,17; 293,00]	190,34 [100,24; 341,20]	0,010*
sST2, нг/мл	34,70 [27,27; 61,16]	36,45 [28,28; 55,30]	0,764
вчСРБ, мг/л	5,60 [2,00; 8,95]	6,50 [2,17; 8,20]	0,012*
Тропонин I, нг/мл	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,01]	0,899
Миоглобин, мкг/л	19,10 [14,30; 29,10]	24,00 [17,45; 33,43]	0,003*
КФК МВ, Ед/л	12,60 [10,90; 16,84]	13,00 [10,50; 16,50]	0,938
ЛДГ, Е/л	245,19 [160,06; 317,24]	254,72 [164,45; 323,40]	0,637
БСЖК, нг/мл	0,10 [0,00; 0,10]	0,10 [0,00; 0,10]	0,808
Фибриноген, г/л	4,10 [3,40; 4,60]	4,00 [3,40; 4,50]	0,342
D-димер, мкг/л	187,80 [114,60; 378,40]	278,00 [165,18; 453,73]	< 0,001*
VEGF, пг/мл	204,00 [12,00; 400,00]	273,00 [66,75; 526,25]	0,029*
Примечание. * – статистически значимое различие показателей; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; HbA1c – гликированный гемоглобин; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида В-типа; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; КФК-МВ – МВ-фракция креатинфосфокиназы; БСЖК – белки, связывающие свободные жирные кислоты; sST2 – растворимый рецептор ST2; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста.			

По данным ЭхоКГ у больных ИБС-ДКВ по сравнению с пациентами С ИБС-ПКВ выявлены большие размеры полостей сердца: КДР 5,1 [4,9; 5,4] vs 4,8 [4,5; 5,0] см ($p = 0,004$), КСР 3,4 [3,1; 3,7] vs 3,1 [3,0; 3,4] см ($p = 0,002$), КДО 115,0 [110,0; 125,0] vs 110,0 [95,0; 115,0] мл ($p = 0,024$), КСО 55,0 [45,0; 60,0] vs 47,0 [37,0; 55,0] мл ($p = 0,007$). Индекс объема левого предсердия также был выше (34,2 [32,7; 37,1] vs 33,9 [31,4; 35,6] мл/м²; $p = 0,001$) наряду с утолщением стенок миокарда (ЗСЛЖ 1,2 [1,1; 1,3] vs 1,1 [1,0; 1,2] см; $p = 0,041$; МЖП 1,2 [1,1; 1,3] vs 1,1 [1,0; 1,2] см; $p < 0,001$), тогда как ИММЛЖ у мужчин и женщин не различался. Фракция выброса (ФВ ЛЖ) по Simpson была ниже при ИБС-ДКВ (59,5 [55,0; 63,0] % vs 63,0 [60,0; 66,0] %; $p = 0,004$). Частота диастолической дисфункции также оказалась выше

(94,7% vs 88,2%; $p = 0,026$) при ИБС-ДКВ. Малые дефекты перфузии при сцинтиграфии миокарда чаще выявлялись у больных ИБС-ДКВ (29,6 % vs 21,5 %; $p = 0,047$), тогда как различия по средним и крупным дефектам статистической значимости не достигли.

Ангиографическая характеристика коронарного русла. Анализ коронарного кровотока показал сопоставимое распределение типов (левый, правый, сбалансированный) между подгруппами ИБС-ПКВ и ИБС-ДКВ. У больных ИБС-ДКВ чаще выявлялись неизменённые коронарные артерии ($p = 0,029$) и гемодинамически значимые стенозы ($p = 0,003$). Одно-, двух- и многососудистое поражение распределялось без статистически значимых различий между группами (Таблица 7).

Таблица 7 – Данные коронароангиографии у больных ИБС с впервые диагностированной ИБС в постковидном периоде и диагностированной ИБС до перенесенной инфекции

Показатель	Подгруппа ИБС-ПКВ (n = 195)		Подгруппа ИБС-ДКВ (n = 236)		ОШ [95 % ДИ]	p
	n	% [95 % ДИ]	n	% [95 % ДИ]		
Неизменённые коронарные артерии	15	7,7 [4,4; 12,4]	7	3,0 [1,2; 12,4]	2,7 [1,1; 6,8]	0,029*
Поражение гемодинамически незначимое	22	11,3 [7,2; 16,6]	6	2,5 [0,9; 5,5]	4,9 [1,9; 12,3]	< 0,001*
Пограничное поражение коронарных артерий	26	13,3 [8,9; 18,9]	20	8,5 [5,6; 12,4]	1,7 [0,9; 3,1]	0,118
Поражение гемодинамически значимое	132	67,7 [60,8; 73,9]	203	86,0 [81,3; 89,9]	0,3 [0,2; 0,6]	0,003*
Однососудистое поражение	33	25,0 [17,9; 33,3]	55	23,3 [18,4; 29,1]	0,7 [0,4; 1,1]	0,119
Двухсосудистое поражение	34	25,8 [18,5; 34,1]	59	29,1 [22,9; 35,8]	0,9 [0,5; 1,4]	0,535
Многососудистое поражение	65	49,2 [40,4; 58,1]	89	43,8 [36,9; 51,0]	1,2 [0,8; 1,9]	0,370

Варианты нуклеотидной последовательности генов РААС, сосудистого ремоделирования, гемостаза и фолатного цикла у больных группы активного наблюдения в зависимости от тяжести перенесенной инфекции. Изучение вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) генов проведено у 112 больных с лёгкой и у 130 пациентов со среднетяжёлой формой COVID-19 в остром периоде. У пациентов со стабильной ИБС, перенёвших COVID-19 среднетяжелой степени тяжести, чаще выявлялись генотип *DEL/DEL* варианта *INS/DEL 287 (rs1799752)* гена *ACE* (ангиотензин-превращающего фермента) – 30,8 % vs 15,2 %, $p = 0,006$; генотип *C/C* варианта *704 T/C (rs699)* гена *AGT* (ангиотензиногена)

($p < 0,001$), а также гомозиготный вариант *T/T* гена *eNOS* 894 *G/T* (*rs1799983*) (эндотелиальной NO-синтазы) – 9,2 % vs 1,8 %; $p = 0,014$. Кроме того, у больных со среднетяжёлым течением инфекции чаще встречался гетерозиготный генотип *G/A* варианта 1675 *G/A* (*rs1403543*) гена *AGTR2* (рецептор ангиотензина II, тип 2) – 40,0 % vs 31,3 %, $p = 0,028$. Выявлены различия по частоте генотипа *C/C* гена *ITGB3* (*rs5918*) (интегрина $\beta 3$), $p = 0,012$; генотипа *G/G* гена *FGB* (*rs1800790*) (β -цепь фибриногена), $p = 0,026$; генотипа *T/T* гена *ITGA2* (*rs1126643*) (интегрина $\alpha 2$), $p = 0,005$). Для большинства других исследованных ВНП, включая *AGT* 521 *C/T* (*rs4762*), *eNOS* –786 *T/C* (*rs2070744*), *AGTR1* 1166 *A/C* (*rs5186*), *IL 10* – 1082 *A/G* (*rs1800896*), *CYP11B2* – 344 *C/T* (*rs1799998*), *ADD1* 1378 *G/T* (*rs4961*), *EDN1* 594 *G/T* (*rs5370*), *GNB3* 825 *C/T* (*rs5443*), *MTHFR* (*rs1801133*), *MTRR* (*rs1801394*), *MTR* (*rs1805087*), *F2* (*rs1799963*), *F5* (*rs6025*), *F7* (*rs6046*), *F13A1* (*rs5985*) статистически значимых различий в распределении генотипов и аллелей между подгруппами не установлено.

Варианты нуклеотидной последовательности генов РААС, сосудистого ремоделирования, гемостаза и фолатного цикла у больных группы активного наблюдения в зависимости от времени дебюта ИБС. Оценка ВНП генов выполнена у 117 пациентов подгруппы ИБС-ПКВ и у 124 пациентов подгруппы ИБС-ДКВ. Статистическая проверка распределения генотипов показала соответствие равновесию Харди-Вайнберга для большинства ВНП. Исключение составил вариант – 1082 *A/G* (*rs1800896*) гена *IL-10* (интерлейкина-10) в подгруппе ИБС-ДКВ ($p = 0,039$), при сравнении частот аллелей значимых различий не выявлено. Вместе с тем, получены статистически значимые и пограничные различия по распределению отдельных генотипов: 894 *G/T* *eNOS* (*rs1799983*) – генотипы *G/T* ($p = 0,034$) и *G/G* ($p = 0,049$); 786 *T/C* *eNOS* (*rs2070744*) – генотипы *C/T* ($p = 0,050$) и *T/T* ($p = 0,048$); –1082 *A/G* (*rs1800896*) гена *IL-10* – генотип *A/G* ($p = 0,050$); 1378 *G/T* *ADD1* (*rs4961*) – генотипы *G/G* и *G/T* ($p = 0,050$). Аллели риска (*F2* *rs1799963*, *F5* *rs6025*, *ITGA2* *rs1126643*, *ITGB3* *rs5918*, *MTHFR* *rs1801131/rs1801133*, *MTRR* *rs1801394*, *MTR* *rs1805087*) характеризовались высокой частотой выявления в обеих подгруппах. Анализ ВНП генов гемостаза (*F2*, *F5*, *FGB*, *F13A1*, *ITGA2*, *ITGB3*, *SERPINE1*, *F7*) и фолатного цикла (*MTHFR*, *MTRR*, *MTR*) не выявил значимых различий в распределении генотипов между подгруппами ИБС-ПКВ и ИБС-ДКВ.

Тревожно-депрессивный спектр, когнитивный статус и приверженность к терапии у больных ИБС в зависимости от тяжести перенесенной инфекции. Оценка уровней тревоги и депрессии у больных ИБС в постковидном периоде показала более высокие значения при среднетяжёлом течении COVID-19. По шкале HADS медианный уровень тревоги составил 7,00 баллов против 6,00 при лёгкой форме инфекции ($p = 0,003$), депрессии – 5,00 против 4,00 ($p < 0,001$). Клинически значимая тревога и субклиническая депрессия чаще встречались у

пациентов после среднетяжёлого COVID-19 ($p = 0,027$ и $p = 0,011$). Оценка когнитивных функций по шкале MMSE выявила преобладание предметных расстройств в обеих подгруппах, однако при среднетяжёлом течении COVID-19 чаще диагностировались лёгкая и умеренная деменция (40,4 % и 12,3 % против 28,1 % ($p = 0,008$) и 6,4 % ($p = 0,048$)). Средний показатель по MMSE в этой подгруппе составил 23,00 [22,00; 25,00] балла, что оказалось значимо ниже по сравнению с 25,00 [23,00; 27,00] баллами при лёгком течении инфекции ($p < 0,001$). По шкале MAQ наиболее часто фиксировался показатель 1 балл, отражающий редкие пропуски приёма препаратов, тогда как полная неприверженность встречалась крайне редко (< 3 %). В целом уровень приверженности в подгруппах после лёгкого и среднетяжёлого течения COVID-19 был сопоставим без статистически значимых различий.

Тревожно-депрессивный спектр, когнитивный статус и приверженность к терапии у больных в зависимости от времени дебюта ИБС по отношению к перенесенной COVID-19. Сравнение уровней тревоги и депрессии по шкале HADS между подгруппами ИБС-ПКВ и ИБС-ДКВ не выявило статистически значимых различий ($p = 0,495$ и $p = 0,186$ соответственно); в обеих группах преобладали субклинические проявления. Когнитивный статус по шкале MMSE также оказался сопоставимым (24,0 балла в обеих подгруппах; $p = 0,131$), при этом доминировали предметные расстройства, а частота лёгкой и умеренной деменции значимо не различалась. Оценка приверженности к терапии по шкале MAQ показала недостаточный её уровень у большинства пациентов обеих подгрупп. Высокая приверженность фиксировалась лишь у 20–21 % больных, умеренная – у более 2/3, а низкая достоверно чаще встречалась при ИБС-ДКВ (12,4 % vs 7,1 %; $p = 0,038$).

Персонализированный алгоритм прогнозирования наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий у больных стабильной ИБС в постковидном периоде. С целью разработки персонализированных алгоритмов прогнозирования гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (ГЗСКА) у больных стабильной ИБС в постковидном периоде была построена многофакторная модель логистической регрессии (Таблица 8). В качестве независимых предикторов риска наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий выделены: среднетяжёлое течение COVID-19 в анамнезе, увеличение диаметра аорты $> 3,28$ см, сегментарные нарушения локальной сократимости миокарда левого желудочка, атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, уровень мочевой кислоты $> 308,5$ мкмоль/л, снижение ХС-ЛВП $< 1,27$ ммоль/л, высокий резидуальный риск по ХС-ЛНП, ТГ $> 9,46$, фибриноген $> 3,2$, стаж АГ > 16 лет, возраст более 56 лет.

Таблица 8 – Значения ковариат в моделях логистической регрессии, влияющих на риск развития гемодинамически значимого поражения коронарных артерий у больных, перенесших COVID-19

Ковариаты	Однофакторные модели		Многофакторная модель	
	ОШ [95 % ДИ]	p	ОШ [95 % ДИ]	p
Среднетяжелое течение COVID-19 в анамнезе	2,19 [1,36; 3,6]	< 0,002*	1,84 [1,02; 3,39]	0,047*
Длительность АГ > 16,5 года	2,23 [1,33; 3,89]	0,003*	1,85 [0,98; 3,6]	0,064
Возраст > 56 лет	1,85 [1,14; 2,99]	0,012*	1,65 [0,88; 3,09]	0,116
Диаметр аорты > 3,28 см	3,63 [2,27; 5,89]	< 0,001*	2,52 [1,42; 4,55]	0,002*
Сегментарное нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ	3,81 [2,07; 7,6]	< 0,001*	2,91 [1,27; 7,37]	0,002*
Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий	3,19 [1,93; 5,28]	< 0,001*	2,56 [1,37; 4,78]	0,003*
Мочевая кислота > 308,5 мкмоль/л	2,9 [1,82; 4,64]	< 0,001*	2,22 [1,25; 3,95]	0,006*
ХС-ЛВП < 1,27 ммоль/л	2,72 [1,7; 4,42]	< 0,001*	1,99 [1,11; 3,62]	0,021*
Высокий резидуальный риск по ХС-ЛНП	2,86 [1,72; 4,73]	< 0,001*	2,48 [1,31; 4,7]	0,005*
ТГИ более 9,46	3,1 [1,65; 6,39]	< 0,001*	1,89 [0,91; 4,22]	0,102
Фибриноген > 3,25 г/л	2,3 [1,33; 3,9]	0,002*	1,81 [0,89; 3,66]	0,096
Примечание. В таблицу включены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе ($p < 0,3$); * – $p < 0,05$; ЛЖ – левый желудочек; ТГИ – триглицерид-глюкозный индекс; САД – систолическое артериальное давление; ХС-ЛНП – липопротеин низкой плотности; ХС-ЛВП – липопротеин высокой плотности.				

Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены наилучшие в сумме показатели чувствительности – 82,9 % и специфичности – 71,4 % (Рисунок 3) для порогового значения вероятности риска наличия хирургического уровня поражения коронарного русла, равного 53,7 %.

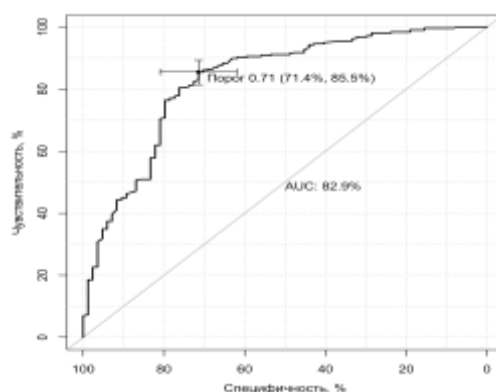


Рисунок 3 – ROC-кривая для многофакторной модели вероятности риска наличия хирургического уровня поражения коронарного русла (n = 392)

Для исследования прогностических свойств многофакторной модели наличия хирургического уровня поражения коронарного русла у больных ИБС в постковидном периоде рассчитаны прогностические метрики (Таблица 9).

Таблица 9 – Прогностические метрики многофакторной модели гемодинамически значимого поражения коронарных артерий

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

Многофакторная регрессионная модель характеризовалась высокой прогностической способностью ($\chi^2 = 149,81$; $p < 0,001$; R^2 McFadden = 0,33; R^2 Cox and Snell = 0,31; R^2 Nagelkerke = 0,46), диагностической точностью 82,6 %, высокой дискриминационной способностью (AUC = 82,9 %) и адекватной калибровкой по критерию Hosmer – Lemeshow ($p = 0,180$).

На основе многофакторной логистической модели создан программный продукт – калькулятор для ЭВМ, позволяющий осуществлять индивидуализированное прогнозирование риска наличия ГЗСКА у больных стабильной ИБС в постковидном периоде, ссылка для скачивания https://sibguti.shinyapps.io/risk_hscad_calc_1_0_0/. Для удобства практического применения на Рисунке 4 представлен QR-код, обеспечивающий прямой доступ к онлайн калькулятору.



Рисунок 4 – QR-код для доступа к калькулятору прогнозирования риска наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий

ВЫВОДЫ

1. У больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде в сравнении с больными, обследованными до начала пандемии COVID-19, заболевание характеризовалось более тяжёлым клиническим течением с большей частотой стенокардии напряжения III ФК (32,0 % vs 20,4 %; $p = 0,002$), хронической сердечной недостаточности III ФК NYHA (25,5 % vs 9,3 %; $p < 0,001$), более частым недостижением целевых уровней артериального давления (43,2 % vs 27,6 %; $p < 0,001$), более высоким резидуальным риском атерогенной дислипидемии (96,5 % vs 92,3 %; $p = 0,031$), большей распространённостью диастолической дисфункции (91,2 % vs 83,6 %; $p < 0,001$), а также большей частотой гемодинамически значимого многососудистого поражения коронарных артерий (46,6 % vs 22,4 %; $p < 0,001$), вовлечения магистральных сосудов и наличия рестенозов (51,7 % vs 33,3 %; $p < 0,001$).

2. У больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19 среднетяжелого течения давностью более 12 недель, формировался более неблагоприятный клинико-функциональный фенотип по сравнению с больными, перенесшими легкую форму инфекции: чаще выявлялись ожирение II степени (23,7 % vs 12,8 %; $p = 0,004$), был длительнее гипертонический анамнез (15,0 vs 10,0 лет; $p = 0,009$), чаще отмечено недостижение целевых уровней артериального давления (52,6 % vs 32,5 %; $p < 0,001$), была более высокая частота диастолической дисфункции (94,7 % vs 88,2 %; $p = 0,015$), чаще диагностированы хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса (11,8 % vs 3,9 %; $p = 0,003$) и III функциональный класс стенокардии напряжения (39,0 % vs 24,1 %; $p < 0,001$) с большей частотой средних и больших дефектов перфузии миокарда по данным сцинтиграфии, чаще диагностировались сахарный диабет 2 типа (37,7 % vs 25,6 %; $p = 0,007$) и хроническая болезнь почек стадии С3 (32,5 % vs 19,7 %; $p = 0,003$).

3. У больных стабильной ишемической болезнью сердца, впервые диагностированной в постковидном периоде, по сравнению с больными ишемической болезнью сердца, установленной до перенесенной коронавирусной инфекции, выявлены меньшая длительность гипертензивного анамнеза (9,5 vs 15,0 года; $p < 0,001$), более низкая частота III функционального класса стенокардии напряжения (18,5 % vs 31,4 %; $p = 0,003$), диастолической дисфункции (87,7 % vs 94,1 %; $p = 0,026$) и инфаркта миокарда в анамнезе (24,1 % vs 46,6 %; $p < 0,001$) при большей частоте повторных инфарктов миокарда (12,3 % vs 5,1 %; $p = 0,008$).

4. Особенности поражения коронарного русла у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде связаны как с тяжестью перенесенной инфекции, так и со временем дебюта заболевания: у перенесших COVID-19 среднетяжелого течения чаще выявлялись гемодинамически значимые стенозы (86,4 % vs 68,0 %; $p < 0,001$), многососудистое поражение (53,3 % vs 42,8 %; $p = 0,045$) и случаи рестеноза коронарных артерий (65,9 % vs 22,8 %; $p < 0,001$); у больных ишемической болезнью сердца, впервые диагностированной в постковидном периоде, чаще определялось наличие неизмененного коронарного русла (7,7 % vs 3,0 %; $p = 0,029$) и гемодинамически незначимые стенозы коронарных артерий (11,3 % vs 2,5 %; $p < 0,001$).

5. Значения показателей системного воспаления, маркеров ремоделирования миокарда и липидного спектра у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде варьировали в зависимости от тяжести перенесенной инфекции и времени дебюта заболевания: у больных, перенесших среднетяжелое течение COVID-19, отмечались более высокие уровни моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 ($p < 0,001$), фактора некроза опухоли- α ($p < 0,001$), интерлейкина- 1β ($p < 0,001$), высокочувствительного С-реактивного белка ($p < 0,001$), D-димера ($p < 0,001$) и NT-proBNP ($p < 0,001$), при отсутствии значимых различий уровня sST2, а также более выраженные проявления атерогенной дислипидемии – повышение значений аполипопротеина В ($p < 0,001$), соотношения ApoB/ApoA1 ($p < 0,001$), липопротеина(а) ($p < 0,001$) и триглицерид-глюкозного индекса ($p < 0,001$), что сопровождалось более высокой частотой резидуального риска, ассоциированного с не-ХС-ЛВП ($p = 0,025$), триглицеридами ($p = 0,014$) и вчСРБ ($p < 0,001$); при ишемической болезни сердца, диагностированной до перенесенной коронавирусной инфекции, чаще выявлялись повышенные уровни сосудистого эндотелиального фактора роста ($p = 0,029$), цистатина С ($p < 0,001$), мочевой кислоты ($p < 0,001$), NT-proBNP ($p = 0,010$), вчСРБ ($p = 0,012$) и миоглобина ($p = 0,003$).

6. У больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде выявлены ассоциации между среднетяжелым течением перенесенной инфекции COVID-19 и определенными вариантами нуклеотидной последовательности генов, участвующих в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, сосудистого тонуса, воспаления и

гемостаза: генами-кандидатами развития среднетяжелого течения инфекции являются следующие варианты: *DEL/DEL гена ACE 287 INS/DEL (rs1799752)*, *C/C гена AGT 704 T/C (rs699)*, *G/A гена AGTR2 1675 G/A (rs1403543)*, *T/T гена eNOS 894 G/T (rs1799983)*, *T/T гена ITGA2 807 C/T (rs1126643)*, *C/C гена ITGB3 1565 T/C (rs5918)*; к числу генов, потенциально предрасполагающих к развитию ишемической болезни сердца в постковидном периоде, относятся: *786 T/C eNOS (rs2070744)*, *894 G/T eNOS (rs1799983)* и *1378 G/T ADD1 (rs4961)*.

7. У больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19 среднетяжелой степени, имела место высокая распространенность тревожно-депрессивных расстройств и когнитивных нарушений, способствующих снижению приверженности к терапии и ухудшению качества жизни.

8. На основании многофакторного логистического регрессионного анализа сформирована прогностическая модель – программа для ЭВМ, включающая ключевые предикторы гемодинамически значимого поражения коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде (среднетяжелое течение COVID-19 в анамнезе, возраст старше 56,5 года, длительность артериальной гипертензии более 16,5 года, диаметр аорты более 3,28 см, атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, нарушение сегментарной локальной сократимости миокарда левого желудочка, концентрация мочевого кислоты свыше 308,5 мкмоль/л, ХС-ЛВН менее 1,27 ммоль/л, триглицерид-глюкозный индекс более 9,46, высокий резидуальный риск по ХС-ЛПН), что позволяет рассчитывать индивидуальную вероятность гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий для определения персонализированной стратификации риска и обоснованности выбора диагностической и лечебной тактики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется учитывать факт перенесенной инфекции SARS-CoV-2 и степень ее тяжести при стратификации риска прогрессирования стабильной ишемической болезни сердца: больные, перенесшие COVID-19 среднетяжелой степени тяжести, представляют группу с более тяжелым клиническим течением стабильной ишемической болезни сердца и требуют интенсифицированного диспансерного наблюдения.

2. Рекомендуется проведение углубленного лабораторного обследования больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших среднетяжелое течение COVID-19, для раннего выявления остаточного сердечно-сосудистого риска; рекомендуется в перечень биомаркеров включать липопротеин(а), аполипопротеин В и соотношение ApoB/ApoA1, триглицерид-глюкозный индекс, высокочувствительный С-реактивный белок, интерлейкин-1 β , моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 и NT-proBNP; оценка указанных показателей позволяет более точно стратифицировать риск неблагоприятного течения ишемической болезни сердца в постковидном периоде.

3. Рекомендуется при наличии технической и организационной возможности использование генетических маркеров, ассоциированных с более тяжелым течением стабильной ишемической болезни сердца в постковидном периоде, включая варианты нуклеотидной последовательности в генах ангиотензин-альдостероновой системы (287 *INS/DEL* (rs1799752) гена *ACE*, 704 *T/C* (rs699) гена *AGT*, 1675 *G/A* (rs1403543) гена *AGTR2* и эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса (894 *G/T* (rs1799983) гена *eNOS*, 807 *C/T* (rs1126643) гена *ITGA2*, 1565 *T/C* (rs5918) гена *ITGB3*, в качестве дополнительных инструментов оценки клинико-генетического статуса пациентов.

4. Рекомендуется больным стабильной ишемической болезнью сердца, перенесшим инфекцию SARS-CoV-2, особенно при среднетяжелом течении заболевания, скрининговая оценка когнитивного статуса с использованием шкалы MMSE, а также психоэмоционального состояния по шкале HADS.

5. На основе разработанного калькулятора рекомендуется использование в клинической практике алгоритма оценки риска гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде с учетом клинико-лабораторных и инструментальных показателей.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Обследование больных проводилось в условиях одного кардиологического центра, что может ограничивать экстраполяцию результатов на более широкую популяцию и снижать их обобщаемость.

2. Отсутствие динамического наблюдения не позволяет в полной мере установить причинно-следственные связи между перенесенной коронавирусной инфекцией и клинико-ангиографическими изменениями у больных стабильной ишемической болезнью сердца.

3. Построенная прогностическая модель и разработанный онлайн-калькулятор оценки риска наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий требуют дополнительной валидации на независимых выборках больных и в многоцентровых исследованиях для подтверждения их воспроизводимости и клинической ценности.

Отмеченные ограничения во многом связаны с объективными условиями. В перспективе предполагается проведение дополнительных исследований для внешней валидации прогностической модели и подтверждения её клинической значимости.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мадонов, П. Г. Нейропсихиатрические особенности текущей пандемии COVID-19 (анализ зарубежных публикаций 2020 года) / П. Г. Мадонов, Л. Д. Хидирова, Д. А. Деришева // **Медицинский алфавит**. – 2020. – № 33. – С. 58–61.

2. Деришева, Д. А. Особенности течения ишемической болезни сердца в постковидном периоде / Д. А. Деришева, Д. А. Яхонтов, О. В. Дуничева // **Journal of Siberian Medical Sciences**. – 2023. – № 1. – С. 18–30.
3. Деришева, Д. А. Ишемическая болезнь сердца в постковидном периоде (обзор литературы) / Д. А. Деришева, Д. А. Яхонтов // **Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки**. – 2023. – № 08/2. – С. 155–160.
4. Атерогенная дислипидемия и предикторы вероятности гемодинамически значимого поражения коронарного русла у больных стабильной ИБС в постковидном периоде / Д. А. Деришева, Д. А. Яхонтов, В. Л. Лукинов, Э. Ф. Аглетдинов. – DOI: 10.60797/IRJ.2024.144.58. – Текст : электронный // **Международный научно-исследовательский журнал**. – 2024. – № 6 (144). – URL: <https://research-journal.org/archive/6-144-2024-june/10.60797/IRJ.2024.144.58>.
5. Генетические полиморфизмы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде / Д. А. Деришева, Д. А. Яхонтов, О. В. Дуничева, В. Л. Лукинов // **Сибирский медицинский вестник**. – 2024. – № 3. – С. 20–31.
6. Деришева, Д. А. Когнитивная дисфункция и влияние тревожно-депрессивных расстройств на течение стабильной ишемической болезни сердца в постковидном периоде / Д. А. Деришева, Д. А. Яхонтов, В. Л. Лукинов. – DOI: 10.24412/2075-4094-2024-6-1-8. – Текст : электронный // **Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание**. – 2024. – № 6. – С. 56–64. – URL: <http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2024-6/1-8.pdf>.
7. Яхонтов, Д. А. Системное воспаление у больных со стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде в зависимости от тяжести перенесённой COVID-19 / Д. А. Яхонтов, Д. А. Деришева, В. Л. Лукинов // **Бюллетень медицинской науки**. – 2024. – № 3 (35). – С. 47–55.
8. Яхонтов, Д. А. Липопротеин (а) как предиктор вероятности мультифокального атеросклероза у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде / Д. А. Яхонтов, Д. А. Деришева // **Атеросклероз**. – 2025. – Т. 21, № 1. – С. 34–48.
9. Течение стабильной ишемической болезни сердца и нарушения ритма в постковидном периоде / Д. А. Деришева, Д. А. Яхонтов, Л. Д. Хидирова [и др.] // **Врач**. – 2025. – № 6. – С. 46–53.
10. Полиморфизм генов гемостаза и фолатного цикла как предиктор тяжести течения COVID-19 / Д. А. Деришева, Д. А. Яхонтов, В. Л. Лукинов, Э. Ф. Аглетдинов // **Саратовский научно-медицинский журнал**. – 2025. – Т. 21, № 2. – С. 161–167.

11. **Деришева, Д. А.** Предикторы прогрессирования стабильной ишемической болезни сердца в постковидном периоде / **Д. А. Деришева**, Д. А. Яхонтов, В. Л. Лукинов // **Фундаментальная и клиническая медицина**. – 2025. – Т. 10, № 2. – С. 82–95.
12. Особенности течения ишемической болезни сердца в постковидном периоде: одномоментное исследование / **Д. А. Деришева**, Д. А. Яхонтов, Л. Д. Хидирова, В. Л. Лукинов. – DOI: 10.17816/KMJ655536. – Текст : электронный // **Казанский медицинский журнал**. – 2025. – Т. 106, № 5. – С. 717–723. – URL: <https://kazanmedjournal.ru/kazanmedj/issue/view/13710>.
13. **Деришева, Д. А.** Влияние перенесённой SARS-CoV-2 инфекции на течение стабильной ишемической болезни сердца и резидуальный риск / **Д. А. Деришева**, Д. А. Яхонтов, В. Л. Лукинов. – DOI: 10.31550/1727-2378-T(K)10.25_OF. – Текст : электронный // **Доктор.Ру**. – 2025. – Т. 24, № 6. – С. 82–95. – URL: <https://journaldoctor.ru/catalog/kardiologiya/vliyanie-perenesennoy-sars-cov-2-infektsii-na-techenie-stabilnoy-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-i-rez/>.
14. Варианты нуклеотидной последовательности генов сосудистого ремоделирования и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с ишемической болезнью сердца в постковидном периоде / **Д. А. Деришева**, Д. А. Яхонтов, В. А. Вавилин, В. Л. Лукинов // **Медицинский совет**. – 2025. – № 19 (16) – С. 77–85.
15. Яхонтов, Д. А. Персональный алгоритм прогнозирования гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде / Д. А. Яхонтов, **Д. А. Деришева**, В. Л. Лукинов // **Российский кардиологический журнал**. – 2025. – № 30 (12). – С. 15–23.
16. **Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2025687768** Российская Федерация. Калькулятор прогнозирования наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде : № 2025687768 : заявл. 09.09.2025 : опубл. 15.10.2025 / **Деришева Д. А.**, Яхонтов Д. А., Лукинов В. Л. ; правообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2 574 Кб.
17. Яхонтов, Д. А. Ишемическая болезнь сердца в постковидном периоде / Д. А. Яхонтов, **Д. А. Деришева** // Российский национальный конгресс кардиологов : сб. материалов конгресса. – Москва, 2023. – С. 296.
18. **Деришева, Д. А.** Генетические полиморфизмы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде / **Д. А. Деришева**, Д. А. Яхонтов // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29 (8S). – С. 339.
19. **Деришева, Д. А.** Стабильная ишемическая болезнь сердца после перенесённой

коронавирусной инфекции / **Д. А. Деришева**, Д. А. Яхонтов // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29 (8S). – С 156.

20. **Деришева, Д. А.** Генетические полиморфизмы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде / **Д. А. Деришева**, Д. А. Яхонтов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № 6S. – С. 11.

21. **Деришева, Д. А.** Маркеры системного воспаления у больных со стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде в зависимости от тяжести перенесённой COVID-19 / **Д. А. Деришева**, Д. А. Яхонтов // XI съезд кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская кардиология – 2025: от профилактики сердечно-сосудистых заболеваний к активному долголетию»: материалы съезда. – Томск, 2025. – С. 100

22. **Деришева, Д. А.** Особенности дебюта стабильной ишемической болезни сердца у пациентов в постковидном периоде / **Д. А. Деришева**, Д. А. Яхонтов // XIII Евразийский конгресс кардиологов: материалы конгресса. – Москва, 2025. – С. 31.

23. **Деришева, Д. А.** Впервые возникшая ишемическая болезнь сердца в постковидном периоде / **Д. А. Деришева**, Д. А. Яхонтов // Российский кардиологический журнал. – 2025. – № 30 (8S). – С. 100.

24. **Деришева, Д. А.** Липопротеин (а) как предиктор вероятности мультифокального атеросклероза у больных стабильной ишемической болезни сердца в постковидном периоде / **Д. А. Деришева**, Д. А. Яхонтов // Российский кардиологический журнал. – 2025. – № 30 (8S). – С. 111.

25. **Деришева, Д. А.** Влияние генетических вариаций ренин-ангиотензиальдостероновой системы и эндотелиальной функции на манифестацию стабильной ИБС после COVID-19 / **Д. А. Деришева**, Д. А. Яхонтов // VII Международная конференция Евразийской ассоциации кардиологов «Спорные и нерешённые вопросы кардиологии»: материалы конф. – Москва, 2025. – С. 12.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АКШ	аортокоронарное шунтирование
АpoA1	аполипопротеин А1
АpoB	аполипопротеин В
АПФ-2	ангиотензин-превращающий фермент-2
АСБ	атеросклеротическая бляшка

БСЖК	биохимические сывороточные жирные кислоты
БЦА	брахиоцефальные артерии
ВНП	вариант нуклеотидной последовательности
ГЗСКА	гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
ЖКБ	желчнокаменная болезнь
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЖЭ	желудочковая экстрасистолия
ИБС-ПКВ	впервые диагностированная ИБС в постковидном периоде
ИБС-ДКВ	ИБС, диагностированная до перенесенной коронавирусной инфекции
ИМ	инфаркт миокарда
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
Ил	интерлейкин
ИФА	иммуноферментный анализ
КСР	конечный систолический размер
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ХС-ЛВН	липопротеины высокой плотности
ЛКА	левая коронарная артерия
ХС-ЛПН	липопротеины низкой плотности
Лп(а)	липопротеин (а)
ЛЖ	левый желудочек
МЖП	межжелудочковая перегородка
МФА	мультифокальный атеросклероз
ОА	огибающая артерия
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОХ	общий холестерин
ПКА	правая коронарная артерия
ПНА	передняя нисходящая артерия
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РР	резидуальный риск
САД	систолическое артериальное давление
СД 2 типа	сахарный диабет 2 типа
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СО	стандартное отклонение

Ср.	среднее арифметическое
вчСРБ	высокочувствительный С-реактивный белок
ТГ	триглицериды
ТГИ	триглицерид-глюкозный индекс
ФВ ЛЖ	фракции выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ФП	фибрилляция предсердий
ХБП	хроническая болезнь почек
ХС-ЛВН	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛПН	холестерин липопротеинов низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	чрескожные коронарные вмешательства
ЭХО-КГ	эхокардиография
COVID-19	коронавирусная болезнь 2019
HADS	госпитальная шкала тревоги и депрессии
HbA1c	гликированный гемоглобин
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein 1 Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1
MMSE	mini-mental state examination мини шкала оценки ментального состояния
NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром
sST2	soluble Suppression of Tumorigenicity 2 растворимая форма белка sST2
TNF α	Tumor Necrosis Factor alpha фактор некроза опухоли α
VEGF	Vascular endothelial growth factor факторы роста эндотелия сосудов