На правах рукописи

ЛУНИНА АЛЕКСАНДРА ВЛАДИМИРОВНА

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

3.1.22. Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Самара, 2026

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

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **Константинов Дмитрий Юрьевич**

Официальные оппоненты:

Козлов Константин Вадимович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропической медицины, начальник кафедры.

Паньков Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация: федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Защита диссертации состоится «_____» _____г. в __.__ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.08 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «____» _____ 2026 года.

Учёный секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент **Хивинцева Елена Викторовна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Несмотря на формальное завершение пандемии COVID-19 эпидемический потенциал этой инфекции остается высоким ввиду повсеместного распространения вируса SARS-CoV-2 в мире и в России, его постоянной изменчивости, нестойкого поствакцинального и постинфекционного иммунитета [Акимкин В.Г, и соавт., 2022; Валишин Д.А., 2020; Никонова А.А., 2020; Любавин А.В., 2022]. Тяжесть новой коронавирусной инфекции (НКИ) определяется не только дыхательной недостаточностью, но и выраженностью синдрома системного воспаления с возможностью поражения сердечно-сосудистой системы, особенно у коморбидных пациентов [Горелов А.В. и соавт., 2020; Жданов К.В., Козлов К.В., 2022; Ding T., 2025]. Опыт пандемии COVID-19 продемонстрировал высокую летальность от сердечно-сосудистых осложнений, достигающую 40% в отдельных группах пациентов [Chilazi M., 2021; Gregorio C., 2025]. При развитии у больных COVID-19 острого коронарного синдрома (ОКС) летальность повышается в 3,3 раза [Chen X., 2020; Soltani M., 2020]. В клинической картине COVID-19 и ОКС есть общие симптомы и синдромы (боль в грудной клетке, дыхательная недостаточность, гипотония и др.), не позволяющие однозначно трактовать их происхождение, при этом определенные лабораторные данные (СРБ, фибриноген, ферритин, D-димер и др.) неспецифичны, а результаты ЭКГ, тропонинового теста, анализ уровня мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) не всегда соответствуют характеру повреждения миокарда [Изможерова Н.В., 2023; Крюков Е.В., 2021; Паньков А.С., 2021; Серебренников И.И., 2023]. Наличие общих патогенетических механизмов, которые лежат в основе указанных патологических состояний, с учетом инфекционного процесса в настоящее время не до конца изучены. Своевременная диагностика такого осложнения как ОКС и адекватное его лечение улучшают исход НКИ [Ган Е.И., 2022; Намитоков А.М., 2020]. Возможность раннего прогнозирования ОКС у больных НКИ, вызванной SARS-CoV-2 является актуальным направлением и требует дальнейшего изучения. Определенный интерес представляет прогноз различных вариантов ОКС, как осложнений коронавирусной инфекции COVID-19, а также риска летального исхода, для разработки индивидуальных стратегий лечения конкретного пациента.

Степень разработанности темы исследования

В современной научной литературе накоплен обширный массив данных о патогенезе и клинических проявлениях новой коронавирусной инфекции вызванной SARS-CoV-2. Изучены клинико-лабораторные, инструментальные и иммунологические аспекты COVID-19, включая патогенетические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы [Канорский С.Г., 2021; Михайловская Т.В., 2020; Ackermann M., 2020]. Были выдвинуты предположения о нескольких потенциальных механизмах, включая прямое вирусное повреждение клеток, системную воспалительную реакцию с повреждением, опосредованное цитокинами, микрососудистый тромбоз, эндотелиальную дисфункцию и дисбаланс между потребностью и поступлением кислорода к миокарду из-за тяжелого гипоксического состояния, что может привести к инфаркту миокарда (ИМ) 2 типа [Кашталап В.В., 2023]. Более того, COVID-19, как и некоторые инфекционные заболевания, может способствовать нестабильности атеросклеротических бляшек, образованию тромбов и провоцировать ИМ 1 типа [Усенко Д.В., 2023; Фисун А.Я., Лобзин Д.В., 2021].

У пациентов с COVID-19 цитокиновый шторм может приводить к быстрому образованию новых коронарных бляшек наряду с дестабилизацией ранее существовавших и прямому

повреждению миокарда. Кроме избыточной выработки цитокинов SARS-CoV-2 вызывает образование протеаз, факторов свертывания крови, кислородных радикалов и вазоактивных молекул, приводящих к повреждению эндотелия, разрушению фиброзной оболочки и формированию тромба [Плоскирева А.А., 2024; Махова В.В., 2023; Fu L., 2020]. Однако характер изменений этих показателей у больных COVID-19 при различных вариантах развития ОКС изучен недостаточно. Исследования, посвященные клинико-лабораторным особенностям осложненного течения и прогнозу развития ОКС при коронавирусной инфекции COVID-19 малочисленны и не дают исчерпывающего представления об особенностях различных вариантов развития ОКС при НКИ, вызванной SARS-CoV-2 [Валишин Д.А., 2021; Гущина О.И., 2024; Левина Ю.Д, 2023; Zdanyte M., 2022].

Выраженные изменения биохимического состава крови, водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, системы гемостаза и иммунологического профиля, характерные для осложненного течения коронавирусной инфекции COVID-19, выступают ключевыми предикторами развития ОКС. Глубокое изучение этих нарушений необходимо для раскрытия механизмов трансформации инфекционного процесса в кардиоваскулярную катастрофу, а также для разработки эффективных алгоритмов прогнозирования различных вариантов ОКС и летального исхода у данной когорты пациентов, что имеет научно-практическое значение в рамках клинической инфектологии.

Цель исследования

Разработка математической модели прогнозирования вариантов острого коронарного синдрома и риска летального исхода при коронавирусной инфекции COVID-19 на основе выявления ее клинико-лабораторных, иммунологических и инструментальных особенностей.

Задачи исследования

1. Выявить клинико-лабораторные и инструментальные особенности течения коронавирусной инфекции COVID-19 с развитием острого коронарного синдрома.
2. Определить предикторы летального исхода коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной острым коронарным синдромом.
3. Провести сравнительный анализ изменений биохимических, иммунологических и инструментальных параметров у больных коронавирусной инфекцией COVID-19 с развитием различных вариантов острого коронарного синдрома.
4. Разработать математическую модель прогнозирования вариантов острого коронарного синдрома и риска летального исхода при коронавирусной инфекции COVID-19.

Научная новизна исследования

Впервые представлена комплексная клинико-лабораторная и инструментальная оценка, включающая отдельные биохимические показатели повреждения тканей, параметры гемостаза, цитокинов, кислотно-основного состояния, водно-электролитного баланса крови, компонентов эхокардиографии при коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной острым коронарным синдромом.

Определены биомаркеры развития различных вариантов острого коронарного синдрома при коронавирусной инфекции COVID-19 и их роль в прогнозировании летального исхода.

На основании оценки индивидуальных клинических, лабораторных, инструментальных данных и их статистической обработки созданы математические модели для прогнозирования

различных вариантов развития острого коронарного синдрома и летального исхода у больных COVID-19.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования позволили на основании углубленного изучения клинико-лабораторных и инструментальных данных установить особенности течения коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной развитием острого коронарного синдрома и определить предикторы летального исхода у данной когорты пациентов.

Определена взаимосвязь основных параметров тяжести COVID-19 и потенциальных предикторов развития ОКС среди установленных нарушений в системе цитокинов, отдельных биохимических показателей воспаления и повреждения тканей, объемом поражения легких и международными шкалами SOFA и SAPS II, что позволяет повысить эффективность прогноза для своевременного принятия врачебного решения.

Разработан комплекс математических моделей и компьютерных программ, позволяющий прогнозировать различные варианты развития ОКС и риск летального исхода у больных COVID-19, для улучшения системы помощи и принятия врачебного решения. Разработанные модели предложены к использованию в клинической практике.

Методология и методы исследования

Теоретической основой исследования являются научные работы отечественных и зарубежных исследователей. При планировании дизайна исследования основополагающими явились принципы доказательной медицины. По своей методологии работа представлена как одноцентровое когортное проспективно-ретроспективное исследование.

В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы, разработан протокол исследования, выбраны объекты исследования и подобран перечень современных методов исследования, включающий общеклинические, лабораторные, рентгенологические и функциональные методы.

Набор пациентов и формирование групп проводились с 2021 по 2023 гг. в инфекционном отделении №1, №2 и отделении реанимации и интенсивной терапии Клиник СамГМУ Минздрава России, г. Самара.

Обследование проводилось в соответствии с протоколом исследования, принятым и одобренным этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (председатель – С.И. Кузнецов). Клинико-анамнестические, лабораторные и инструментальные методы обследования фиксировали в виде электронной таблицы, которые в дальнейшем подверглись статистической обработке и математическому моделированию.

Таким образом, настоящее исследование базируется на принципах научно-обоснованной медицинской практики, включая этапы планирования, непосредственного наблюдения, анализа и логического обобщения.

Положения, выносимые на защиту

1. Коронавирусная инфекция COVID-19, осложненная ОКС, характеризуется выраженным поражением легких, высокими баллами по шкалам SOFA и SAPS, нейтрофильным лейкоцитозом, лимфопенией, тромбоцитопенией, изменением иммуновоспалительного и гемостазиологического профиля.

2. При коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной ОКС, предикторами развития летального исхода являются возраст, значение шкалы SAPS II, время ускорения

потока на ЛА, уровень IFN-γ, IL-1β и IL-6, а также содержание КФК, триглицеридов, тропонина.

3. Установленные лабораторные и инструментальные особенности при коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной различными вариантами ОКС, дают возможность определить предикторы для прогнозирования этих вариантов.

4. Использование разработанных математических моделей прогнозирования различных вариантов развития ОКС и летального исхода заболевания у пациентов с COVID-19 могут использоваться в системе поддержки принятия врачебных решений.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность результатов исследования основывается на достаточном количестве наблюдений, строгом соблюдении критериев включения и исключения, применении методов и принципов доказательной медицины, а также использовании информативных лабораторных, инструментальных и статистических методах обследования. Результаты диссертационного исследования были представлены на II Поволжской научно-практической школе по клинической иммунологии и инфектологии (Самара, 2021 г.), научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфектологии» (г. Самара, 2022 г.), Национальной школе по инфекционным болезням (г. Самара, 2023 г.), на XVI и XVII Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (г. Москва, 2024 г, 2025 г.).

В рамках диссертационного исследования опубликовано 4 научных статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации результатов диссертационных работ на соискание ученной степени кандидата медицинских наук, из них 3 научных статьи в изданиях, входящих в международную реферативную базу данных и систему цитирования Scopus. Получено 2 патента на изобретение и 4 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Апробация работы проведена на заседании кафедр инфекционных болезней с эпидемиологией, детских инфекций, факультетской терапии, эндокринологии и гериатрии, анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 04.06.2026 г.)

Внедрение результатов исследования

Разработанные модели по прогнозированию различных вариантов развития ОКС и летального исхода у больных COVID-19 внедрены в работу инфекционных отделений №1, №2, отделения реанимации и интенсивной терапии, приемного отделения Клиник СамГМУ Минздрава России, а также в работу инфекционного отделения ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница №5».

Личный вклад автора

Все этапы выполнения диссертационного исследования осуществлены лично автором. Самостоятельно проведен поиск литературных источников и выполнен обзор литературы. Совместно с научным руководителем сформулирована тема диссертационной работы, разработан дизайн исследования, поставлены цель и задачи. Автором было лично проведено обследование каждого пациента, включенного в исследование, проанализированы результаты лабораторных, рентгенологических и функциональных методов исследования. Осуществлена статистическая обработка полученного материала и его содержательная интерпретация. На

основании результатов исследования были сделаны выводы и даны практические рекомендации. Текст диссертации полностью написан автором.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют шифру специальности 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки) п. 1 Изучение свойств возбудителей и их взаимодействие с организмом человека, иммунологические, патоморфологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме в процессе болезни; п. 2. Клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функции органов и систем, особенности течения заболевания во всех возрастных группах, в различных условиях окружающей среды и в сочетании с другими болезнями. Прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Фундаментальные клинико-патогенетические и эпидемиологические аспекты COVID-19: междисциплинарный подход к профилактике, диагностике, лечению и последующей реабилитации пациентов с коронавирусной инфекцией» (гос. рег. № АААА-А20-120071490075-0, от 14.07.2020 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 179 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав (3 из которых посвящены собственным исследованиям), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 205 литературных источников: 65 отечественных и 140 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 12 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе «Патогенетические предпосылки и триггерные механизмы развития острого коронарного синдрома при осложненном течении коронавирусной инфекции COVID-19» изложены современные данные о многофакторном патологическом процесс, в основе которого лежит феномен взаимного отягощения инфекционного и кардиоваскулярного звеньев патогенеза при НКИ, вызванной вирусом SARS-CoV-2. В обзоре обозначены патогенетические механизмы, включающие системный воспалительный ответ, прогрессирующий кризис системы гемостаза, гемический и циркуляторный гипоксический стресс, синдром острой гемодинамической перегрузки правых отделов сердца, инициирующие развитие ОКС как осложнение течения COVID-19.

Вторая глава «Материалы и методы исследований». Было проведено обследование пациентов, поступивших в инфекционное отделение Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Формирование выборки осуществлялось в соответствии с разработанными критериями.

Критериями включения в исследование являлись: возраст пациентов от 20 до 84 лет (мужчины и женщины); верифицированная коронавирусная инфекция COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения; наличие или отсутствие сопутствующего ОКС; проведение на догоспитальном этапе терапии, включающей исключительно противовирусные (умифеновир) и нестероидные противовоспалительные (парацетамол) препараты в стандартных

дозировках; наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критериями невключения в исследование служили: наличие в анамнезе тяжелых хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы; прием иных лекарственных препаратов (в том числе антикоагулянтов, дезагрегантов, глюкокортикостероидов, антибактериальных средств) на догоспитальном этапе; сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации (печеночная, почечная недостаточность); онкологические, аутоиммунные и аллергические заболевания в активной фазе; гемоконтактные инфекции (вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция); психические расстройства; период беременности и лактации; отказ пациента от участия в исследовании или проведения необходимого объема обследования.

Критериями исключения из исследования являлись: развитие в процессе динамического наблюдения иных интеркуррентных осложнений (помимо ОКС), в том числе послуживших причиной летального исхода.

Все пациенты были распределены на две репрезентативные группы наблюдения согласно цели и задачам исследования: 1 группа (n=104) - пациенты с COVID-19 с ОКС; 2 группа (n=96) - пациенты с COVID-19 без ОКС. Этапы исследования представлены на рис. 1.

Диагностика COVID-19, оценка степени его тяжести, а также диагноз ОКС проводились в строгом соответствии согласно действующим клиническим рекомендациям.

Пациенты 1 группы для углубленного анализа особенностей течения были стратифицированы на три подгруппы в зависимости от варианта ОКС. Подгруппа 1 (n=35) – пациенты с COVID-19 и нестабильной стенокардией (НС), подгруппа 2 (n=34) – пациенты с COVID-19 и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST), подгруппа 3 (n=35) пациенты с COVID-19 и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМспST).

Для выявления предикторов летального исхода COVID-19 с ОКС проведен сравнительный анализ показателей у пациентов с благоприятным - подгруппа А (n=89) и летальным исходом – подгруппа Б (n=15).

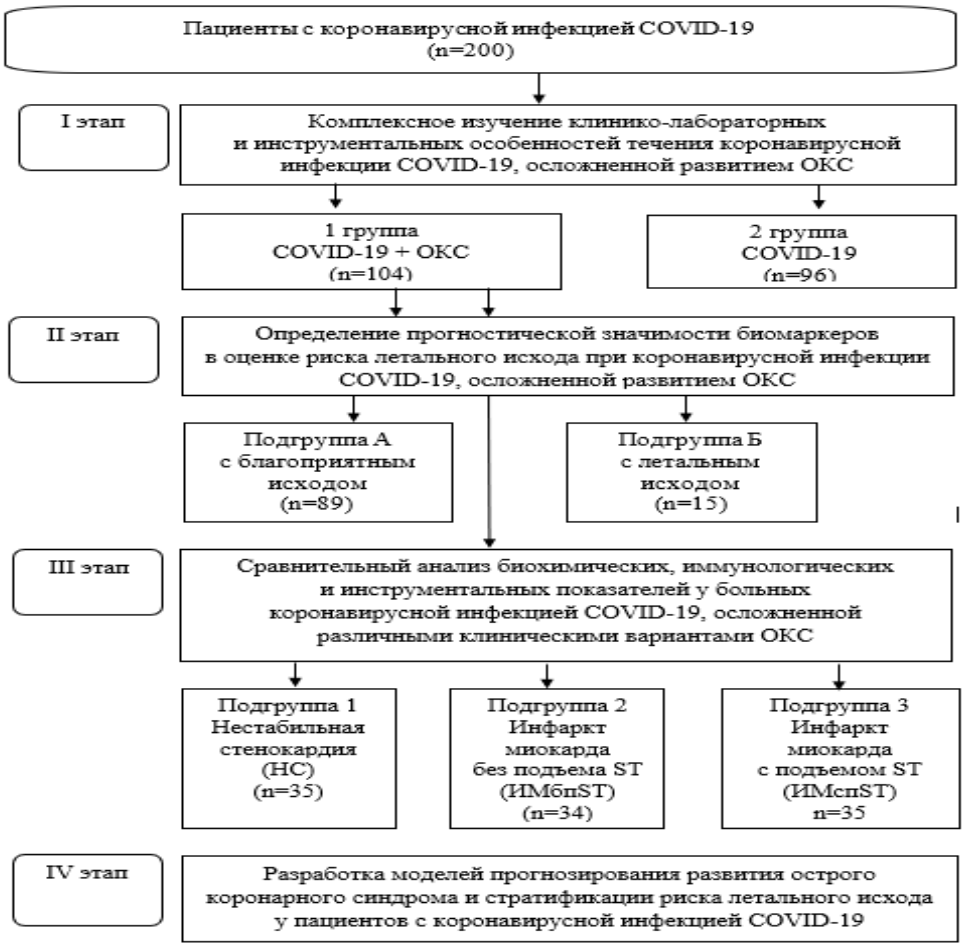


Рисунок 1. Дизайн исследования

Основные направления межгруппового сравнения, заложенные в дизайне исследования, включали: анализ клинико-анамнестических показателей (оценку возраста, пола, факторов кардиоваскулярного риска, тяжести состояния пациентов при поступлении в стационар по шкалам SOFA и SAPS II, а также параметров, характеризующих степень тяжести COVID-19 (объем поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии, уровень сатурации — SpO_2)); сравнительный анализ иммуновоспалительного статуса (детальное изучение сывороточного цитокинового профиля (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF-α, IFN-γ) в зависимости от клинического варианта развития ОКС для выявления специфических иммунологических особенностей сочетанной патологии); сравнительный анализ показателей гемостаза, биохимического состава крови и кислотно-щелочного состояния (КЩС) (определение особенностей коагулопатии, метаболических нарушений и маркеров повреждения миокарда (по уровням высокочувствительного тропонина и КФК) у пациентов с ИМспST, ИМбпST и НС.

Разработка прогностической модели развития ОКС сопровождалась многофакторным анализом полученных данных, направленным на идентификацию ключевых предикторов, позволяющих оценивать риски и клинические варианты возникновения ОКС, а также прогнозировать летальный исход у больных COVID-19

Статистический анализ данных выполняли в среде пакета SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NewYork, USA, лицензия № 5725-A54). Проверку соответствия нормальному закону распределения выполняли по критерию Шапиро - Уилка. Описательные статистики представлены в виде среднего и стандартного отклонения: M±SD, либо в случае резко асимметричной формы распределения в виде медианы и квартилей: Me (Q1; Q3). Для сравнения

двух независимых групп применяли критерии Стьюдента либо Манна-Уитни в зависимости от закона распределения и равенства дисперсий, а в случае сравнения трех-четырех групп использовали однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA), либо его ранговый аналог – анализ Краскела-Уоллиса. Последующие межгрупповые сравнения выполняли с помощью критерия Тьюки либо Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

Сравнение частот номинальных признаков выполняли по критерию хи-квадрат Пирсона ($\chi 2$), в том числе с поправкой Йетса в случае размерности таблицы сопряженности два на два, а также используя точный критерий Фишера (ТКФ) в случаях, когда абсолютные частоты были меньше 5, или когда сравниваемые доли были меньше 10% или больше 90%.

Для прогнозирования варианта развития ОКС и оценки риска смерти применяли дискриминантный анализ и логистическую регрессию. По результатам дискриминантного анализа приводили структурные коэффициенты и линейные классификационные коэффициенты Фишера, график разброса в пространстве канонических осей. По результатам построения логистической регрессионной модели приведены отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительные интервалы (ДИ). Качество распознавания оценивали по ROC-кривым. Для всех видов анализа результаты считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Третья глава «Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика больных коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной развитием острого коронарного синдрома». В данной главе представлены особенности общеклинического и инструментального обследования, характеристика биохимического состава крови, изменений в системе гемостаза, оценка кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса, анализ отдельных показателей цитокинового профиля, у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной развитием ОКС, а также клинико-лабораторные и инструментальные аспекты летального исхода.

Демографический анализ показал, что по полу и возрасту группы сравнения были сопоставимы. Медиана возраста в группах колебалась от 61,0 года до 63,0 лет, при этом различия не достигли уровня статистической значимости ($p=0,087$). Данные по дню болезни на момент госпитализации и сопутствующим заболеваниям у пациентов в группах сравнения достоверно не отличались ($p<0,05$).

Характеристика основных клинических и инструментальных данных обследования больных в группах сравнения представлена в таблице 1. Пациенты 1-й группы по сравнению со 2-й имели статистически значимо более высокую температуру тела, баллы по шкалам SOFA и SAPS II, а также больший процент поражения лёгких по КТ; по уровню SpO_2 различий не выявлено ($p=0,704$).

Таблица 1 - Характеристика основных клинических и инструментальных данных обследования больных в группах сравнения (Me (Q1; Q3))

Показатели	1 группа (n=104)	2 группа (n=96)	p
Температура, °С	37,40 (36,83; 38,08)	36,90 (36,20; 37,40)	<0,001
SpO_2, %	94,00 (92,00; 96,00)	94,00 (92,00; 96,00)	0,704
Шкала SOFA, баллы	16,00 (14,00; 18,00)	7,00 (5,00; 9,00)	<0,001
Шкала SAPS II, баллы	21,00 (17,00; 24,00)	13,00 (11,00; 15,00)	<0,001

КТ лёгких, % поражения	45,00 (35,00; 55,00)	35,00 (30,00; 40,00)	<0,001

Сравнительный анализ медианных значений показателей общеклинического анализа сыворотки крови выявил более выраженные изменения у пациентов в 1-й группе: лейкоцитоз (p=0,006) с нейтрофилезом (p <0,001), небольшое снижение гемоглобина (p=0,016), лимфопению (p <0,001), тромбоцитопению (<0,001), ускорение СОЭ (p <0,001). Все это отражает тяжесть системного воспалительного процесса и развивающуюся коагулопатию потребления, что усугубляет течение коронарного синдрома.

Значения биохимических параметров у пациентов в изучаемых группах имели разброс: СРБ в 150 раз (от 3,7 до 542,0 мг/л), КФК в 30 раз – (от 115,0 до 3956 Ед/л), ЛДГ – в 8 раз (от 285,0 до 2393 Ед/л). У больных в 1-й группе отмечался более высокий уровень маркеров цитолиза и повреждения миокарда: КФК - 1986,50 Ед/л и ЛДГ - 1117,50 Ед/л (p<0,001), был значительно повышен уровень СРБ - 129,60 мг/л, что свидетельствовало о более выраженном воспалительном процессе и более глубокой тканевой гипоксии.

Система гемостаза у пациентов с COVID-19, независимо от осложнения ОКС, характеризовалась выраженной гетерогенностью и дисбалансом параметров, часть из которых свидетельствовали о гиперкоагуляции: повышенные значения D-димера у 85% и фибриногена у 95%), другие – о гипокоагуляции (удлинение АЧТВ, ТВ, ПВ, увеличение МНО) (таблица 2).

Таблица 2 - Характеристика основных показателей гемостаза сыворотки крови у больных COVID-19 в группах сравнения (Me (Q1; Q3))

Показатели	1 группа (n=104)	2 группа (n=96)	p
D-димер, мкг/мл	3,00 (1,71; 4,68)	4,00 (2,57; 5,20)	0,011
Фибриноген, г/л	4,90 (4,11; 6,20)	4,66 (3,62; 5,85)	0,301
МНО	1,14 (1,02; 1,72)	1,05 (0,96; 1,42)	0,013
АЧТВ, с	39,65 (34,20; 50,00)	37,15 (33,45; 43,98)	0,014
ПТИ, %	90,00 (71,50; 98,00)	92,00 (80,25; 106,00)	0,165

Анализ показателей кислотно-основного равновесия и водно-электролитного баланса крови в группах сравнения статистически значимых различий не выявил. У всех пациентов с COVID-19 регистрировался респираторный алкалоз (pH 7,48-7,49) на фоне гипокапнии (pCO_2 33,0 мм рт. ст.) и умеренной гипоксемии (pO_2 61,0-64,0 мм рт. ст.). Наиболее тяжелые нарушения газообмена, согласно расчетным индексам, наблюдались в 1-й группе пациентов: индекс оксигенации (P/F) – 183,00 (145,25; 221,50), p=0,013, что соответствует тяжелой дыхательной недостаточности.

Данные результатов исследования уровня отдельных цитокинов у пациентов в группах сравнения представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Характеристика отдельных показателей цитокинового профиля сыворотки крови у больных COVID-19 в группах сравнения (Me (Q1; Q3))

Показатели	1 группа (n=104)	2 группа (n=96)	p
IL-1β, пг/мл	8,94 (8,48; 9,50)	7,91 (7,57; 8,37)	<0,001

IL-2, пг/мл	0,07 (0,04; 0,09)	0,07 (0,03; 0,08)	0,099
IL-4, пг/мл	10,52 (10,01; 10,91)	12,04 (10,99; 12,96)	<0,001
IL-10, пг/мл	85,11 (83,02; 87,98)	90,53 (87,44; 95,29)	<0,001
IFN-γ, пг/мл	9,27 (8,58; 9,85)	12,35 (11,34; 13,09)	<0,001
TNF-α, пг/мл	22,79 (21,49; 24,83)	24,27 (21,36; 26,68)	0,035
IL-6, пг/мл	15,45 (14,41; 16,14)	15,99 (14,94; 17,12)	0,021

Уровень ИЛ-1β был выше в 1-й группе пациентов. Значения IL-2 были низкими у всех пациентов в изучаемых группах и статистически не различались. Концентрации IL-4, IL-10 и IFN-γ были высокозначимо ниже в 1-й группе пациентов. При этом, значения IL-4 у подавляющего большинства пациентов укладывались в референсный интервал нормы, только у двух человек из 2-й группы он превышал границу в 25 пг/мл. Что касается IL-10, его значения превышали верхнюю границу нормы в 7-10 раз у пациентов обеих групп. Уровень IFN-γ, в отличие от IL-10, наоборот оказался резко сниженным относительно референсных величин, его максимальное значение составило 21,0 пг/мл, при норме до 100 пг/мл. Значения IL-6 (от 10,8 пг/мл до 29,3 пг/мл) и TNF-α (от 20,00 до 28,00 пг/мл) при сравнительном анализе также были достоверно ниже у больных 1-й группы, однако статистические отличия были не столь значительными как у других изученных цитокинов. Таким образом, установленный дисбаланс в содержании цитокинов был более выраженным у пациентов с коронавирусной инфекции COVID-19, осложнённой ОКС.

По данным ЭхоКГ (Таблица 4) у больных с сочетанной патологией отмечались признаки выраженной перегрузки правых отделов сердца: достоверно более высокие систолическое давление в легочной артерии (51,0 мм рт. ст.), базальный и средний диаметры ПЖ, а также индексированный объем правого предсердия по сравнению с пациентами в группе сравнения. Это указывает на развитие острого легочного сердца на фоне COVID-19, и приводит к усилению ишемии миокарда.

Таблица 4 - Характеристика результатов ЭхоКГ обследования больных COVID-19 в группах сравнения (Me (Q1; Q3))

Показатели	1 группа (n=104)	2 группа (n=96)	p
Фракция выброса ЛЖ, %	55,00 (52,00; 58,00)	57,00 (52,00; 60,00)	0,370
Толщина полости перикарда, мм	5,00 (3,00; 7,00)	2,00 (2,00; 2,00)	<0,001
Систолическое давление в ЛА, мм. рт. ст.	51,00 (45,05; 56,73)	45,00 (37,00; 52,15)	0,001
Время ускорения потока на ЛА, мс	49,00 (38,00; 71,00)	72,50 (56,00; 85,00)	<0,001
Базальный диаметр ПЖ, мм	44,00 (40,00; 47,00)	40,50 (36,25; 45,00)	0,001
Средний диаметр ПЖ, мм	37,00 (34,00; 40,00)	34,50 (32,00; 38,00)	<0,001

Для выявления предикторов неблагоприятного исхода проведен сравнительный анализ показателей у пациентов с благоприятным (подгруппа А (n=89)) и с летальным (подгруппа Б (n=15)) исходом COVID-19, осложненным ОКС.

Пациенты с летальным исходом были достоверно старше и имели более высокие баллы по шкале SAPS II (таблица 5).

Таблица 5 - Характеристика основных клинических и инструментальных данных обследования больных в группах сравнения (Me (Q1; Q3))

Показатели	Подгруппа А (n=89)	Подгруппа Б (n=15)	p
Возраст, в годах	63,00 (53,00; 68,50)	78,00 (64,00; 79,00)	0,001
Температура, °С	37,30 (36,80; 37,90)	38,00 (37,30; 38,50)	0,026
SpO2, %	95,00 (92,00; 96,00)	94,00 (90,00; 97,00)	0,874
Шкала SOFA, баллы	16,00 (14,00; 18,00)	17,00 (15,00; 19,00)	0,174
Шкала SAPS II, баллы	20,00 (17,00; 24,00)	25,00 (23,00; 27,00)	0,001

Сравнение показателей общего анализа крови выявило единственное достоверное различие – более высокий уровень палочкоядерных нейтрофилов в группе с летальным исходом 8,00 (7,00; 9,00) % по сравнению с благоприятным исходом 6,00 (3,00; 8,50) %; p=0,015.

Анализ цитокинового профиля продемонстрировал значимые различия по ряду показателей (таблица 6). У пациентов с летальным исходом отмечались статистически значимо более высокие уровни IL-1β и IL-6. В то же время, уровень IFN-γ был достоверно ниже в группе с летальным исходом, p=0,003.

Таблица 6 - Характеристика показателей цитокинового профиля сыворотки крови у больных COVID-19 в группах сравнения (Me (Q1; Q3))

Показатели	Подгруппа А (n=89)	Подгруппа Б (n=15)	p
IL-1b, пг/мл	8,33 (8,08; 9,11)	9,36 (8,36; 9,66)	0,004
IL-2, пг/мл	0,05 (0,02; 0,08)	0,03 (0,02; 0,06)	0,139
IL-4, пг/мл	10,84 (10,00; 11,42)	11,55 (9,91; 12,19)	0,073
IL-10, пг/мл	87,05 (82,94; 89,68)	82,30 (78,04; 89,47)	0,104
IFN-γ, пг/мл	9,58 (8,74; 10,63)	8,67 (8,19; 9,17)	0,003
TNF-α, пг/мл	22,18 (21,22; 25,25)	25,88 (21,20; 27,21)	0,062
IL-6, пг/мл	15,37 (14,00; 16,01)	16,00 (15,36; 16,61)	0,014

У пациентов с летальным исходом среди биохимических маркеров отмечалась более выраженная гипопротеинемия (53,00 (48,40; 60,00) г/л против 59,40 (54,00; 65,75) г/л; p=0,017), более высокий уровень КФК (2070,00 (1986,00; 2305,00) Ед/л против 1698,00 (1171,50; 2157,50) Ед/л; p=0,034) и гипертриглицеридемия (6,20 (4,40; 7,10) ммоль/л против 4,10 (2,45; 5,30) ммоль/л; p=0,007). Уровень тропонина при поступлении значимо не различался, однако при оценке пикового значения тропонина на фоне развернутой картины ОКС его концентрация была достоверно выше у пациентов с летальным исходом (2347,00 (1023,00; 2589,00) нг/л против 968,00 (197,00; 1526,00) нг/л; p=0,005).

В стандартных коагулологических тестах единственным значимым предиктором оказался ПТИ, который был достоверно ниже в группе с летальным исходом (67,00 (57,00; 95,00) % против 92,00 (77,50; 101,00) %; p=0,007).

Параметры ROTEM свидетельствовали о более выраженных нарушениях в системе гемостаза у пациентов с летальным исходом (таблица 7). В этой группе регистрировались статистически значимо более длительное время свертывания по тесту INTEM (CT), а также сниженная A5 и MCF по тесту EXTEM, что может отражать гипокоагуляцию, связанную с тяжестью состояния и потреблением факторов свертывания.

Таблица 7 - Показатели тромбоэластометрии у больных COVID-19 в группах сравнения (Me (Q1; Q3))

Показатели	Подгруппа А (n=89)	Подгруппа Б (n=15)	p
INTEM, CT, с	241,00 (212,50; 316,00)	310,00 (243,00; 399,00)	0,014
INTEM, A5, мм	53,00 (46,50; 58,00)	51,00 (27,00; 58,00)	0,508
INTEM, MCF, мм	70,00 (66,50; 75,00)	67,00 (53,00; 74,00)	0,187
EXTEM, MCF, мм	72,00 (66,00; 74,00)	67,00 (63,00; 71,00)	0,039

В показателях КЩС в начале госпитализации статистически значимых разлиий между группами пациентов выявлено не было.

Сравнительный анализ данных ЭхоКГ показал, что статистически значимые различия определялись по времени ускорения потока на ЛА (38,93±12,89 мс против 60,03±23,97 мс; p=0,001) и дистальному диаметру выносящего тракта ПЖ (31,79±6,58 мм против 33,00±2,90 мм; p=0,020). Установленные изменения у пациентов с летальным исходом свидетельствовали о резком возрастании легочного сосудистого сопротивления и прогрессировании тяжелой легочной гипертензии при коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной ОКС.

Таким образом, зарегистрированные изменения клинико-лабораторных и инструментальных показателей отражают фундаментальные патофизиологические и патобиохимические закономерности течения коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной ОКС. Выявленный дисбаланс цитокинов при осложненном течении инфекции характеризуется инверсией иммунного ответа: наряду с высокой активностью ряда провоспалительных медиаторов отмечается выраженное снижение концентрации ключевых противовоспалительных интерлейкинов (IL-4, IL-10), а также дисрегуляция Th1-профиля (IFN-γ), что служит триггером для развития цитокинового «шторма».

При этом у больных COVID-19, осложненным ОКС, на ранних этапах заболевания (конец первой недели) изменения содержания тропонина, ферритина, а также показателей кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса достоверно не отличаются от параметров группы сравнения. Данный факт обусловлен нивелирующим влиянием генерализованного системного воспалительного ответа на все звенья гомеостаза, что маскирует межгрупповые различия, ассоциированные с наличием или отсутствием ОКС.

Комплексный анализ клинико-лабораторных и инструментальных характеристик при фатальном течении COVID-19, осложненного ОКС, позволил верифицировать параметры, имеющие значимые межгрупповые различия в зависимости от исхода заболевания. Выявленные закономерности позволяют определить независимые предикторы риска летального исхода у данной категории тяжелых пациентов.

Четвертая глава «Клинико-лабораторные и инструментальные особенности течения коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной острым коронарным синдромом при различных вариантах его развития». В данной главе были проанализированы результаты клинико- лабораторных и инструментальных исследований у больных COVID-19 в группах сравнения в зависимости от варианта развития ОКС: подгруппа 1 (n=35) — пациенты с COVID-19 и НС; подгруппа 2 (n=34) — пациенты с COVID-19 и ИМбпST; подгруппа 3 (n=35) — пациенты с COVID-19 и ИМспST. Распределение по полу (мужчины в 1 подгруппе составили 37,1%, во 2-й — 50%, в 3-й — 42,9%; p=0,558) и возрасту (в 1 подгруппе — 63,00 (54,00–65,00), во 2-й — 64,50 (55,75–76,25), в 3-й — 64,00 (53,00–78,00); p=0,300) показало сопоставимость сформированных групп сравнения. Пациенты также были сопоставимы по спектру и частоте сопутствующих заболеваний, что позволяет корректно интерпретировать дальнейшие различия в клиническом течении и исходах заболеваний.

Температура тела была значимо ниже у пациентов COVID-19 с НС, чем при COVID-19 ИМ; между ИМбпST и ИМбпST различий не было; диапазон 35,7 – 40,3 °С. Процент насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом в подгруппах не различался.

По шкале SOFA наиболее тяжёлыми были пациенты с ИМспST (3-я подгруппа). По SAPS II все три подгруппы статистически значимо различались. По данным КТ поражение лёгких было значимо обширнее у больных с ИМ (2-я и 3-я подгруппы), чем с НС (1-я) (таблица 8).

При сравнительном анализе показателей общего анализа крови установлено, что уровни лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, моноцитов и СОЭ статистически значимо между исследуемыми подгруппами не различались (p=0,058; p=0,440; p=0,914; p=0,130; p=0,105 соответственно). Общие диапазоны варьирования указанных параметров составили: для лейкоцитов — 0,6–23,2×10^9/л, эритроцитов — 0,5–5,4×10^{12}/л, гемоглобина — 21–170 г/л, моноцитов — 0–17%, СОЭ — 5–78 мм/ч.

Таблица 8 - Характеристика основных клинических и инструментальных данных обследования у пациентов с COVID-19 при различных вариантах развития ОКС (Me (Q1; Q3))

Показатели	Подгруппа 1 (n=35)	Подгруппа 2 (n=34)	Подгруппа 3 (n=35)	p			
				$p_{К-У}$	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Температура, ^{0}С	36,80 (36,20; 37,40)	37,65 (37,08; 38,53)	37,70 (37,10; 38,50)	<0,001	<0,001	<0,001	0,895
SpO_2, %	95,00 (92,00; 97,00)	95,00 (93,00; 96,00)	93,00 (90,00; 97,00)	0,178	0,804	0,145	0,085
Шкала SOFA, баллы	16,00 (14,00; 17,00)	15,00 (14,00; 16,25)	18,00 (16,00; 19,00)	<0,001	0,072	0,003	<0,001
Шкала SAPS II, баллы	16,00 (15,00; 18,00)	21,00 (20,00; 24,00)	25,00 (24,00; 27,00)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
% поражения лёгких по КТ	40,00 (35,00; 45,00)	47,50 (40,00; 60,00)	45,00 (40,00; 60,00)	0,001	<0,001	0,007	0,721

Относительное содержание палочкоядерных нейтрофилов было достоверно ниже в подгруппе пациентов с НС, составляя 2,0 (1,0; 4,0)%, по сравнению с больными с ИМбпST — 7,5 (6,0; 10,25)% и ИМспST — 8,0 (6,0; 9,0)% (p<0,001 для обоих сопоставлений).

Межгрупповые различия по данному показателю между ИМбпST и ИМспST отсутствовали (p=0,986), при общем диапазоне значений от 0% до 17,9%.

Аналогичная закономерность определена для сегментоядерных нейтрофилов, доля которых в группе НС была значимо ниже (p<0,001) по сравнению с обеими формами ИМ, при отсутствии достоверных различий между ИМбпST и ИМспST (p=0,976; общий диапазон — 24–85%).

Уровень лимфоцитов у пациентов с НС сохранялся в пределах референтных значений, тогда как при ИМбпST и ИМспST отмечался выраженный лимфоцитопения со снижением медианы показателей до 11,65% и 11,40% соответственно (p<0,001 при сравнении каждой из групп инфаркта с НС). Различия между подгруппами ИМбпST и ИМспST были статистически нерелевантны (p=0,848; общий диапазон — 3 – 66%).

Напротив, количество тромбоцитов было достоверно выше у больных с НС в сопоставлении с пациентами с ИМбпST и ИМспST (p<0,001 для обоих случаев); между подгруппами инфаркта миокарда статистически значимых различий не выявлено (p=0,597; общий диапазон — 9,8 – 657,0×10^{12}/л).

При изучении показателей биохимического анализа крови установлено, что уровень общего белка был достоверно выше в подгруппе пациентов с НС по сравнению с больными с ИМбпST (p<0,001) и ИМспST (p=0,003).

Содержание СРБ было статистически значимо выше у пациентов с обеими формами инфаркта миокарда (ИМбпST и ИМспST) в сопоставлении с подгруппой НС (p<0,001 для обоих случаев); между группами ИМ достоверных различий не определялось (p=0,820; общий диапазон — 3,7 – 542 мг/л). Активность КФК также закономерно превышала показатели группы НС при обеих формах инфаркта миокарда (p<0,001 для обоих сопоставлений) при отсутствии значимых различий между ИМбпST и ИМспST (p=0,235; общий диапазон — 115 – 3956 Ед/л).

Изменения активности ЛДГ носили менее выраженный характер (p=0,037): минимальные значения зафиксированы в подгруппе НС, тогда как максимальные — при ИМспST (p=0,011 при межгрупповом сравнении; общий диапазон — 285–2393 Ед/л). Концентрация триглицеридов была достоверно выше у пациентов с ИМспST по сравнению с подгруппой ИМбпST (p=0,016).

Напротив, уровни высокочувствительного тропонина и ферритина статистически значимо между исследуемыми подгруппами не различались (p=0,622 и p=0,154 соответственно), варьируя в общих диапазонах 38 – 154 нг/л для тропонина и 320 – 1931 нг/мл для ферритина.

При исследовании показателей КЩС и водно-электролитного баланса выявлен ряд патофизиологических особенностей. Сдвиг уровня pH в щелочную сторону был более выражен в подгруппе пациентов с НС по сравнению с больными с ИМспST (p=0,003). Развитие респираторного алкалоза достоверно чаще регистрировалось в группе НС — у 77% пациентов против 37% в подгруппе ИМспST (p=0,002). Средние показатели парциального давления pCO_2 и pO_2 в артериальной крови между исследуемыми подгруппами значимо не различались (p=0,240 и p=0,105 соответственно). Явления гипокапнии и гипоксемии с высокой частотой выявлялись во всех группах, однако нормальные значения pO_2 достоверно чаще фиксировались у пациентов с ИМспST (23% случаев против 6% в подгруппах НС и ИМбпST). Абсолютные уровни натрия, калия, бикарбоната, избытка оснований в некорригированной крови (BE ecf) и альвеолярно-артериальной разницы по кислороду ($A\text{-}aDO_2$) статистически значимых межгрупповых различий не имели (p=0,527; p=0,179; p=0,609; p=0,721; p=0,379 соответственно). При этом концентрация ионизированного кальция была достоверно выше в

подгруппе НС по сравнению с пациентами с ИМбпST. Уровень лактата плазмы крови был значимо выше у больных с НС, чем в группе ИМбпST (p=0,006), однако доля лиц с гиперлактатемией (лактат >2 ммоль/л) в целом оставалась низкой и не имела межгрупповых различий (p=0,469). Частота регистрации избытка оснований преобладала во всех когортах, но статистически значимо чаще выявлялась в подгруппе НС (77%) по сравнению с больными с ИМбпST (50%) (p=0,036). Индекс оксигенации (P/F) был достоверно выше у пациентов с НС, составляя 196 [169; 229], по сравнению с подгруппой ИМбпST, где данный показатель был равен 162,5 [137,75; 191,75] (p=0,003). Общие диапазоны варьирования изученных параметров КЩС составили: pH — 7,40 – 7,60; pCO_2 — 21–55 мм рт. ст.; pO_2 — 6 – 192 мм рт. ст.; Na^+ — 116 – 144 ммоль/л; K^+ — 2,1 – 4,8 ммоль/л; Ca^{2+} — 0,4 – 1,3 ммоль/л; лактат — 0,4 – 5,3 ммоль/л; HCO_3^- — 17,2 – 35,6 ммоль/л; BE ecf — от − 8,4 до +11,6 ммоль/л; A-aDO_2 — 20 – 1233 мм рт. ст.; индекс P/F — 34 – 427.

При анализе параметров системы гемостаза установлено, что уровень D-димера в плазме крови у пациентов с НС был статистически значимо выше, чем у больных с ИМбпST и ИМспST: 4,80 (4,50; 5,80) мкг/мл против 2,65 (1,78; 3,70) мкг/мл и 1,62 (1,26; 3,00) мкг/мл соответственно (p<0,001 для обоих сопоставлений). Между когортами пациентов с ИМбпST и ИМспST статистически значимых различий по данному показателю не определялось (p=0,021, что с учетом поправки Бонферрони и соответствующей корректировки критического уровня значимости признано статистически нерелевантным).

Содержание фибриногена в крови у больных с ИМбпST превышало аналогичный показатель в подгруппе ИМспST, составляя 5,50 (4,50; 6,83) г/л против 4,61 (2,98; 5,10) г/л (p=0,006). Показатели тромбинового времени также достоверно различались между пациентами с ИМбпST и ИМспST, достигая 17,30 (16,20; 18,50) с и 18,20 (17,10; 19,30) с соответственно (p=0,011).

Значения ПВ в исследуемых подгруппах демонстрировали отчетливую тенденцию к статистически значимым различиям (по данным рангового дисперсионного анализа в целом p=0,047) с вектором в сторону сокращения данного параметра по мере нарастания тяжести клинического варианта ОКС. Напротив, АЧТВ (общий диапазон варьирования: минимальный показатель — 25,60 с, максимальный — 177,80 с) и значения ПТИ (минимальные значения — 28,00%, максимальные — 139,00%) статистически значимых межгрупповых различий в исследуемых подгруппах не имели.

По данным ROTEM (тест INTEM), CT статистически значимо различалось между исследуемыми когортами (p=0,001). Минимальные значения данного параметра зафиксированы в подгруппе пациентов с ИМбпST, составляя 226 (203,75; 261,5) с. У больных с НС показатель CT был достоверно выше — 257 (224; 319) с (p=0,016 при парном сопоставлении с ИМбпST), достигая максимальных значений в группе ИМспST — 309 (222; 399) с (p<0,001 в сравнении с ИМбпST). Общий диапазон варьирования параметра составил 139 – 867 с (при референтных значениях 100 – 240 с). Остальные кинетические показатели теста INTEM (CFT, альфа-угол, а также A5 и A10) значимых межгрупповых различий не имели. MCF в тесте INTEM имела статистически значимые межгрупповые различия (p=0,003) с вектором на снижение по мере утяжеления клинического варианта ОКС: наибольшие значения регистрировались при НС, наименьшие — при ИМспST. Общий диапазон MCF составил 48 – 82 мм (норма — 50 – 71 мм), при этом падение показателя ниже нормативных значений практически не встречалось, а у 25% пациентов отмечалась гиперкоагуляция по данному параметру.

Показатели внешнего пути активации свертывания (тест EXTEM: CT, CFT, альфа-угол, A5, A10) значимых межгрупповых различий не имели. Общие диапазоны варьирования

составили: для CT — 55 – 185 с, CFT — 41 – 407 с, альфа-угла — 34 – 82 град., A5 — 15 – 67 мм, A10 — 26 – 76 мм.

Для оценки сопряженности структурно-кинетических свойств сгустка с плазменными маркерами коагуляции у пациентов с COVID-19, осложнённым ОКС, был проведен корреляционный анализ. В ходе исследования установлена достоверная прямая корреляционная связь слабой силы между уровнем D-димера и MCF как в тесте INTEM (r=0,263; p=0,007), так и в тесте EXTEM (r=0,298; p=0,002). Данная закономерность свидетельствует о том, что интенсивность процессов внутрисосудистого тромбообразования и последующего фибринолиза ассоциирована с увеличением механической прочности формирующегося фибринового каркаса. Кроме того, выявлены значимые корреляционные взаимосвязи показателей тромбоэластометрии с ТВ. В тесте INTEM зафиксирована прямая связь ТВ со CT (r=0,240; p=0,014). В тесте EXTEM ТВ также прямо коррелировало со CT (r=0,296; p=0,002) и CFT (r=0,238; p=0,015).

При сравнительном анализе сывороточной концентрации цитокинов у пациентов с COVID-19, осложненным различными вариантами ОКС выявлены регуляторные сдвиги. По данным дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса, достоверные межгрупповые различия зафиксированы для большинства изученных параметров, включая IL-1β, IL-4, IL-10, IFN-γ и IL-6 (везде $p<0,001$).

Провоспалительный цитокин IL-1β демонстрировал последовательный рост по мере утяжеления клинического варианта ОКС: минимальные значения определялись при НС — 8,51 (8,25; 8,92 пг/мл, увеличиваясь в группе ИМбпST до 8,92 (8,54; 9,40) пг/мл ($p_{1-2}=0,011$) и достигая пика при ИМспST — 9,48 (9,03; 9,86) пг/мл ($p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}=0,013$). Напротив, уровень другого ключевого индуктора системного воспаления — IL-6 — на ранних этапах значимо не различался между когортами НС и ИМбпST (14,90 (13,90; 15,50) пг/мл против 15,09 (13,70; 15,95) пг/мл; $p_{1-2}=0,334$), однако его концентрация резко возрастала у пациентов с наиболее тяжелым поражением — ИМспST, составляя 16,31 (15,50; 16,88) пг/мл ($p<0,001$ при сопоставлении с обеими группами). Сходная направленность изменений выявлена для TNF-α (p К-У = 0,020), уровень которого был достоверно выше при ИМспST (24,40 (21,62; 25,90) пг/мл) по сравнению с НС (22,21 (21,46; 23,92) пг/мл; $p_{1-3}=0,009$), тогда как различия между группами инфаркта миокарда были статистически не достоверны ($p_{2-3}=0,068$). Динамика IL-2 ($p_{К-У}=0,056$) в целом по выборке не достигла критериев статистической значимости.

Зеркальная клиническая траектория установлена для факторов противовоспалительной защиты и клеточного иммунитета. Содержание IL-4 ступенчато снижалось с 10,91 (10,63; 11,23) пг/мл в подгруппе НС до 10,54 (10,09; 10,88) пг/мл при ИМбпST ($p_{1-2}=0,009$) и до минимальных значений 10,01 (9,55; 10,50) пг/мл при ИМспST ($p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}=0,002$). Концентрация IL-10 и IFN-γ значимо не различалась между подгруппами НС и ИМбпST ($p_{1-2}=0,280$ и $p_{1-2}=0,002$ соответственно — последний показатель признан незначимым с учетом поправки Бонферрони), но резко и достоверно падала в группе ИМспST (до 83,64 (80,38; 85,69) пг/мл для IL-10 и до 8,67 (7,95; 9,17) пг/мл для IFN-γ; $p<0,005$ во всех парах сравнения с третьей подгруппой).

Данные ЭхоКГ показывают, что общая сократимость ЛЖ (ФВ) и локальная сократимость между тремя подгруппами не отличались. Однако подгруппа 3 критически выделяется: у этих пациентов зафиксировано самое большое расхождение листков перикарда (6,00 мм) и наиболее тяжелая легочная гипертензия (СДЛА 56,65 мм рт. ст.), причем различия с остальными подгруппами высокодостоверны ($p_{1-3}=0,003$ и $p_{2-3}<0,001$).

Таким образом, сопоставление эхокардиографических параметров позволяет заключить, что у пациентов ИМспST развитие ОКС происходило по внекоронарному механизму (ОКС 2-го

типа). Сохранение глобальной и локальной контрактильной функции левого желудочка (ФВ ЛЖ — 55,23±5,13%) на фоне манифестации тяжелой легочной гипертензии (СДЛА — 56,65±10,80 мм рт. ст.) указывает на доминирующую роль острой перегрузки правых камер сердца давлением. Индуцированный COVID-19 микротромбоз легочного русла в сочетании с респираторной гипоксией сформировал синдром острого легочного сердца. Патогенетическим триггером ишемии миокарда у данной категории больных выступал резкий дисбаланс между повышенной потребностью ПЖ в кислороде и возможностями его доставки. Дополнительным маркером генерализованного иммуновоспалительного ответа послужило достоверно большее расхождение листков перикарда (6,00±2,04 мм; $p<0,001$), верифицирующее сопутствующий экссудативный перикардит.

Глава пятая «Прогнозирование клинических вариантов острого коронарного синдрома и риска летального исхода у больных COVID-19». С целью оптимизации тактики ведения пациентов с COVID-19 на основе комплекса клинико-лабораторных и инструментальных данных был осуществлен многоэтапный математико-статистический анализ для разработки и валидации прогностических моделей. Задача данного этапа работы заключалась в математическом моделировании рисков развития инфаркта миокарда (ИМ) по сравнению с нестабильной стенокардией (НС), дифференциальной диагностике конкретных клинических форм ОКС, а также в оценке индивидуального риска госпитальной летальности.

1. Моделирование и прогнозирование клинических вариантов развития ОКС

На первом этапе с помощью аппарата бинарной логистической регрессии решалась задача прогнозирования риска развития ИМ (объединенная группа ИМбпST и ИМспST, n=69) в сопоставлении с подгруппой НС (n=35). По результатам одномерного анализа в качестве значимых предикторов были определены объем поражения легких по данным КТ, тяжесть состояния по шкале SAPS II, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, гипоальбуминемия, уровни СРБ и активности КФК, а также выраженный дисбаланс цитокинового профиля.

Методом пошагового включения переменных по алгоритму Вальда были построены три многомерные логит-модели:

• Модель 1 (изолированный цитокиновый профиль): предикторами повышенного риска ИМ выступили TNF-α (ОШ=1,38) и IL-6 (ОШ=1,58); протективными факторами — IL-4 (ОШ=0,43) и IFN-γ (ОШ=0,36); AUC=0,87.

• Модель 2 (цитокиновый профиль и КТ): включила IL-4, IFN-γ, TNF-α и объем поражения легочной ткани по КТ (ОШ=1,06), который частично нивелировал прогностическую роль IL-6; AUC=0,87.

• Модель 3 (комбинированная): продемонстрировала максимальную прогностическую точность. В состав финального уравнения вошли: тяжесть состояния по шкале SAPS II (ОШ=5,52; p=0,002), объем поражения легких по КТ (ОШ=1,17; p=0,045), а также сывороточные концентрации IFN-γ (p=0,056) и TNF-α (p=0,083). По данным ROC-анализа, модель 3 обладает исключительной дискриминативной способностью: площадь под кривой (AUC) на обучающей выборке составила 0,99 [95% ДИ: 0,98–1,00], а на независимой тестовой выборке — 0,98 [95% ДИ: 0,95–1,00] ($p<0,001$) при чувствительности 98,6% и специфичности 85,7%.

На втором этапе для решения задачи множественной классификации с тремя исходами (НС, ИМбпST, ИМспST) был применен метод линейного дискриминантного анализа (LDA). В полученную модель пошагово вошли 5 признаков: шкалы SAPS II и SOFA, активность КФК, уровни IL-1β и IL-6 (λ Уилкса = 0,692; $p<0,001$). Установлено, что основной вклад в разделение больных НС и ИМ вносят шкала SAPS II и IL-1β, тогда как в дифференциацию ИМбпST и

ИМспST — шкала SOFA и IL-6. Точность дискриминантной функции Фишера при разграничении НС от ИМ составила 97% по чувствительности и специфичности. Точность дифференцировки ИМспST от ИМбпST составила: чувствительность — 91%, специфичность — 85%.

2. Математическое моделирование и оценка риска летального исхода

Для выявления предикторов госпитальной летальности проведен сравнительный анализ данных выживших (n=89) и умерших пациентов (n=15) с последующим построением трех многомерных моделей бинарной логистической регрессии. Стабильно мощными независимыми факторами риска во всех уравнениях выступали возраст пациентов и объем поражения легких по данным КТ.

• Модель 1 (клинико-инструментальная): помимо возраста (ОШ=1,08) и КТ (ОШ=1,09), включила концентрацию TNF-α (ОШ=2,08; p=0,005) и время ускорения потока на легочной артерии (АТ ЛА), которое явилось сильным протективным фактором (ОШ=0,91; p=0,006). Уменьшение АТ ЛА на каждую миллисекунду повышает риск смерти в 1,10 раза. Модель имеет высокий коэффициент детерминации (R^2 Нагелькерке = 0,61) и при пороговой вероятности 0,22 обеспечивает чувствительность 93,3% и специфичность 87,6% (общая точность — 88,5%).

• Модель 2 (реанимационная): объединила возраст, КТ, шкалу SAPS II (ОШ=1,41; p=0,010) и сывороточный уровень IL-1β (ОШ=3,43; p=0,033); R^2=0,50; чувствительность — 80,0%, специфичность — 84,3%.

• Модель 3 (коагуляционная): наряду с возрастом и КТ включила уровень IL-6 (ОШ=2,46; p=0,024) и протромбиновый индекс (ПТИ), нормальные значения которого выступили протективным фактором (ОШ=0,96; p=0,023); R^2=0,47; чувствительность — 73,3%, специфичность — 87,6%.

Стабильность и устойчивость разработанных математических моделей подтверждены процедурой кросс-валидации (50 итераций случайного стратифицированного разбиения выборки на обучающую и тестовую в соотношении 70/30%), при которой площади под ROC-кривыми на тест-контроле варьировали от 0,65 до 0,97.

Практическая ценность предложенного подхода была подтверждена в ходе ретроспективной валидации на реальных клинических примерах. На основе разработанных прогностических алгоритмов созданы профильные программы для ЭВМ, получившие государственную регистрацию РФ (пример графического интерфейса разработанного программного обеспечения представлен на рисунке 2)

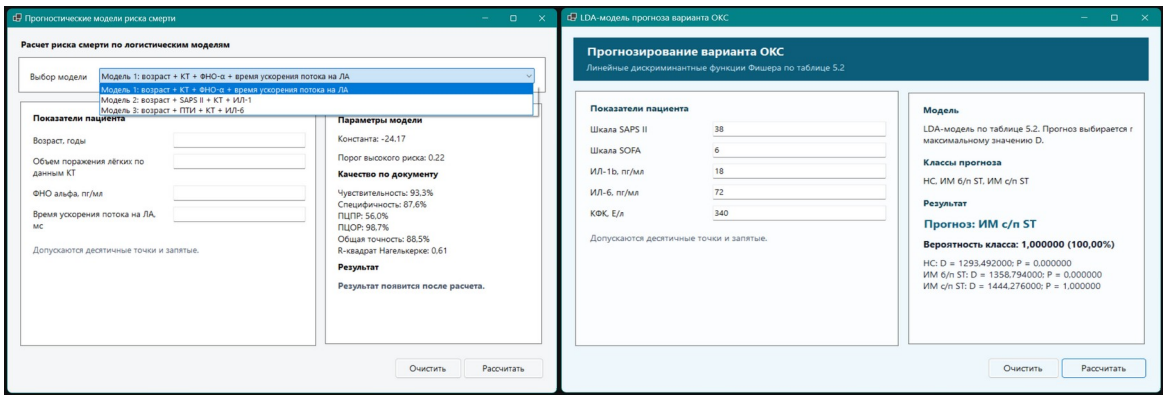


Рисунок 2 - Пример пользовательского интерфейса разработанной программы автоматизированной оценки риска летального исхода у больных COVID-19, осложненным ОКС и прогнозирования варианта ОКС

Внедрение данных программных продуктов в клиническую практику позволяет проводить точную стратификацию рисков у пациентов с COVID-19 и ОКС уже на ранних этапах госпитализации (конец первой недели), что дает возможность лечащему врачу своевременно модифицировать терапевтическую стратегию (инициировать упреждающую антицитокиновую терапию, оптимизировать схемы антикоагулянтной поддержки) и персонифицировать тактику реваскуляризации миокарда.

ВЫВОДЫ

1. Течение коронавирусной инфекции COVID-19, сопровождающейся развитием острого коронарного синдрома, характеризуется: значительной площадью поражения легких по данным КТ (>45%), высокими баллами по шкалам SOFA (>16) и SAPS II (>45), повышением уровня СРБ, КФК, ЛДГ у 100% пациентов, снижением индекса оксигенации артериальной крови у – 94%, а также повышенными значениями D-димера у – 85%, АЧТВ и МНО у – 94%, повышением концентрации IL-10 и снижением уровня IFN-γ в 100% случаев. Госпитальная летальность у данной когорты пациентов составила 14%.
2. Значимыми факторами, влияющими на риск летального исхода являются: возраст пациента старше 65 лет, баллы по шкале SAPS II (>24 баллов), высокий уровень палочкоядерных нейтрофилов (> 8%), уменьшение времени ускорения потока на легочной артерии (< 39 мс), высокий уровень IL-1β (> 9,36 пг/мл) и IL-6 (> 16 пг/мл), низкий уровень IFN-γ (< 8,7 пг/мл).
3. У больных коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной развитием инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, по сравнению с пациентами групп с нестабильной стенокардией и с инфарктом миокарда без подъёма ST, установлены более выраженные изменения биохимических (низкий уровень общего белка, фибриногена и D-димера, высокий – СРБ, КФК, триглицеридов, ТВ), иммунологических (высокое содержание IL-1β, IL-6 и TNF-α, низкое – IL-4, IL-10, IFN-γ) и инструментальных (низкие показатели INTEM CT, INTEM и EXTEM MCF, а также снижение времени ускорения потока и систолического давления в легочной артерии) параметров.
4. Разработанная математическая модель, включающая IL-1β, IL-6, КФК, шкалы SAPS II и SOFA, позволяет прогнозировать нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда с чувствительностью 97% и специфичностью 97%, а инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и без подъема ST с чувствительностью 91% и специфичностью 85%.
5. Прогнозирование риска летального исхода у больных коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной острым коронарным синдромом, возможно на основании созданной математической модели, включающей: возраст пациента, объем поражения легких по данным КТ, время ускорения потока на легочной артерии, содержание в крови TNF-α, обладающей чувствительностью 93,3%, специфичностью 87,6% и общей ценностью прогноза 88,5%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью выявления риска развития острого коронарного синдрома у пациентов с COVID-19 целесообразно рекомендовать обследование с 5 по 10 день болезни, включающее в себя следующие показатели: КФК Ед/л, ПТИ %, IL-4 пг/мл, IFN-γ пг/мл, TNF-α пг/мл, IL-6 пг/мл, IL-1β пг/мл, процент поражения лёгких по данным КТ, определение время ускорения потока на легочной артерии (ЛА) в мс по данным ЭхоКГ и подсчет баллов по шкалам SAPS II и SOFA.

2. Данные показатели целесообразно использовать для прогнозирования в следующих моделях:

- риска развития инфаркта миокарда (ИМ):

z_ИМ = -45,99 + 1,71*(SAPS II) + 0,16*(КТ легких) - 1,10*(IFN-γ) +
+ 0,77*(TNF-α), p_ИМ = 1 / (1 + e^(-z_ИМ))

e (здесь и далее) — основание натурального логарифма (≈ 2,71828),

если рассчитанная вероятность p_ИМ больше или равна 0,6, то риск ИМ повышен;

- риска летального исхода (ЛИ):

z_ЛИ = -24,17 + 0,07*(Возраст) + 0,08*(КТ легких) + 0,73*(TNF-α) –
– 0,09*(Время ускорения на ЛА), p_ЛИ = 1 / (1 + e^(-z_ЛИ)),

если рассчитанная вероятность будет 0,22 и выше, то риск смерти высок.

Дискриминантная функция для класса нестабильной стенокардии (НС):

D_НС = -279,14 + 4,70*(SAPS II) + 4,31*(SOFA) + 25,22*(ИЛ-1β) +
+ 12,67*(IL-6) + 0,0058*(КФК);

Дискриминантная функция для класса инфаркта миокарда без подъёма ST (ИМбпST):

D_ИМбпST = -321,71 + 5,91*(SAPS II) + 3,85*(SOFA) +
+ 26,70*(IL-1β) + 13,18*(IL-6) + 0,0096*(КФК)

Дискриминантная функция для класса инфаркта миокарда с подъёма ST (ИМспST):

D_ИМспST = -385,06 + 6,83*(SAPS II) + 4,45*(SOFA) + 28,31*(ИЛ-1β)+ + 14,31*(IL-6) + 0,0094*(КФК)

После вычисления трёх дискриминантных функций D_НС, ИМбпST и ИМспST вероятность отнесения пациента к каждому классу (варианту развития ОКС) рассчитывается по формулам:

Риск развития НС:

p_НС = e^(D_НС) / (e^(D_НС) + e^(D_ИМбпST) + e^(D_ИМспST))

Вероятность ИМбпST:

p_ИМбпST = e^(D_ИМбпST) / (e^(D_НС) + e^(D_ИМбпST) +
+ e^(D_ИМспST))

Вероятность ИМспST:

p_ИМспST = e^(D_ИМспST) / (e^(D_НС) + e^(D_ИМбпST) + e^(D_ИМспST))

где: • сумма вероятностей всегда равна 1: p_НС + p_ИМбпST + p_ИМспST = 1.

Пациент относится к тому классу, для которого соответствующая вероятность максимальна:

- если p_НС > p_ИМбпST и p_НС > p_ИМспST → НС;
- если p_ИМбпST > p_НС и p_ИМбпST > p_ИМспST → ИМбпST;
- если p_ИМспST > p_НС и p_ИМспST > p_ИМбпST → ИМспST.

Для оптимизации и автоматизации прогнозирования риска развития различных клинических вариантов ОКС при коронавирусной инфекции COVID-19 в клинической практике рекомендуется применять созданные на основе моделей программы для ЭВМ.

По результатам прогнозирования принять решение о необходимости активного наблюдения за пациентом и дополнительном обследовании с целью коррекции патогенетической терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продолжить разработку универсальных платформ для прогнозирования осложнений и исходов со стороны сердечно-сосудистой системы при других респираторных вирусных

инфекциях (грипп, РС-вирус и др.), основанных на изучении в том числе генетических факторов риска, влияющих на долгосрочный прогноз.

Провести оценку эффективности персонализированных лечебных подходов, основанных на раннем прогнозе риска развития различных вариантов ОКС и летального исхода у больных COVID-19 и другими респираторными инфекциями.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лунина А.В., Попова Л.Л., Константинов Д.Ю. Характеристика больных тяжелой формой новой коронавирусной инфекцией с острым коронарным синдромом по результатам лабораторного и инструментального обследования. Инфекционные болезни. 2025; № 23 (3). - С. 14-20.
2. Лунина А.В., Попова Л.Л., Константинов Д.Ю. Характеристика параметров гемостаза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией при различных вариантах острого коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2026; № 31(1). - С. 38-44.
3. Лунина А.В., Попова Л.Л., Константинов Д.Ю. Характеристика отдельных биомаркеров и их прогностическая роль при различных вариантах развития острого коронарного синдрома у больных новой коронавирусной инфекцией. Российский кардиологический журнал. 2025; № 30 (7). - С. 30-36.
4. Лунина А.В., Константинов Д.Ю., Попова Л.Л. Возможности прогнозирования развития инфаркта миокарда у больных новой коронавирусной инфекцией с острым коронарным синдромом. Наука и инновации в медицине. 2026; № 11(1). - С. 4-9.
5. Патент № 2779454 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/68, G01N 33/49. Способ прогнозирования тяжести COVID-19: № 2022112827 : заявл. 12.05.2022 : опубл. 07.09.2022 / А.И. Кирюхин, Г.В. Имашева, Д.Ю. Константинов, А.В. Лунина [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN IVAITI.
6. Патент № 2754776 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/491, G01N 33/90. Способ клинико-лабораторного прогнозирования тяжести COVID-19: № 2021115333 : заявл. 27.05.2021 : опубл. 07.09.2021 / Д.Ю. Константинов, Г.В. Недугов, Л.Л. Попова, А.В. Лунина [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN LKOFSU.
7. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022661513 Российская Федерация. ACS-COVID-19 Probability Calculator : № 2022660664 : заявл. 08.06.2022, опубл. 22.06.2022 / А.В. Лунина, Д.Ю. Константинов, Г.В. Недугов, И.Г. Труханова. – EDN NGBPND.
8. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2026684167 Российская Федерация. Программа для оценки риска развития различных вариантов ОКС у больных COVID-19. Заявл. 27.05.2026, опубл. 07.08.2026 / А.В. Лунина, Д.Ю, Константинов, Л.Л. Попова, Д.А. Кокорев, А.Е. Пономарев, Д.А. Смолин.
9. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2026683867 Российская Федерация. Программа для оценки риска смерти пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Заявл. 27.05.2026, опубл. 04.08.2026 / А.В. Лунина, Д.Ю, Константинов, Л.Л. Попова, Д.А. Кокорев, А.Е. Пономарев, Д.А. Смолин.

10. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2026683645 Российская Федерация. Программа для оценки риска ишемического поражения миокарда и летального исхода у больных COVID-19. Заявл. 27.05.2026, опубл. 03.08.2026 / А.В. Лунина, Д.Ю, Константинов, Л.Л. Попова, Д.А. Кокорев, А.Е. Пономарев, Д.А. Смолин.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

A (x) — амплитуда через (x) минут
A-aDO2 — альвеолярно-артериальный градиент
AUC — площадь под ROC-кривой
BE ecf — рассчитанный дефицит либо избыток оснований
Ca — кальций
COVID-19 — COronaVIrus Disease 2019
CT — время коагуляции
CFT — время образования сгустка
EXTEM — тромбоэластометрия с активацией внешнего пути
FIBTEM — исследование фибринообразования
HCO_3^- — содержание бикарбонатов плазмы
IL-1β — интерлейкин-1β
IL-2 — интерлейкин-2
IL-4 — интерлейкин-4
IL-6 — интерлейкин-6
IL-7 — интерлейкин-7
IL-10 — интерлейкин-10
IL-12 — интерлейкин-12
IL-13 — интерлейкин-13
IL-17 — интерлейкин-17
IL-18 — интерлейкин-18
IFN – γ — интерферон-гамма
INTEM — тромбоэластометрия с активацией внутреннего пути
Na, K - натрий, калий
MCF — максимальная плотность сгустка
ML — максимальный лизис сгустка
P/F — респираторный индекс
pCO_2 — парциальное давление углекислого газа в крови
pH — кислотность крови
pO_2 — парциальное давление кислорода (O2) в крови
ROC-кривая — receiver operating characteristic
SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2
SAPS II — New Simplified Acute Physiology Score — новая упрощённая шкала оценки физиологических расстройств
SOFA — Sequential Organ Failure Assessment — последовательная оценка полиорганной недостаточности
TNF-a — фактор некроза опухолей
АД — артериальное давление
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
ВИЧ — вирус иммунодецифицита человека
ВОЗ — всемирная организация здравоохранения
ДИ — доверительный интервал
ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИМспST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
иАД — инвазивное артериальное давление
КФК — креатинфосфокиназа
КТ — компьютерная томография
КЩС — кислотно-щелочное состояние
ЛА — легочная артерия
ЛДА — линейный дискриминантный анализ
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛЖ — левый желудочек
МНО — международное нормализованное отношение
ниАД — неинвазивное артериальное давление
НКИ — новая коронавирусная инфекция
НС — нестабильная стенокардия
ОАК — общий анализ крови
ОИМ — острый инфаркт миокарда
ОКС — острый коронарный синдром
ОШ — отношение шансов
ПВ — протромбиновое время
ПЖ — правый желудочек
ПП — правое предсердие
ПТИ — протромбиновый индекс
ROTEM — ротационная тромбоэластометрия
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СРБ — С-реактивный белок
ТВ — тромбиновое время
ТГ — триглицериды
Угол-альфа — угол между средней осью и касательной к кривой свертывания в точке амплитуды 2 мм
ФП — фибрилляция предсердий
ЧДД — частота дыхательных движений
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭВМ — электронно-вычислительная машина
ЭКГ — электрокардиография
ЭхоКГ — эхокардиография