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

*На правах рукописи*

ЛУНИНА АЛЕКСАНДРА ВЛАДИМИРОВНА

# ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

доктор медицинских наук,
профессор Д.Ю. Константинов

Самара, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕЕНИЕ .....4
ГЛАВА 1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ
И ТРИГГЕРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)…….....…...13
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ…….....…….33
2.1. Дизайн исследования …….....33
2.2 Общая характеристика пациентов.....37
2.3. Методы исследования .....…….....…...39
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19, ОСЛОЖНЕННОЙ РАЗВИТИЕМ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА…….....……48
3.1 Результаты общеклинического и инструментального обследования .....48
3.2 Характеристика биохимического состава крови .....54
3.3 Изменения в системе гемостаза .....55
3.4 Оценка кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса.....56
3.5 Анализ отдельных показателей цитокинового профиля .....58
3.6 Клинико-лабораторные и инструментальные аспекты летального исхода....62
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19, ОСЛОЖНЕННОЙ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЕГО РАЗВИТИЯ .....70
4.1 Клинико-инструментальная характеристика .....70
4.2 Особенности изменений в лабораторных показателях.....78
4.3 Оценка отдельных показателей в системе цитокинов .....99

ГЛАВА 5. МОДЕЛИРОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА И РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 .....105
5.1 Модели прогнозирования различных вариантов развития ОКС.....106
5.2 Модели прогнозирования риска летального исхода .....123
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....132
ВЫВОДЫ .....143
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....145
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....147
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....148
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....153

# ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на формальное завершение пандемии COVID-19 эпидемический потенциал этой инфекции остается высоким ввиду повсеместного распространения вируса SARS-CoV-2 в мире и России, его постоянной изменчивости, нестойкого поствакцинального и постинфекционного иммунитета [1, 2, 6, 44, 37]. 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 [14, 22, 94]. Опыт пандемии COVID-19 продемонстрировал высокую летальность от сердечно-сосудистых осложнений, достигающую 40% в отдельных группах пациентов [86, 107]. При развитии у больных COVID-19 острого коронарного синдрома (ОКС) летальность повышается в 3,3 раза [85, 169]. 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 [23, 31, 46, 53]. 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 [11, 42]. 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 [26, 40, 67]. 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 [29]. Более того, COVID-19, как и некоторые инфекционные заболевания, может способствовать нестабильности атеросклеротических бляшек, образованию тромбов и провоцировать ИМ 1 типа [57, 60].

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 [38, 48, 88]. 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 [7, 20, 35, 200].

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 у больных COVID-19 прогнозировать различные варианты развития ОКС и риск летального исхода, для улучшения системы помощи 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 «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (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-1b 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 межкафедральном заседании ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 23.06.2026 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. регистрация № 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.

# ГЛАВА 1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ И ТРИГГЕРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Впервые случай новой коронавирусной инфекции (НКИ, COVID-19) был зарегистрирован в декабре 2019 года, когда в городе Ухань (провинция Хубэй, Китай) выявили группу пациентов с пневмонией неуточненной этиологии [4, 45]. С момента своего возникновения коронавирусная инфекция приобрела масштаб пандемии, что оказало глобальное влияние на здоровья населения [69]. Согласно заявлению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 5 мая 2023 года, пандемия COVID-19 официально завершена. В настоящее время данная инфекция рассматривается как сезонное заболевание [58, 91].

Тяжесть течения инфекции SARS-CoV-2 и ее вклад в показатели смертности обусловливались не только прямым вирусным повреждением легочной ткани, но также системной воспалительной реакцией, эндотелиальной дисфункцией и тромботическими осложнениями. Согласно данным систематического обзора и мета-анализа, к 2024 году глобальная пандемия COVID-19 стала причиной смерти около 14,83 миллиона человек [105]. При этом риск летального исхода существенно варьировал в зависимости от тяжести заболевания. Так, у пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии, общая смертность достигала 34%. В Российской Федерации по состоянию на июль 2026 года официально зафиксировано 403188 летальных исходов от COVID-19. Максимальный уровень смертности наблюдался в период четвертой волны (доминирование штамма «Дельта»), после чего отмечалось устойчивое снижение данного показателя, достигшее минимальных значений к девятой волне в 2025 году [28].

В зависимости от степени тяжести выделяют легкие (по оценкам различных авторов — от 60 до 80%), среднетяжелые (от 13 до 60%) и тяжелые

(от 5,3 до 15%) формы COVID-19. Среди всех инфицированных лица моложе 45 лет составляют более 50%, пациенты в возрасте от 46 до 65 лет — 34%, дети — 4,7% [67, 194].

Инкубационный период при инфекции SARS-CoV-2 составляет в среднем 4–5 дней, после чего появляются клинические симптомы. Передача вируса осуществляется преимущественно воздушно-капельным путем, хотя не исключается и фекально-оральный механизм [88].

Согласно литературным данным, у взрослых пациентов с НКИ могут наблюдаться следующие общие клинические проявления: лихорадка, сухой кашель, боль в горле, головная боль, повышенная утомляемость, миалгии и одышка. Ведущим клиническим синдромом заболевания признан респираторный [43]. По сведениям Kordzadeh-Kermani и соавт., тяжесть болезни у инфицированных варьирует от пневмонии легкой и средней степени тяжести (в 81% случаев), которая может сопровождаться гипоксией и требовать госпитализации (14%), до тяжелой пневмонии и критического состояния (5%), способных привести к переводу в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), необходимости инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), развитию полиорганной дисфункции и, в конечном итоге, смерти. Уровень летальности зависит от возраста, наличия сопутствующих заболеваний и тяжести основного диагноза, достигая 49% у пациентов в критическом состоянии [121].

Наиболее частым клиническим вариантом COVID-19 является вирусная пневмония. В обзоре Zhou и соавт. сообщается, что среди пациентов с дыхательной недостаточностью у 14% наблюдались тяжелые симптомы (одышка, частота дыхания ≥30 в минуту, сатурация крови кислородом ≤93%, отношение парциального давления артериального кислорода к фракции вдыхаемого кислорода <300 либо инфильтраты в легких, занимающие >50% в течение 24–48 часов), а 5% находились в критическом состоянии (дыхательная недостаточность, септический шок, полиорганная недостаточность) [153, 204].

Сметанина С.В. описывает и другие, менее распространенные симптомы НКИ, включающие: потерю обоняния или вкусовых ощущений, заложенность носа, конъюнктивит (или покраснение глаз), боль в горле, головную боль, мышечно-суставные боли, различные кожные высыпания, тошноту или рвоту, диарею, озноб и головокружение [54].

Данные клинических наблюдений свидетельствуют о том, что сердечно-сосудистые заболевания играют важную роль как в предрасположенности к НКИ, так и в определении ее исходов. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациента с COVID-19 многократно повышает риск смерти [66, 87, 184, 187]. По данным литературы свыше 75% пациентов, госпитализированных с НКИ, имеют как минимум одно сопутствующее ССЗ [103, 139, 169, 186]. Мета-анализ, выполненный в эпоху циркуляции штамма «Омикрон», продемонстрировал, что у лиц с ССЗ риск летального исхода был достоверно выше по сравнению с пациентами без данной патологии [64, 83, 112]. Возникающий у пациентов с НКИ острый коронарный синдром (ОКС) является рабочим диагнозом и представляет собой вариант острой ишемии миокарда вследствие разнонаправленных причин внезапного снижения коронарного кровотока, проявляющийся нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМспST) [117, 136, 185]. Кроме того, обзор, посвященный инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), показал, что у больных с данной патологией и сопутствующим COVID-19 внутрибольничная летальность оказалась в 5,24 раза выше, чем у пациентов со STEMI без коронавирусной инфекции [127, 137, 178]. Пациенты с ОКС и COVID-19 характеризуются более высокой исходной тяжестью состояния, склонностью к развитию ОКС с подъемом сегмента ST, а также высокими показателями госпитальной и 60-дневной летальности [78, 82, 151].

В российском масштабном исследовании под редакцией Шляхто Е.В. выделяют несколько вариантов поражения сердечно-сосудистой системы при

НКИ: ОКС, нарушения сердечного ритма, вирусный миокардит, возникновение или усугубление сердечной недостаточности, тромбоэмболия легочной артерии [65, , 165]. Гипоксемия, обусловленная поражением легких при НКИ, приводит к повышению нагрузки на сердечно-сосудистую систему и декомпенсации состояния у лиц с хроническими заболеваниями сердца [110, 117, 150]. По данным А.А. Степченко, у пациентов с ССЗ и атеросклерозом действие вируса может вызывать дестабилизацию существующей атеросклеротической бляшки и увеличивать риск ее разрыва с нарушением целостности и последующим тромбообразованием [47, 80, 122].

Современная эпидемиологическая ситуация по НКИ характеризуется доминированием геновариантa «Омикрон», представленного широким спектром генетически разнородных сублиний, поддерживающих уровень заболеваемости НКИ. Несмотря на то, что «Омикрон» в целом вызывает менее тяжелое течение заболевания, накопленные данные свидетельствуют о его значительной кардиотропности. Вирус способен напрямую инфицировать кардиомиоциты, используя рецептор АПФ2, экспрессия которого повышена в сердечной ткани [95, 141, 179].

Повышенная экспрессия ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), характерная для многих хронических заболеваний (болезней сердца и легких, сахарного диабета, опухолевых процессов), служит ключевой причиной того, что эти состояния входят в число факторов риска тяжелого течения COVID-19 [12, 19, 27, 32].

Основными иммуно-патогенетическими механизмами поражения сердечно-сосудистой системы при НКИ являются дисрегуляция иммунного ответа с развитием цитокинового каскада и эндотелиальной дисфункции, а также синдром гиперкоагуляции с вовлечением микроциркуляторного русла и развитием полиорганной недостаточности [41, 153]. Мультисистемное повреждающее действие вируса, в том числе на сердечно-сосудистую систему,

обусловлено особенностями его иммуно-патогенетического влияния на организм в целом [11, 123].

Течение патогенетических процессов при коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, в значительной степени зависит от свойств самого вируса — его структурных особенностей, организации генома, способности к репликации, имеющихся мутаций, циркулирующих генотипов, а также от характера формирующегося иммунного ответа на эти компоненты [21, 61].

Инфицирование клетки вирусом SARS-CoV-2 происходит за счет взаимодействия S-белка (спайкового белка) с рецепторами АПФ2, расположенными на ее поверхности [115, 189, 205]. Вирус проникает в клетки хозяина, связываясь S-белком с рецептором АПФ2, который широко представлен на кардиомиоцитах, перицитах и эндотелиальных клетках [156, 168, 188].

Ключевую роль в патогенезе играет S-белок вируса. Исследования показали, что воздействие RBD-эпитопа S-белка на первичные кардиомиоциты, особенно в условиях гипоксии-реоксигенации (типичных для тяжелого течения COVID-19), приводило к острому повреждению клеток. Это проявлялось в снижении метаболической активности, усилении экспрессии провоспалительных генов (Il1β, Cxcl1), повышении секреции цитокинов (GM-CSF, CCL2), нарушении сократительной функции и угнетении митохондриального дыхания [119]. В экспериментах на животных было показано, что один лишь S-белок варианта «Омикрон» способен индуцировать воспаление, которое приводит к фиброзу сердца и аритмиям [94]. Взаимодействие S-белка вирусной частицы с рецептором АПФ2 осуществляется при участии белка TMPRSS2 (трансмембранной сериновой протеазы 2) [154]. Этот белок способствует более быстрому проникновению вируса в альвеолярные эпителиальные клетки легких, провоцируя воспалительную реакцию и деструкцию легочной ткани [173]. Lu и Shrestha в своих работах отмечают, что вирус проникает в клетку путем рецептор-

опосредованного эндоцитоза и слияния собственной оболочки с липидным бислоем клеточной мембраны в области максимальной концентрации липидов — липидных рафтов [132, 166].

Связывание белка с АПФ2 приводит к нарушению регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что также способствует вазоконстрикции и провоспалительным процессам. Прямое инфицирование кардиомиоцитов вызывает нарушение целостности клеточной мембраны и внутриклеточную репликацию вируса, что ведет к цитопатическому повреждению и гибели клеток, что подтверждено данными in vitro и гистологическими исследованиями [133, 136].

Любавин А.В. и соавт. отмечают, что один из механизмов действия вируса на сердечно-сосудистую систему связан с расположением рецепторов АПФ2 в сосудистой стенке, поражением эндотелия и развитию эндотелиальной дисфункции [37, 100]. При дисфункции эндотелия в ответ на экспрессию провоспалительных цитокинов эндотелиальные клетки секретируют фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) и вирус-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP), которые стимулируют агрегацию тромбоцитов и адгезию нейтрофилов [13]. Также активируются многочисленные провоспалительные продукты, включая цитокины (IL-1, TNF-α), хемокины (IL-8, MCP-1) и молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin), которые служат сигналами для рекрутирования и миграции лейкоцитов в субэндотелиальное пространство [157]. Повреждение эндотелиоцитов обнажает базальную мембрану и активирует тромбообразование. Воспалительная активация эндотелиальных клеток приводит к нарушению функции мембранного гликопротеина Е-кадгерина, который отвечает за межклеточную адгезию, и целостности эндотелиального барьера [155].

Молекулярные исследования, проведенные с помощью мультиомных подходов, проливают свет на новые механизмы эндотелиальной дисфункции, специфичные для варианта «Омикрон». Сравнительный анализ плазмы крови

невакцинированных пациентов, инфицированных сублинией BA.2.76 и предковыми штаммами, выявил, что путь vinculin (VCL)/ICAM-1 является отличительным признаком инфекции, вызванной «Омикроном». Взаимодействие между VCL и ICAM-1 запускает порочный круг рекрутирования иммунных клеток и нарушения эндотелиального барьера, что усугубляет экссудативное повреждение тканей [197]. Особое внимание привлекло выявление ключевых киназ CAMK2A и CAMK2G, которые демонстрировали значительную активацию в различных отделах сердца после инфекции «Омикрон». Эти киназы участвуют в регуляции фосфорилирования белков, критически важных для сердечного сокращения и проведения электрических импульсов (например, RYR2 и MYH7) [124].

Среди ведущих механизмов, обусловливающих полиорганное поражение при инфекции SARS-CoV-2, выделяют прямую цитотоксичность вируса, эндотелиальную дисфункцию, нарушение регуляции иммунитета и свертывания крови, а также расстройство функции PAAC [163]. Согласно данным Mezache, ключевым механизмом сердечной дисфункции при фатальном COVID-19 является воспалительно-опосредованная сосудистая утечка, а не прямое действие вируса [139].

По мнению многих исследователей, ключевым условием для проникновения вируса в кровоток и последующей диссеминации инфекции служит именно инфицирование эндотелия легочных капилляров [180, 196]. Воспаление сосудов (васкулит) сопровождается массивной эмиссией в кровеносное русло активных факторов коагуляции, происходящей из разрушенных органелл инфицированных эндотелиальных клеток [102, 106, 128]. Помимо инфицирования эндотелия, SARS-CoV-2 поражает и тромбоциты (через те же рецепторы АПФ2). Это вызывает комплекс нарушений: сначала — расстройство тромбоцитарных функций и повышенную склонность к адгезии и агрегации (связывание с фибриногеном и коллагеном), а затем — постепенное уменьшение количества тромбоцитов в крови [104, 135, 202].

По результатам множества работ, важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых событий при НКИ играют нарушения системы гемостаза. При COVID-19 формируется уникальная коагулопатия, которая характеризуется выраженной гиперкоагуляцией на фоне нормального или повышенного уровня фибриногена и часто нормального количества тромбоцитов, проявляется активацией сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, повышением частоты тромбообразования в сосудистом русле и нарушением фибринолиза [81, 171, 192, 195]. В начале заболевания сосудистые поражения ограничиваются легочным микроциркуляторным руслом, а по мере прогрессирования возникает системное поражение с тромбозом сосудов отдаленных органов и синдромом полиорганной дисфункции [129, 184]. Краеугольным камнем в понимании влияния SARS-CoV-2 на систему гемостаза является концепция эндотелиальной дисфункции. Вирус способен напрямую поражать эндотелиальные клетки, связываясь с рецепторами АПФ2, которые широко представлены на их поверхности. Это прямое повреждение, наряду с мощной системной воспалительной реакцией, приводит к развитию эндотелиита, что служит пусковым механизмом для каскада патологических изменений [143, 176].

D-димер, как один из основных маркеров тромбоза, продемонстрировал высокую прогностическую ценность при оценке состояния пациентов с COVID-19 и ОКС [92, 203]. У пациентов с ОКС, перенесших COVID-19, уровень D-димера повышался в диапазоне 36 – 43%; эта группа отличалась более частым развитием тяжелых осложнений и летальных исходов [109, 189]. Таким образом, уровень D-димера имеет ценность для прогнозирования смертности от COVID-19 и может использоваться для выявления пациентов с отрицательной динамикой заболевания.

Повышение уровня фибриногена при поступлении в стационар коррелировало с повышенной смертностью, тогда как сниженный фибриноген коррелировал с выживаемостью. 71% пациентов, умерших от COVID-19,

соответствовали критериям ДВС-синдрома, по сравнению с 0,6% у выживших [175]. Снижение количества тромбоцитов коррелировало с госпитальной смертностью и повреждением миокарда; пациенты с повышенным тропонином при поступлении имели значительно более низкое количество тромбоцитов по сравнению с больными без повреждения миокарда [24, 170].

По данным отдельных авторов у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и ОКС параметры свертывающей системы отличаются значительной гетерогенностью [126, 130]. Эти данные подтверждают роль аномальной коагуляции у тяжелых пациентов с COVID-19 и могут служить маркерами смертности и возможных сердечно-сосудистых событий. Еще в начале пандемии было отмечено, что нарушения свертывания крови у пациентов с COVID-19 связаны с худшим прогнозом заболевания. Ставится вопрос о возможности использования параметров гемостаза и коагуляции для стратификации риска смерти пациентов в стационаре [145].

Изучение системы гемостаза играет центральную роль в понимании патогенеза и лечении как COVID-19, так и ОКС. Оба состояния характеризуются выраженной коагулопатией, которая может быть быстро и комплексно оценена с помощью ротационной тромбоэластометрии (ROTEM) [51, 99]. У пациентов в критическом состоянии гиперкоагуляция по данным ROTEM наблюдается в 86,4% случаев при поступлении и практически у всех к 4-му дню госпитализации [79]. Отмечается увеличение максимальной плотности сгустка (MCF) в тестах EXTEM и INTEM, а также в FIBTEM, что отражает вклад фибриногена в гиперкоагуляцию. Характерно снижение максимального лизиса (ML) в INTEM и EXTEM, что указывает на гипофибринолиз и повышает риск тромбозов [74]. Параметры ROTEM, особенно FIBTEM, тесно коррелируют с маркерами воспаления (С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6) и тяжестью поражения легких, что подтверждает роль тромбовоспаления в патогенезе COVID-19 [178].

Huang и соавт. сообщают, что вирус SARS-CoV-2 приводит к уменьшению протромбинового времени, повышению в крови уровня фибриногена и Д-димера [113].

В литературе имеются данные о влиянии вируса на функциональную активность тромбоцитов. Особого внимания заслуживает работа Comer и соавт., в которой была зафиксирована повышенная экспрессия Р-селектина — маркера, свидетельствующего о дегрануляции, а следовательно, и об активации тромбоцитов. Также было показано повышение концентрации фактора тромбоцитов 4 (PF4) — одного из компонентов тромбоцитарных гранул, выполняющего роль хемоаттрактанта для нейтрофилов [71, 89]. Участие гликопротеина ДПП4 (дипептидилпептидазы 4) как альтернативного рецептора усиливает клеточную инвазию вируса, в результате чего усиливается миграция моноцитов и продукция хемокина SDF1 (stromal cell-derived factor-1), что способствует прогрессированию атеросклероза — быстрому росту и нестабильности бляшек [96, 114]. В ходе исследования штамма «Омикрон» В.Н. Городин с коллегами установил, что у нетяжелых пациентов с COVID-19, госпитализированных на ранних стадиях заболевания, преимущественно наблюдаются состояния нормо- и гипокоагуляции [17, 140]. По данным М.Г. Бубновой, у больных, которым ранее выполняли операции на коронарных артериях, инфицирование новым коронавирусом сопряжено с повышенным риском развития тромбоза стентов и шунтов на фоне синдрома гиперкоагуляции [78]. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 развивается синдром гиперкоагуляции, что отражается в повышении уровня факторов VIII и фактора Виллебранда, снижении активности антитромбина III, а также инактивации фибринолитической системы [149, 199].

В результате опосредованного повреждения эндотелия происходит дестабилизация атеросклеротических бляшек с их возможным разрывом, развивается тромбоз коронарных артерий и нарушаются процессы микроциркуляции, что завершается ишемией и повреждением миокарда [96,

146]. В экспериментах Sharma и соавт. in vitro было доказано, что SARS-CoV-2 может непосредственно поражать кардиомиоциты и активировать выработку аутоантител [164]. Митрофанова Л.В. сообщает, что основным морфологическим проявлением COVID-19 в миокарде является эндотелиит с дисплазией и активацией эндотелиоцитов, приводящий к кровоизлияниям, тромбозу интрамуральных артерий и некрозам [39, 152]. Peretto и соавт. исследовали патологоанатомические вскрытия пациентов, умерших от атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, и показали, что примерно у 35% вирус выявлялся непосредственно в миокарде [144, 162]. Данные аутопсий больных, умерших от COVID-19, свидетельствуют о наличии воспалительных инфильтратов, состоящих из макрофагов и, в меньшей степени, интерстициальных мононуклеаров [161, 201]. Тем не менее, пока не удалось получить достоверных подтверждений присутствия вирусных частиц непосредственно в тканях миокарда, а степень влияния прямого вирусного воздействия на поражение сердечно-сосудистой системы остается неопределенной по сравнению с непрямой системной токсичностью [68, 167].

Термином, который наиболее точно описывает процесс, где воспаление и коагуляция неразрывно связаны и взаимно усиливают друг друга, служит «тромбовоспаление». Провоспалительные цитокины (IL-6, IL-1β, TNF-α) вызывают экспрессию тканевого фактора на моноцитах и эндотелиальных клетках, активируя внешний путь коагуляции [75, 118]. Воспалительный каскад приводит к повышению уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), что блокирует естественное растворение тромбов и усугубляет протромботическое состояние [8, 194]. Наиболее вероятным механизмом коагулопатии при COVID-19 представляется связь тромбообразования с воспалением. В источниках сообщается, что системное воспаление при COVID-19 может привести к иммунотромбозу [10, 108]. Этот механизм необходим для защиты организма от генерализации инфекции, однако в патологии он

становится неконтролируемым и ведет к повышенному образованию тромбов, преимущественно в микрососудах [129, 181].

Другой точкой приложения опосредованного влияния НКИ на систему кровообращения является синдром системного воспалительного ответа, который, в свою очередь, приводит к развитию цитокинового шторма и дисрегуляции работы иммунных клеток [26, 97]. Системная гипервоспалительная реакция признана ведущим механизмом повреждения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 [77, 131]. Массивный выброс провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-6, TNF-α, IL-1β, TNF-α, CXCL10, CCL2) приводит к активации эндотелиальных клеток, рекрутированию нейтрофилов и формированию нейтрофильно-тромбоцитарных агрегатов, сопровождается интенсивной пролиферацией и активацией Т-клеток, макрофагов и натуральных киллеров, что вызывает прямое повреждение эндотелия, инфильтрацию миокарда и способствует развитию острого коронарного события [125, 159, 173].

Выделение большого количества медиаторов воспаления обусловливает гиперактивность иммунных клеток, и возникающая неконтролируемая обратная связь между этими процессами приводит к разрушению тканей в очаге воспаления, а именно — в альвеолах и тканях миокарда [73, 84]. Вирусные частицы, будучи распознанными толл-подобным рецептором 7 (TLR7) на моноцитах, макрофагах и дендритных клетках, функционируют как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, инициируя и поддерживая тем самым врожденный иммунный ответ. TLR7 способен активировать множественные сигнальные пути, что ведет к секреции еще большего количества провоспалительных цитокинов [168].

Репликация вируса оказывает сильное цитопатическое действие на клетки-мишени, вызывая их пироптоз, который индуцирует синтез интерлейкина-1β (IL-1β) и IL-18 [4]. По наблюдениям Jamilloux, у пациентов с COVID-19 отмечаются аномально повышенные уровни циркулирующих

цитокинов: IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, интерферона-γ (IFN-γ), хемоаттрактантов, TNF-α и других факторов, а также их рецепторов [59, 116]. При НКИ сигнальные пути врожденного иммунитета активируются следующим образом: вирусная РНК взаимодействует с РНК-сенсорными рецепторами — как внеклеточными, так и расположенными в эндосомах. Это запускает процесс секреции цитокинов, среди которых ключевую роль в противовирусной защите играют интерфероны, а также TNFα, IL-1β, IL-6 и IL-18. Учитывая, что указанные цитокины формируют основной защитный барьер против вирусной инфекции, коронавирусы в ходе эволюции выработали ряд механизмов, позволяющих подавлять индукцию и передачу сигналов интерферонов типа I [116]. Гиперцитокинемия запускает механизмы, включающие миграцию нейтрофилов, реализацию реакций окислительного взрыва, выделение дефензина и формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек (NETs) [118, 142, 183].

Ключевая роль в этом каскаде принадлежит IL-6, который по механизму положительной обратной связи активирует Th17-клетки, Tfh-клетки (T follicular helper cells), CD8+ Т-лимфоциты и другие иммунные клетки, вызывая гиперреактивность иммунной системы через сигнальный путь STAT3, а также стимулирует синтез СРБ в печени [135, 141]. СРБ, в свою очередь, подавляет активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и повышает экспрессию молекул адгезии ICAM-1/VCAM-1, что способствует эндотелиальной дисфункции и дестабилизации атеросклеротических бляшек — критическому субстрату для развития ОКС [80]. Одновременно TNF-α оказывает прямое кардиодепрессивное действие, а IL-1β через активацию NLRP3-инфламмасомы способствует фиброзу миокарда [191].

Концепция повреждающего действия цитокинового шторма подтверждается тем, что биомаркеры повреждения сердца и электрокардиографические изменения коррелируют с повышением воспалительных маркеров (IL-6, IL-2, IL-7, TNFα), IFN-γ, MIP-1α, G-CSF, СРБ,

прокальцитонина и ферритина [138, 189]. Резко возросший при COVID-19 уровень провоспалительного IL-6 является одним из основных факторов атеротромбоза и пусковым механизмом нестабильности атеросклеротической бляшки [110]. Также установлено, что у пациентов в критическом состоянии при COVID-19 наблюдается прямая корреляция между повышенной концентрацией IL-6 и вирусной нагрузкой [85]. Результаты работы M. Mandel и соавт. демонстрируют, что повышение уровней IL-6 и TNF-α ассоциировано с повышенной летальностью среди пациентов с COVID-19 [134, 147].

Клинические исследования подтверждают значимость иммунной активации. У пожилых пациентов с инфекцией «Омикрон» развитие повреждения миокарда (частота которого достигала 34%) было тесно связано с повышенными уровнями маркеров воспаления, таких как IL-6, прокальцитонин и D-димер [198]. Также доказано, что гиперреактивность иммунитета способна привести к дестабилизации существующих атеросклеротических бляшек в коронарном русле и объяснять развитие ОКС [63, 101]. В литературе зафиксированы случаи заболевания COVID-19, в тканях легких и других органов которых были обнаружены активированные белки системы комплемента. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что взаимодействие вирусного белка коронавируса N с MASP-2 приводит к неконтролируемой активации лектинового пути комплемента. Доказано, что высокие концентрации циркулирующих белков комплемента (C3, C3a, C4 и C5a) связаны с повышением риска сердечно-сосудистых событий [120]. В исследовании Бекетовой Т.В. описано, что при острых сердечно-сосудистых событиях система комплемента способствует тромбозу и ишемическому реперфузионному повреждению после восстановления кровотока в зонах ишемии [5]. Образование цитокинов во время коронавирусной инфекции может вызывать снижение коронарного кровотока, доставки кислорода и микротромбообразование [33]. Гипоксия нарушает структуру и функции митохондриальной ДНК клетки, что инициирует сдвиги синтеза компонентов

дыхательной цепи, приводящие к нарастанию уровня, повреждающего супероксид-анион-радикала [193, 197]. При прогрессировании цитокиновый шторм становится системным и в последствии приводит к развитию полиорганной недостаточности [30, 173].

Описанный Литвиненко Р.Н. и соавт. нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) является независимым предиктором неблагоприятного исхода при стабильной ишемической болезни сердца, а также смертности у больных с ОКС и декомпенсированной сердечной недостаточностью [36].

Наблюдались более высокие уровни моноцитов как в абсолютных, так и в относительных величинах, одновременно определялись более низкие значения активности и интенсивности фагоцитоза и фагоцитарного числа нейтрофилов у лиц с ОКС и COVID-19 по сравнению с таковыми без НКИ; у перенесших COVID-19 отмечались более высокие уровни общих и специфических IgM, IgG к COVID-19 [52].

Особого внимания заслуживает роль тропонина как молекулярного паттерна, ассоциированного с повреждением. Сердечные тропонины (cTnI/cTnT) являются «золотым стандартом» диагностики инфаркта миокарда и обладают независимой прогностической ценностью при COVID-19 [63]. Высвобождаясь из некротизированных кардиомиоцитов, тропонин способен активировать Toll-подобные рецепторы TLR2/4 на поверхности иммунных клеток, инициируя дополнительный виток воспалительной реакции и формируя порочный круг «воспаление → повреждение миокарда → выброс тропонина → усиление воспаления» [163, 177]. Повышение уровня тропонина I или NT-proBNP у пациентов с COVID-19 достоверно ассоциировано с увеличением риска развития респираторных осложнений [55, 181]. Повышенный уровень СРБ и сердечных тропонинов, тесно связанный с цитокиновым штормом, служит надежным биомаркером повреждения миокарда и неблагоприятного прогноза [72, 160].

Исследователи активно изучают воздействие вируса SARS-CoV-2 на липидный обмен в организме человека. Важным открытием последних лет является понимание того, что SARS-CoV-2 изменяет соотношение триглицеридов к холестерину липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ускоряя атерогенез [3, 76]. В работах X. Wei представлен детальный разбор патогенетических механизмов, лежащих в основе нарушений липидного обмена при НКИ, а также приводится научное обоснование взаимосвязи между тяжелым течением инфекции и развитием дислипидемии [190]. Это проявляется в первую очередь в виде снижения концентрации общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и ХС-ЛПВП [157].

Обобщая данные об иммуно-патогенетических механизмах поражения организма при НКИ, можно выделить 4 основные точки приложения на сердечно-сосудистую систему: АПФ-2-опосредованное поражение миокарда, приводящее к повышенному связыванию с АПФ в миокарде и дисрегуляции РААС; поражение миокарда, обусловленное гипоксемией, приводящее к внутриклеточному ацидозу и повреждению митохондрий; микрососудистое повреждение сердца, приводящее к дефициту перфузии миокарда, гиперпроницаемости сосудов и ангиоспазму; синдром системного воспалительного ответа, приводящий к цитокиновому шторму, дисрегуляции иммунных клеток и неконтролируемому воспалению [12, 40, 136].

Наличие кардиальной патологии у лиц с COVID-19 стало одним из наиболее значимых предикторов неблагоприятного прогноза и обусловило выделение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в отдельную группу риска [50]. Совокупность таких нарушений, как эндотелиальная дисфункция, расстройства гемодинамики, воспаление на уровне микрососудов, отклонения в системе гемостаза и склонность к тромбообразованию, способна спровоцировать возникновение у таких пациентов ОКС [86, 172].

При COVID-19 особую актуальность приобретает разработка и валидация прогностических моделей, позволяющих своевременно выявлять пациентов с высоким риском развития различных вариантов ОКС и риска летального исхода у таких пациентов. В отличие от классических шкал, современные модели для ковид-ассоциированного ОКС учитывают как традиционные сердечно-сосудистые факторы, так и специфические маркеры гипервоспаления и гиперкоагуляции, индуцированные SARS-CoV-2 [20, 200].

Модели прогнозирования развития ОКС при НКИ — это активно развивающаяся область современной инфектологии. Исследования последних лет предлагают множество подходов: от традиционных шкал до сложных алгоритмов машинного обучения. В литературе встречаются модели на основе клинико-лабораторных данных и биомаркеров [20, 200]. Эти модели анализируют стандартные клинические данные и специфические биомаркеры для оценки риска. Ярким примером является модель, разработанная О.И. Гущиной и соавт., которая предсказывает риск госпитальной летальности у пациентов с ОКС и COVID-19 на основе восьми показателей: возраста, наличия фибрилляции предсердий, острого почечного повреждения, хронической болезни почек, тяжести течения COVID-19, а также уровней ферритина, альбумина и глюкозы при поступлении [18, 20].

Другой современный подход в прогнозировании использует вычислительные алгоритмы для обнаружения скрытых взаимосвязей в крупных наборах данных. Например, система COVID-HEART, разработанная в 2022 году, позволяет в реальном времени оценивать вероятность сердечно-сосудистых осложнений (в том числе ОКС) у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Другой инструмент, AUS-COVID, также созданный на базе машинного обучения, прогнозирует риск летального исхода в стационаре и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [164].

Для объективной и динамической оценки тяжести состояния пациентов при прогнозировании ОКС на фоне тяжелого течения НКИ предлагается

использовать две основные шкалы: шкалу оценки органной недостаточности SOFA (Sepsis-related Organ Failure) и шкалу SAPS II (Simplified Acute Physiology Score). Раннее прогнозирование варианта ОКС при тяжелом течении COVID-19 может повысить эффективность лечения этой группы пациентов [9, 67].

Взаимосвязь кислотно-щелочного состояния (КЩС) с другими лабораторными параметрами при данной сочетанной патологии прослеживается по нескольким направлениям. Во-первых, ацидоз сам по себе усугубляет коагулопатию, поскольку ферменты каскада коагуляции являются pH-зависимыми. Во-вторых, лактат-ацидоз отражает тяжесть тканевой гипоксии и коррелирует с уровнем тропонинов — степень ацидоза пропорциональна объему поврежденного миокарда. Данные анализа клинико-лабораторных показателей у пациентов с COVID-19, осложненной ОКС, показывают, что уровень лейкоцитов у этих больных в среднем повышен на 46,1% по сравнению с пациентами без ОКС, что косвенно указывает на более выраженную системную воспалительную реакцию и, вероятно, более тяжелые метаболические сдвиги [34]. Следует отметить, что целенаправленных исследований КЩС именно при сочетании ОКС и COVID-19 в литературе 2023–2026 гг. обнаружено крайне мало. Имеющиеся работы преимущественно касаются КЩС в общей популяции пациентов с COVID-19 без выделения когорты с ОКС, что указывает на существенный пробел в научных данных и определяет направление для будущих исследований.

Вопросы диагностики ОКС у больных с COVID-19 изучены в достаточном количестве литературных источников. ЭКГ-критерии ОКС, в том числе элевация сегмента ST, у пациентов с COVID-19 не всегда специфичны и могут свидетельствовать о другой причине повреждения миокарда, например, о миокардите или стрессовой кардиомиопатии [148]. Также снижается значимость визуализационных методов диагностики ОКС. По данным эхокардиографических исследований, изменения выявляются практически у 50% пациентов с COVID-19 [25, 98]. Характерными признаками являются

расширение полости правого желудочка и систолическая дисфункция правого желудочка [158]. Нарушение локальной сократимости левого желудочка выявляется приблизительно с равной частотой при таких заболеваниях, как ОКС, кардиомиопатия Такоцубо и вирусные миокардиты. Растет диагностическая значимость компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии сердца [90].

Ангиографическая картина ОКС на фоне COVID-19 в большинстве случаев соответствует таковой у пациентов без НКИ [93, 165]. Сообщается о множественных тромбозах в различных коронарных бассейнах у пациентов с НКИ и ИМпST [62, 200]. Нередким явлением при COVID-19 оказывались диссекции коронарных артерий, которые возникали как в пораженных атеросклерозом, так и в «нативных» коронарных артериях [42, 70]. Пациенты, перенесшие кардиохирургические операции, имеют более серьезные проявления COVID-19 (большой объем поражения легочной паренхимы, дыхательная недостаточность, протекающая в более тяжелой форме, высокая летальность) [25, 56].

Таким образом, в настоящее время сохраняется необходимость изучения связи между COVID-19 и ОКС. Более глубокое понимание данных патогенетических механизмов даст возможность более точно прогнозировать развитие ОКС и разрабатывать новые способы коррекции выявленных нарушений в системе гомеостаза у пациентов с COVID-19 [174]

Согласно изученной литературе, течение COVID-19 неразрывно связано со значительным риском развития ОКС как у пациентов с предшествующим кардиологическим анамнезом, так и без него.

Таким образом, обобщая данные изученной литературы, можно с уверенностью констатировать, что течение НКИ вызванной SARS-CoV-2 неразрывно связано с существенным повышением риска развития ОКС. Патофизиологической основой этого феномена служит системное воспаление, эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляция, индуцированные вирусом

SARS-CoV-2, которые провоцируют дестабилизацию атеросклеротических бляшек и тромбообразование в коронарных артериях. Особую настороженность вызывает тот факт, что у ранее здоровых лиц ОКС на фоне COVID-19 нередко манифестирует атипично, маскируясь под респираторные симптомы, что затрудняет своевременную диагностику и увеличивает время до начала лечения.

Таким образом, при наличие научных работ, посвященных изучению кардиопатогенеза НКИ, а также прогнозированию развития сердечно-сосудистых событий у больных COVID-19 данная проблема остается недостаточно изученной. Для разработки стратегий ранней диагностики и вторичной профилактики НКИ, вызванной SARS-CoV-2 необходимо дальнейшее изучение прогнозирования ОКС у данных больных. Это и определило актуальность, цель и задачи данного диссертационного исследования.

# ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 2.1. Дизайн исследования

В соответствии с целью и задачами работы было проведено наблюдательное нерандомизированное одноцентровое когортное проспективно-ретроспективное исследование, объектом для которого послужили 200 пациентов, поступившие в инфекционное отделение клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Формирование выборки осуществлялось методом сплошного включения пациентов, соответствующих критериям исследования. База исследования была сформирована следующим образом.

Критерии включения: пациенты (мужчины и женщины) в возрасте от 20 до 84 лет, поступившие в клинику инфекционных болезней СамГМУ Минздрава России в период 2021-2023 гг. со среднетяжелой и тяжелой верифицированной формой COVID-19 при наличии или отсутствии ОКС, с дальнейшим определением вариантов его развития. На догоспитальном этапе всем больным назначалась только противовирусная терапия (умифеновир) и нестероидные противовоспалительные средства (парацетамол) в стандартной дозировке. Все пациенты дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: пациенты, у которых в процессе наблюдения появились иные осложнения, кроме ОКС, в том числе, послужившие причиной летального исхода.

Критерии невключения: наличие в анамнезе тяжелых хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, тяжелая сопутствующая патология в стадии декомпенсации (печеночная, почечная недостаточность), онкологические, аутоиммунные и аллергические заболевания в активной фазе, вирусные гепатиты В, С, ВИЧ-инфекция, психические расстройства,

беременность, отказ от обследования. Пациенты, получавшие на догоспитпльном этапе дезагреганты, антикоагулянты и ГКС.

Все пациенты были распределены на две репрезентативные группы наблюдения согласно цели и задачам исследования (рисунок 1):

- 1 группа (n=104) - пациенты с со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19 с ОКС.
- 2 группа (n=96) - пациенты со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19 без ОКС.

Диагностика COVID-19 и оценка степени его тяжести проводилась в строгом соответствии с действовавшими на момент исследования «Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версии 15 - 18 Минздрава России.

Диагноз ОКС и его варианты (ОКСпST, ОКСбпST, НС) верифицировались согласно актуальным клиническим рекомендациям «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы», «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы», «Медикаментозная терапия острого коронарного синдрома без подъёма сегмента ST (нестабильной стенокардии) в соответствии с современными рекомендациями (2020–2023 гг.)».

Пациенты 1 группы для углубленного анализа были стратифицированы на три подгруппы в зависимости от варианта ОКС. Данная стратификация позволила провести детальное сравнение особенностей течения сочетанной патологии.

1 Подгруппа (n=35) – пациенты с COVID-19 и нестабильной стенокардией (НС)

2 Подгруппа (n=34) – пациенты с COVID-19 и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST).

3 Подгруппа (n=35) пациенты с COVID-19 и инфарктом миокарда с

подъемом сегмента ST (ИМспST).

Таким образом, в исследуемой когорте была достигнута практически равномерная представленность всех основных клинических вариантов ОКС, что обеспечило репрезентативность проводимого сравнительного анализа.

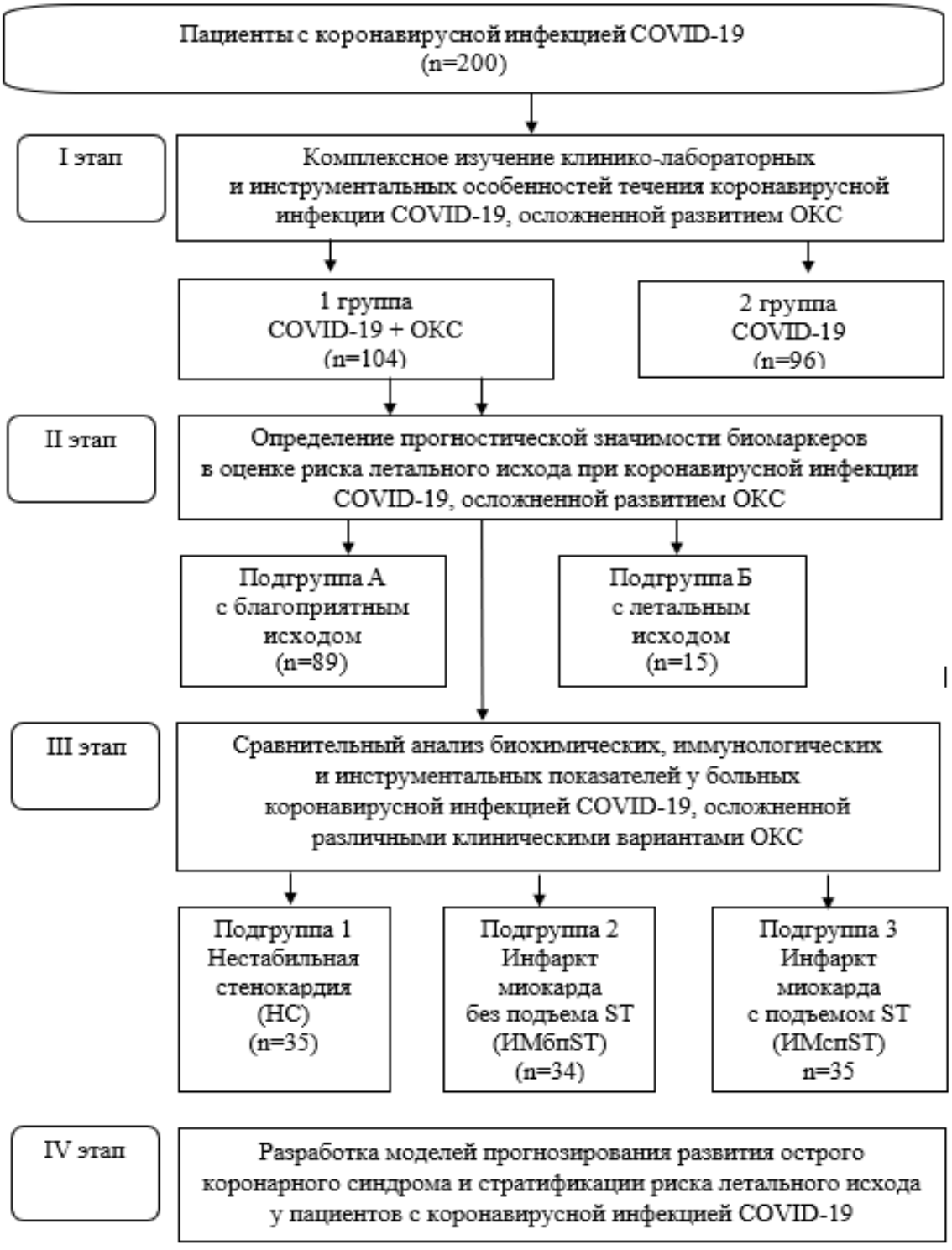



Рисунок 1.1 - Дизайн исследования

Для выявления предикторов летального исхода COVID-19 с ОКС проведен сравнительный анализ показателей у пациентов с благоприятным исходом - подгруппа А (n=89) и летальным исходом – подгруппа Б (n=15). Всем пациентам данных подгрупп проводилась стандартная терапия согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версии 15 – 18)» по направлениям: этиотропная терапия (противовирусная) - Умифеновир по 200 мг 4 раза в день в течении 7 дней; патогенетическая терапия - направленная на подавление иммунного ответа, а также на коррекцию ассоциированной коагулопатии – тоцилизумаб из расчета 8 мг/кг однократно; противовоспалительная терапия – дексаметазон 20 мг в сутки; антитромботическая терапия – нефракционированный гепарин, жаропонижающая терапия при лихорадке выше 38 С – парацетамол в стандартных терапевтических дозах - 1000 мг; муколитическая терапия – бромгексин по 8 мг 4 раза в день. Для снижения уровня оксидантного стресса – аскорбиновая кислота по 1000 мг 2 раза в сутки, антибактериальная терапия – (амоксиклав 1200 мг 2 раза в день), инфузионная, нутриционная терапия, кислородотерапия, прон-позиция.

Основные направления сравнения между подгруппами, заложенные в дизайне исследования, включали:

- Сравнительный анализ клинико-анамнестических показателей: оценка возраста, пола, факторов риска, тяжести состояния при поступлении по шкалам SOFA и SAPS II, а также показателей, характеризующих тяжесть COVID-19 (объем поражения легких по КТ, уровень $SpO_2$).
- Сравнительный анализ иммуновоспалительного статуса: детальное изучение цитокинового профиля (IL-1β, IL-2, IL -4, IL-6, IL-10, TNF-α, IFN-γ) в зависимости от варианта ОКС для выявления специфических иммунологических особенностей.
- Сравнительный анализ показателей гемостаза, биохимического состава

крови и кислотно-щелочного состояния: определение особенностей коагулопатии, метаболических нарушений и повреждения миокарда (по уровню тропонина, КФК) у пациентов с ИМспST, ИМбпST и нестабильной стенокардией.

- Разработка прогностической модели развития ОКС: последующий интегральный анализ полученных данных был направлен на идентификацию ключевых предикторов, позволяющих прогнозировать риск и вариант развития ОКС, а также летальный исход у больных COVID-19.

Проведенное сравнение подгрупп внутри первой группы является ключевым элементом данного диссертационного исследования, так как оно позволяет не просто констатировать факт более тяжелого течения коморбидной патологии, но и выявить специфические патофизиологические механизмы, определяющие манифестацию одного из варианта ОКС на фоне острой коронавирусной инфекции. Результаты этого сравнительного анализа подробно изложены в 4 главе настоящей работы.

## 2.2 Общая характеристика пациентов

Общая характеристика когорты (n=200) демонстрирует следующее.

Гендерное распределение показало преобладание женского пола (57%, n=173) относительно мужского (43%, n=131).

Возрастная структура выборки (Таблица 2.1) отражает типичное COVID-19 с ОКС распределение с доминированием пациентов старше 50 лет. Средний возраст составил 58,70 (14,61) года, медиана – 61,00 (50,00; 67,00) года, что указывает на зрелый возраст большинства пациентов с преобладанием группы 60-69 лет (35%).

Таблица 2.1 – Распределение пациентов участвующих в исследовании по возрасту

| Возраст | Абс. | % |
|---|---|---|
| 20-29 лет | 8 | 4% |
| 30-39 лет | 14 | 7% |
| 40-49 лет | 26 | 13% |
| 50-59 лет | 42 | 21% |
| 60-69 лет | 70 | 35% |
| 70-79 лет | 30 | 15% |
| 80 лет и старше | 10 | 5% |

Анализ тяжести состояния при поступлении (Таблица 2.2) выявил, что пациенты госпитализировались в среднем на 9-й день болезни: 9,00 (7,00; 12,00) суток с признаками дыхательной недостаточности $SpO_2$ (94,00 (92,00; 96,00) %) и значительным объемом поражения легочной ткани по данным КТ (40,00 (30,00; 45,00) %). Высокие баллы по шкалам SOFA (13,00 (7,00; 16,00)) и SAPS II (16,00 (13,25; 21,00))

Таблица 2.2 – Характеристика основных показателей, отражающих тяжесть состояния пациентов при поступлении в стационар

| Признаки | Mean | SD | Median | Q1 | Q3 | Mini-mum | Maxi-mum |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| День болезни | 9,47 | 4,05 | 9,00 | 7,00 | 12,00 | 2,00 | 20,00 |
| Температура, С | 37,19 | 0,90 | 37,15 | 36,50 | 37,70 | 34,90 | 40,30 |
| SpO2, % | 93,63 | 3,51 | 94,00 | 92,00 | 96,00 | 78,00 | 99,00 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % поражения легких по КТ | 40,43 | 13,64 | 40,00 | 30,00 | 45,00 | 20,00 | 95,00 |
| Шкала SOFA, баллы | 11,76 | 5,19 | 13,00 | 7,00 | 16,00 | 2,00 | 21,00 |
| Шкала SAPS II, баллы | 17,26 | 5,31 | 16,00 | 13,25 | 21,00 | 8,00 | 29,00 |

Примечание: здесь и далее медиана и межквартильный размах.

Анализ коморбидного фона (Таблица 2.3) выявил 100% наличие атеросклероза в анамнезе, что закономерно для данной возрастной группы и патологии, в то время как частота перенесенного ОИМ (4%) и ФП (2%) была относительно невысокой.

Таблица 2.3 – Факторы риска ОКС в анамнезе у пациентов с COVID-19 участвующих в исследовании

| Факторы риска | Наличие | Абс. | % |
|---|---|---|---|
| ФП | нет | 197 | 99% |
| | да | 3 | 2% |
| ОИМ | нет | 192 | 96% |
| | да | 8 | 4% |
| Атеросклероз | да | 200 | 100% |
| ОНМК | нет | 199 | 100% |
| | да | 1 | 1% |

## 2.3 Методы исследования

Оценка тяжести состояния больных

Клиническое обследование проводили в соответствие с актуальными

порядками, стандартами, рекомендациями. При выполнении осмотра оценивали: уровень сознания пациента, состояние кожных покров, видимых слизистых оболочек, наличие отеков, проводили пальпацию лимфатических узлов, пульса на периферических артериях, живота.

Особое внимание уделялось аускультации легких (определяли основные дыхательные шумы – везикулярное (альвеолярное) дыхание и бронхиальное (ларинготрахеальное) дыхание, а затем – побочные дыхательные шумы (хрипы, крепитация, шум трения плевры)) и сердца (выслушивались тоны сердца).

Проводился круглосуточный мониторинг витальных функций с помощью прикроватного монитора Nihon Kohden PVM-2703 (производитель Nihon, страна – Япония) с соответствующими датчиками для измерения: ЭКГ, ЧСС, иАД (инвазивный метод измерения АД, путем катетеризации лучевой, локтевой или бедренной артерии), НИАД (неинвазивный метод измерения АД с помощью манжеты), ЧДД, SpO2, Т тела, etCO2 (концентрация углекислого газа в конце выдоха для пациентов на ИВЛ). Все показатели витальных функций графически отражались в листе наблюдения пациента каждые 4 часа.

Для объективной оценки тяжести состояния пациента и прогнозирования исхода заболевания использовали две шкалы.

Оценка органной недостаточности SOFA (Sepsis-related Organ Failure) является балльной шкалой для оценки полиорганной недостаточности у больных с септическим синдромом, находящихся на интенсивной терапии (разработана рабочей группой по проблемам сепсиса Европейского Общества Медицины Критических Состояний).

Интерпретация: Минимальное значение SOFA = 0. Максимальное значение SOFA = 24.

Чем больше баллов у отдельного органа (системы), тем более выражена его дисфункция. Чем больше общее число баллов, тем выше степень полиорганной недостаточности.

Шкала SAPS II – это изменённая упрощенная шкала острых

физиологических состояний SAPS. Шкала использовалась для оценки состояния пациентов в ОРИТ. Балльная оценка рассчитывается на основе 12 обычных физиологических измерений в течение первых 24 часов. Во время пребывания новый балл не может быть рассчитан.

Рентгенологические методы исследования

Компьютерная томография органов грудной клетки проводилась на компьютерном томографе GE Revolution EVO 128 срезов, производства РФ. Детектор Clarity, входящий в состав томографа, имеет разрешение 280 мкм. Сканирования проводились лёжа на спине, при задержке дыхания. Оценка степени поражения производилась методом визуальной оценки и автоматического подсчёта. Каждому пациенту исследование выполняли как минимум двукратно – при поступлении в стационар и перед выпиской для контроля.

Рентгенография органов грудной клетки выполнялась на аппарате Siemens Medical Luminos RF Classic. Некоторые технические характеристики:

– Кассеты 35×43; Детектор с матрицей 1024×1024; Технологии Supervision для снижения лучевой нагрузки и Carematic для улучшения визуализации; Высоконтрастный монитор 19 дюймов; Повторная экспозиция не требуется благодаря фиксации крайнего изображения.

Исследование проводилась 1 раз в 72 часа, в прямой и при необходимости боковых проекциях, при задержке дыхания.

Функциональные методы исследования

Электрокардиография (ЭКГ) выполнялась всем пациентам ежедневно аппаратом Аксион ЭК3ТЦ-3/6-04, производства РФ. Регистрация ЭКГ выполнялась в 12 отведениях: 6 отведений от конечностей, из них 3 стандартных и 3 усиленных отведения и 6 отведений с поверхности грудной клетки, печать выполнялась на встроенном принтере.

ЭКГ использовали для выявления: ОКС, нарушений ритма; острых и хронических повреждений миокарда; нарушений проведения нервных

импульсов; нарушений интракардиальной проводимости (блокады); внесердечных заболеваний (ТЭЛА); электролитных нарушений (гипокалиемия и гиперкалиемия); дистрофических, гипертрофических и иных изменений миокарда.

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась всем больным на портативном УЗИ аппарате GE HealthCare LOGIQ E, производства General Electric (США). Данный аппарат оснащен датчиками со сверхвысокими частотами сканирования и обладает высоким качеством визуализации, эталонной чувствительностью доплеровских режимов для сосудистых исследований, а также высокой частотой кадров, которая необходима для качественных кардиологических исследований.

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась каждому пациенту минимум двукратно. Осмотр по FAST-протоколу выполнялся у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии через день. Основные показатели трансторакальной ЭхоКГ, которым уделялось особое внимание:

- ФВ ЛЖ по Симпсону – показатель, характеризующий систолическую функцию сердца.

- Нарушение локальной сократимости — общее проявление различных ишемических состояний миокарда.

- Индекс нарушения локальной сократимости – для оценки степени тяжести нарушений сегментарной сократимости.

- Величина расхождения листков перикарда (висцерального и париетального) — для косвенной оценки объема перикардиального выпота. Измерение проводилось в диастолу ЛЖ из полипозиционного доступа в области передней и нижней стенок.

- Качественное и количественное определение функций правых отделов сердца с целью выявления легочной гипертензии и повышения легочно-сосудистого сопротивления: систолическое давление в легочной артерии (ЛА), время ускорения потока на ЛА, базальный и средний диаметр ПЖ,

проксимальный и дистальный диаметр ВТПЖ, систолическая экскурсия трикуспидального клапана, индексированный объем ПП.

Лабораторные методы исследования

Общий анализ крови и биохимический анализ крови

Общий (клинический) анализ крови (ОАК) с определением уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов, лейкоцитарной формулы пациентам проводился ежедневно.

Для определения показателей ОАК использовалась венозная кровь. Кровь набирали в вакуумные пробирки, в состав реагента этого типа пробирок входит ЭДТА (этилендиаминуксусная кислота), которая нанесена на внутренние стенки изделия. Анализ выполнялся на гематологическом анализаторе Mindray BC-6800 (Китай).

Mindray BC-6800 позволяет не только оценить расширенный набор показателей эритроцитов, но и определить лейкоцитарную формулу. Для этого используется лазерное излучение, падающее на кровь под двумя углами. В дальнейшем составляется диаграмма в режиме 3D, что позволяет качественно идентифицировать и дифференцировать популяции лейкоцитов. В системе используется специальный краситель, который помогает снизить уровень помех от микроцитов, тромбоцитов и отдельных видов эритроцитов.

Биохимический анализ крови

Всем пациентам ежедневно проводилось биохимическое исследование крови, особое внимание было уделено таким прогностическим лабораторным маркерам, как: общий белок, СРБ, КФК, ЛДГ, глюкоза, тропонин Т, ферритин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, холестерин.

Венозная кровь для определения биохимического состава крови забиралась в вакуумные пробирки, содержащие гепарин (литий гепарин, натрий гепарин, аммоний гепарин), который блокирует процесс свертывания крови для получения плазмы. Биохимические исследования крови проводились на

биохимическом анализаторе Roche Cobas c 311 (Швейцария).

Исследование уровня цитокинов

Исследования включали определение концентрации цитокинов в сыворотке крови: интерлейкина-1β (IL-1β), интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-10 (IL-10), интерферона-γ (IFN-γ), фактора некроза опухолей-α (TNF-α) с использованием диагностических наборов (R and D Diagnostics Inc., USA) с чувствительностью 1 пг/мл.

В нашей практике применялись готовые наборы реагентов для определения интерлейкинов способом твердофазного ИФА с методикой типа «сэндвич» (Quantkine ELISA). В состав набора входили разборный планшет с иммобилизованными антителами, калибровочные стандарты, конъюгаты, ферменты и стоп-растворы. Средой для исследования являлась плазма венозной крови. Исследуемый материал добавлялся в лунки планшета, где находились специфические моноклональные антитела к нужному интерлейкину. После добавления ферментативной метки и специального субстрата происходило изменение цвета раствора. Детекция проводилась по интенсивности окрашивания, которая измерялась на спектрофотометре (ридере) при длине волны 450 нм, после чего концентрация интерлейкина вычислялась по калибровочной кривой.

Исследование системы гемостаза

Всем пациентам 1 раз в 48 часов для выявления коагулопатии и контроля антикоагулянтной терапии выполнялись исследование коагулограммы.

Исследование выполнялось на анализаторе свертывающей системы Sysmex CA-600. Для определения коагулограммы использовалась венозная кровь, которую набирали в вакуумные пробирки, содержащие раствор цитрата натрия в процентном соотношении 3,2%.

Исследование включало D-димер, фибриноген, международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время (ТВ), протромбиновое

время (ПВ), активированное частичное протромбиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ). Методы измерения клоттинговый и иммунологический.

Для детальной оценки времени коагуляции и качества образовавшегося сгустка проводили тромбоэластометрию. Использован анализатор гемостаза тромбоэластометр четырехканальный ROTEM DELTA с принадлежностями TEM INNOVATIONS GMBH, производство: Werfen. Данный аппарат использует технологию ROTEM, основанную на измерении вязкоэластичных свойств формирующегося сгустка путем ротационной тромбоэластометрии. Оценивались две группы параметров: EXTEM – взаимодействие всех факторов и модуляторов в цельной крови по внешнему пути; INTEM – плазматическая коагуляция по внутреннему пути.

Измеряемые параметры: CT (время коагуляции) – общая активность коагуляционной системы, CFT (время образования сгустка), Угол альфа (α) отражал начальную скорость образования сгустка определялся как угол между средней осью и касательной к кривой свертывания в точке амплитуды 2 мм. Описывает динамику свертывания – скорость роста фибриновой сети и ее структурообразование. Характеризует уровень фибриногена, а также функции тромбоцитов, действия фактора XIII, полимеризации фибрина, активности гепарина. Диагностическая информативность данного параметра схожа с CFT, MCF – качество сгустка, оценка его механических свойств, A – амплитуда через (x) минут (значения в мм) – значения амплитуды через (x) минут представляют плотность сгустка. Амплитуда через (x) минут это амплитуда через определённое время после CT. Например, A5 — это амплитуда после 4 минут образования сгустка; A10 — после 10 мин. На величину A оказывают влияние тромбоциты, фибриноген (концентрация и способность полимеризироваться), фактор XIII, ML – максимальный лизис.

Анализ крови на газовый состав и кислотно-щелочное состояние

Анализы крови на газовый состав и кислотно-щелочное состояние (КЩС)

проводились на аппарате Gem Premier 3500. Это анализатор критических состояний картриджного типа, который определяет газы, электролиты, метаболиты и гемоглобин.

Использовали из цельной артериальную кровь, которую забирали в гепаринизированные шприцы (обработка внутренней стенки шприцов следами гепарина натрия, разведенного в 5 раз физиологическим раствором).

Исследования газового состава и КЩС выступают критериями метаболических нарушений, течения респираторного дистресс-синдрома и эффективности респираторной поддержки у обследованных больных. Объект исследования — артериальная кровь. Частота исследования — минимум 2 раза в сутки. Особое внимание уделено следующим параметрам:

pH — кислотность крови;

$pCO_2$ — парциальное давление углекислого газа (CO2) в крови;

$pO_2$ - парциальное давление кислорода (O2) в крови;

Na, K, Ca — электролиты крови;

Lac — лактат (продукт клеточного метаболизма);

$HCO^3$ — содержание бикарбонатов плазмы;

BE ecf - рассчитанный дефицит либо избыток оснований;

A-aDO2 (альвеолярно-артериальный градиент);

P/F - (респираторный индекс).

Статистический анализ данных

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 летального исхода 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 видом анализа результаты считали статистически значимыми при $p<0,05$.

# ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19, ОСЛОЖНЕННОЙ РАЗВИТИЕМ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Для выявления особенностей течения COVID-19 у пациентов с ОКС были проанализированы результаты клинического, лабораторного и инструментального обследования 104 пациентов, госпитализированных в ковидный госпиталь на базе клиник СамГМУ с верифицированным диагнозом COVID-19 и ОКС, группу сравнения составили 96 пациентов с COVID-19 без ОКС.

## 3.1 Результаты общеклинического и инструментального обследования

Демографический анализ показал, что по полу и возрасту группы сравнения были сопоставимы (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Демографические показатели и сроки госпитализации пациентов в группах сравнения (Me (Q1; Q3), абс. /%)

| Показатель | 1 группа (n=104) | 2 группа (n=96) | p |
|---|---|---|---|
| Возраст | 63,00 (54,25; 72,75) | 61,00 (50,25; 66,00) | 0,087 |
| Мужчины | 45 (43%) | 40 (42%) | 0,287* |
| День болезни на момент обследования | 9,00 (7,00-12,00) | 9,00 (7,00-11,00) | 0,369 |

Примечание: * по критерию Хи-квадрат

Медиана возраста в группах колебалась от 61,0 года до 63,0 лет, при этом различия не достигли уровня статистической значимости (p=0,087). Госпитализация больных COVID-19, как при наличии, так и при отсутствии ОКС, производилась в среднем на 9-й день болезни. Структура сопутствующих

заболеваний и факторов риска у пациентов в группах сравнения представлены в таблицах 3.2 и 3.3.

Таблица 3.2 – Сопутствующие заболевания у больных в группах сравнения (Me (Q1; Q3), абс. /%).

| Заболевание | 1 группа (n=104) | | 2 группа (n=96) | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | Абс. | % | Абс. | % | |
| ИБС | 20 | 19,2% | 15 | 15,6% | 0,628 |
| Гипертоническая болезнь | 26 | 25,0% | 20 | 20,8% | 0,595 |
| Сахарный диабет 2-го типа | 13 | 12,5% | 14 | 14,6% | 0,823 |
| Ожирение | 21 | 20,2% | 22 | 22,9% | 0,767 |
| Хронический холецистит | 8 | 7,7% | 12 | 12,5% | 0,370 |
| Хронический панкреатит | 9 | 8,7% | 7 | 7,3% | 0,925 |
| Хронический пиелонефрит | 10 | 9,6% | 13 | 13,5% | 0,517 |

Представленная структура исследования и характеристика групп позволяют провести сравнительный анализ особенностей течения COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия ОКС, что соответствует поставленным задачам работы.

Таблица 3.3 – Факторы риска ОКС в анамнезе у больных в группах сравнения (Me (Q1; Q3), абс. /%).

| Заболевание | 1 группа (n=104) | | 2 группа (n=96) | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | Абс. | % | Абс. | % | |
| ФП | 3 | 2,9 | 0 | 0,0 | 0,247 |
| ОНМК | 1 | 1,0 | 0 | 0,0 | 1,000 |
| Атеросклероз | 89 | 86 | 63 | 66 | 0,002 |
| ОИМ | 8 | 7,7 | 0 | 0,0 | 0,007 |

Среди факторов риска ОКС доминировал атеросклероз, который значимо преобладал у пациентов 1-й группы (86%) по сравнению с пациентами 2-й группы (66%). Обращает на себя внимание, что острый инфаркт миокарда встречался только у больных 1-й группы (8 человек (7,7%)), что свидетельствует о более отягощенном кардиологическом анамнезе в данной когорте. Различий в распространенности нарушений ритма (ФП) и цереброваскулярных событий (ОНМК) выявлено не было.

Результаты оценки тяжести состояния пациентов в группах сравнения при поступлении представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – 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, $^0$C | 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 |

При поступлении температура тела пациентов колебалась от 35,7 °С до 40,3 °С, более высокая – зарегистрирована в 1 группе пациентов (p <0,001). У всех пациентов наблюдался выраженный интоксикационный синдром: резкая слабость, адинамия, профузная потливость. Дыхательные нарушения являлись ведущими: регистрировалась одышка смешанного характера (ЧДД 22-28 в минуту), тахикардия (ЧСС 90-110 в минуту), резкая бледность с цианотичным

оттенком. При аускультации выявлялось сочетание сердечных (тахикардия, приглушение тонов) и легочных (ослабление дыхания, влажные хрипы) симптомов. В группах сравнения у пациентов минимальный показатель насыщения крови кислородом составил 78,0%, максимальный – 99,0%, статистических различий не получено (p=0,704). В 1 группе пациентов кардиальный болевой синдром имел атипичный характер: боль в груди была не интенсивной, диффузной, часто отступала на второй план перед одышкой.

Оценка тяжести состояния выявила статистически значимые различия между группами. Пациенты 1 группы имели достоверно более высокие баллы по шкалам SOFA и SAPS II (p<0,001), что свидетельствовало о выраженной полиорганной дисфункции и худшем прогнозе у данной категории больных. По данным КТ объем поражения легочной ткани у больных COVID-19 составлял от 20,0% до 95,0% с более обширным поражением у пациентов 1 группы (p <0,001).

По данным ЭхоКГ (Таблица 3.5) 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, усугубляющего течение коронарной патологии.

Повышенные значения индекса нарушения локальной сократимости ЛЖ чаще наблюдали у пациентов 1-й (n=104) группы, чем у 2-й (n=96): 9 (8,7%) против 20 (20,8%), (p=0,025).

Результаты исследования показателей общеклинического анализа сыворотки венозной крови представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.5 – 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 (mm Hg) | 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 |
| Выносящий тракт ПЖ, проксимальный диаметр, мм | 35,00 (34,00; 37,00) | 34,00 (31,25; 37,00) | 0,006 |
| Выносящий тракт ПЖ, дистальный диаметр, мм) | 31,00 (30,00; 33,00) | 30,00 (28,00; 33,00) | 0,137 |
| Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, мм | 19,00 (17,00; 23,00) | 22,00 (18,00; 24,00) | 0,056 |
| Индексированный объем правого предсердия, мл/м$^2$ | 34,00 (32,00; 37,00) | 32,50 (29,25; 37,00) | 0,021 |

При изучении показателей общеклинического анализа крови необходимо

отметить значительные разбросы значений у больных в обеих группах сравнения: по содержанию лейкоцитов – от $0,6\times10^9$/л до $23,2\times10^9$/л; лимфоцитов – от 3% до 66%, нейтрофилов палочкоядерных – от 0% до 18%, нейтрофилов сегментоядерных – от 24% до 85%, тромбоцитов – от $9,8\times10^9$/л до $657,0\times10^9$/л; СОЭ – от 5 до 78 мм/час.

Таблица 3.6 – Характеристика основных клинических показателей сыворотки крови у больных COVID-19 в группах сравнения (Me (Q1; Q3))

| Показатели | 1 группа n=104 | 2 группа n=96 | p |
|---|---|---|---|
| Лейкоциты, $10^9$/л | 7,20(5,20; 9,95) | 6,02(4,63; 7,47) | 0,006 |
| Эритроциты, $10^{12}$/л | 4,30(3,84; 4,71) | 4,56(4,34; 4,94) | <0,001 |
| Гемоглобин, г/л | 126,50(113,00; 141,00) | 133,00(123,00; 147,00) | 0,016 |
| Моноциты, % | 8,00(5,00; 10,00) | 7,00(5,00; 10,00) | 0,977 |
| Палочкоядерные, % | 7,00(3,00; 8,75) | 4,00(2,00; 7,75) | 0,016 |
| Сегментоядерные,% | 70,65(59,03; 75,85) | 56,00(49,00; 65,00) | <0,001 |
| Лимфоциты, % | 16,00(9,48; 26,00) | 29,70(20,00; 35,75) | <0,001 |
| Тромбоциты, $10^9$/л | 210,50(141,75; 301,00) | 260,00(204,25; 347,75) | <0,001 |
| СОЭ, мм/час | 41,00(26,25; 53,50) | 30,00(19,25; 40,00) | <0,001 |

Сравнительный анализ медианных значений выявил более выраженные изменения в 1 группе пациентов: 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.

### 3.2 Характеристика биохимического состава крови

Анализируемые биохимические параметры сыворотки крови у пациентов в изучаемых группах представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Характеристика основных биохимических показателей сыворотки крови у больных COVID-19 в группах сравнения (Me (Q1; Q3))

| Показатели | 1 группа n=104 | 2 группа n=96 | p |
|---|---|---|---|
| Общий белок, г/л | 59,00(52,70; 65,38) | 62,05(58,65; 64,78) | 0,011 |
| СРБ, мг/л | 129,60(74,55; 198,68) | 77,45(40,10; 116,00) | <0,001 |
| КФК, Ед/л | 1986,50(1204,50; 2163,00) | 1106,50(710,25; 1293,50) | <0,001 |
| ЛДГ, Ед/л | 1117,50(711,25; 1458,00) | 662,50(463,75; 1090,50) | <0,001 |
| Глюкоза, ммоль/л | 6,85(5,53; 8,48) | 5,80(5,03; 7,31) | 0,008 |
| Тропонин, нг/л | 82,50(63,00; 119,50) | 85,00(64,00; 115,75) | 0,860 |
| Ферритин, нг/мл | 965,50(757,25; 1222,50) | 974,00(776,50; 1254,50) | 0,708 |
| ЛПНП, ммоль/л | 4,65(4,10; 5,70) | 4,90(4,00; 5,85) | 0,711 |
| ЛПОНП, ммоль/л | 2,90(2,60; 3,80) | 3,10(2,40; 3,88) | 0,652 |
| ЛПВП, ммоль/л | 2,00(1,60; 2,40) | 2,00(1,70; 2,40) | 0,753 |
| ТГ, ммоль/л | 4,15(2,50; 5,40) | 3,70(2,33; 5,20) | 0,139 |
| ОХ, ммоль/л | 6,45(4,80; 7,20) | 6,65(5,40; 7,60) | 0,175 |

Необходимо отметить, что, как и в случае с общеклиническими показателями, разброс значений был значительным: 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), других показателей – в 3 - 7 раз.

В 1 группе пациентов 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. Липидный профиль у пациентов с COVID-19, независимо от наличия ОКС, характеризовался значительной дислипидемией с высоким уровнем ОХ, ЛПНП и ТГ. При этом концентрация тропонина и ферритина в группах с COVID-19 была сопоставима и существенно превышала референсные значения, подтверждая наличие как кардиального повреждения, так и острофазового ответа.

### 3.3. Изменения в системе гемостаза

Система гемостаза у пациентов с COVID-19, независимо от наличия 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 3.8).

Таблица 3.8 – Характеристика основных показателей гемостаза сыворотки венозной 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 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ТВ, с | 18,00(16,23; 19,38) | 18,00(15,00; 22,00) | 0,463 |
| ПВ, с | 14,00(12,60; 15,95) | 15,00(12,00; 17,00) | 0,257 |
| 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 |

Частотный анализ показал, что повышение АЧТВ, МНО и ПВ встречалось у подавляющего большинства пациентов 1 и 2 групп сравнения (94% и 66% соответственно), что подтверждает универсальность нарушений гемостаза при данной инфекции и их усугубление при развитии острого коронарного синдрома.

### 3.4 Оценка кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса

Анализ показателей кислотно-основного равновесия и водно-электролитного баланса крови в группах сравнения, статистически значимых различий не выявил (Таблица 3.9).

При этом, необходимо отметить, что содержание ионов водорода у подавляющего большинства пациентов обеих групп (до 77%) было сдвинуто в щелочную сторону (максимально – до 7,60). По парциальному давлению углекислого газа группы сравнения значимых различий не имели (p=0,240), в связи со значительным разбросом их абсолютных значений (от 21,0 до 55,0 мм рт. ст.), при этом, удельный вес больных с гиперкапнией также колебался в широких пределах в обеих группах – от 0% до 76% (по критерию хи-квадрат p=0,138). Парциальное давление кислорода в артериальной крови у подавляющего большинства больных в 1 и 2 группах было сниженным (94% и 77% соответственно) и абсолютные значения $pO_2$ также характеризовались значительным разбросом (6,0 – 192,0 мм рт. ст.). В обеих группах сравнения

регистрировались пациенты с повышенными значениями лактата, превышающими 2 ммоль/л (по критерию хи-квадрат p=0,469).

Таблица 3.9 – Характеристика основных показателей кислотно-основного равновесия и водно-элетролитного баланса артериальной крови у больных COVID-19 в группах сравнения (Me (Q1; Q3))

| Показатели | 1 группа n=104 | 2 группа n=96 | p |
|---|---|---|---|
| pH | 7,48(7,45; 7,50) | 7,49(7,45; 7,52) | 0,053 |
| $pCO_2$, мм рт. ст. | 33,00(30,00; 36,00) | 33,00(29,00; 37,00) | 0,980 |
| $pO_2$, мм рт. ст. | 64,00(55,00; 69,75) | 61,00(54,00; 67,00) | 0,098 |
| Na, ммоль/л | 134,00 (131,00; 137,00) | 133,00 (131,00; 135,75) | 0,309 |
| K, ммоль/л | 3,25(2,80; 3,90) | 3,70(2,90; 3,98) | 0,168 |
| Ca, ммоль/л | 0,75(0,54; 0,92) | 0,87 (0,66; 0,95) | 0,008 |
| Лактат, ммоль/л | 1,10 (0,80; 1,30) | 0,90 (0,80; 1,20) | 0,236 |
| $HCO^-_3$, ммоль/л | 24,35(22,73; 26,48) | 23,85(23,40; 27,10) | 0,721 |
| BE ecf, ммоль/л | 1,30 (; 0,95; 2,85) | 1,40 (1,00; 3,40) | 0,222 |
| A; $aDO_2$ ,мм рт. ст. | 119,00(96,00; 195,50) | 111,50(99,25; 125,00) | 0,124 |
| P/F | 183,00 (145,25; 221,50) | 199,00(175,25; 223,00) | 0,013 |

Уровень электролитов (Na, K, Ca), также, как и концентрация гидрокарбоната-иона $HCO_3^-$, значимых межгрупповых различий не имели. Однако, при сопоставлении нормальных, сниженных и повышенных значений $HCO_3^-$ в изучаемых группах, была выявлена тенденция к повышению доли пациентов с высокой концентраций гидрокарбоната в 1 группе пациентов – от 3% до 19 % (p=0,022). Несмотря на отсутствие в исследуемых группах

статистически значимых различий по уровню оснований для всей внеклеточной жидкости – (BE ecf), p=0,721, их избыток преобладал у пациентов в обеих группах (до 77%), что согласуется с общей тенденцией к алкалозу.

Таким образом, 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 группе пациентов: альвеоло-артериальный градиент ($A\text{-}aDO_2$) составил 119,00 мм рт. ст., а индекс оксигенации (P/F) – 183,00, что соответствует тяжелой дыхательной недостаточности.

### 3.5 Анализ отдельных показателей цитокинового профиля

Данные результатов исследования уровня цитокинов у пациентов в группах сравнения представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Характеристика показателей цитокинового профиля сыворотки крови у больных COVID-19 в группах сравнения (Me (Q1; Q3), пг/мл)

| Показатели | 1 группа n=104 | 2 группа n=96 | p |
|---|---|---|---|
| IL-1b | 8,94 (8,48; 9,50) | 7,91 (7,57; 8,37) | <0,001 |
| IL-2 | 0,07 (0,04; 0,09) | 0,07 (0,03; 0,08) | 0,099 |
| IL-4 | 10,52 (10,01; 10,91) | 12,04 (10,99; 12,96) | <0,001 |
| IL-10 | 85,11 (83,02; 87,98) | 90,53 (87,44; 95,29) | <0,001 |
| IFN-γ | 9,27 (8,58; 9,85) | 12,35 (11,34; 13,09) | <0,001 |
| TNF-α | 22,79 (21,49; 24,83) | 24,27 (21,36; 26,68) | 0,035 |
| IL-6 | 15,45 (14,41; 16,14) | 15,99 (14,94; 17,12) | 0,021 |

Уровень IL-1b почти у всех обследованных укладывался в границы нормы (0-11 пг/мл), лишь у 5 пациентов группы 1 отмечено небольшое превышение референсных границ. При этом, в целом уровень IL-1b был выше в 1 группе пациентов ($p<0,001$). Значения IL-2 были низкими у всех пациентов (максимально до 0,28 пг/мл, при норме до 1 пг/мл) и в изучаемых группах статистически не различались Уровень IL-2 у больных в группах 1 и 2 статистически не различался.

Концентрации IL-4, IL-10 и IFN-γ были высокозначимо ниже в 1 группе пациентов ($p<0,001$). При этом, значения IL-4 у подавляющего большинства пациентов укладывались в референсный интервал нормы, только у двух человек из 2 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. В 1 группе диапазон значений составил от 75,1 до 95,1 пг/мл, во 2 группе – от 64,1 до 99,0 пг/мл, при норме до 9,1 пг/мл. 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 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 группы, однако статистические отличия были не столь значительными, как у других изученных цитокинов ($p=0,035$ и $p=0,021$ соответственно).

Таким образом, установленный дисбаланс в содержании цитокинов был более выраженным в 1 группе пациентов (COVID-19 с ОКС).

Оценка взаимосвязей достоверно различающихся показателей у пациентов COVID-19 с ОКС была проведена с помощью корреляционного анализа Спирмена и наиболее значимые из них представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Матрица корреляций основных параметров тяжести COVID-19 и потенциальных предикторов развития ОКС друг с другом

| | | Шкала SAPS II | КТ лёгких, % поражения | Палочко-ядерные, % | СРБ, мг/л | КФК, Ед/л | IL-1b, пг/мл | IL-4, пг/мл | IL-10, пг/мл | IFN-γ, пг/мл | TNF-α пг/мл | IL-6, пг/мл |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Шкала SOFA, балл | r | 0,261 | 0,021 | 0,027 | 0,105 | 0,158 | -0,010 | -0,051 | -0,120 | -0,063 | 0,017 | 0,309 |
| | p | 0,007 | 0,834 | 0,782 | 0,288 | 0,108 | 0,922 | 0,610 | 0,225 | 0,523 | 0,861 | 0,001 |
| Шкала SAPS II, балл | r | | 0,219 | 0,493 | 0,343 | 0,582 | 0,339 | -0,480 | -0,352 | -0,531 | 0,294 | 0,458 |
| | p | | 0,025 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,002 | <0,001 |
| КТ лёгких, % | r | | | 0,169 | 0,088 | 0,206 | 0,194 | -0,269 | -0,212 | -0,154 | 0,115 | 0,207 |
| | p | | | 0,086 | 0,373 | 0,036 | 0,049 | 0,006 | 0,031 | 0,118 | 0,244 | 0,035 |
| Палочко-ядерные, % | r | | | | 0,498 | 0,367 | 0,322 | -0,277 | -0,219 | -0,302 | 0,183 | 0,190 |
| | p | | | | <0,001 | <0,001 | 0,001 | 0,004 | 0,026 | 0,002 | 0,062 | 0,054 |
| СРБ, | r | | | | | 0,291 | 0,281 | -0,158 | -0,189 | -0,140 | 0,176 | 0,059 |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| мг/л | p | | | | | 0,003 | 0,004 | 0,109 | 0,055 | 0,155 | 0,074 | 0,553 |
| КФК, Ед/л | r | | | | | | 0,235 | -0,220 | -0,178 | -0,334 | 0,162 | 0,162 |
| | p | | | | | | 0,016 | 0,025 | 0,071 | 0,001 | 0,099 | 0,101 |
| IL-1b, пг/мл | r | | | | | | | -0,235 | -0,240 | -0,341 | 0,267 | 0,308 |
| | p | | | | | | | 0,016 | 0,014 | <0,001 | 0,006 | 0,001 |
| IL-4, пг/мл | r | | | | | | | | 0,324 | 0,262 | -0,180 | -0,318 |
| | p | | | | | | | | 0,001 | 0,007 | 0,067 | 0,001 |
| IL-10, пг/мл | r | | | | | | | | | 0,218 | -0,257 | -0,251 |
| | p | | | | | | | | | 0,026 | 0,009 | 0,010 |
| IFN-γ, пг/мл | r | | | | | | | | | | -0,131 | -0,278 |
| | p | | | | | | | | | | 0,184 | 0,004 |
| TNF-α, пг/мл | r | | | | | | | | | | | 0,134 |
| | p | | | | | | | | | | | 0,175 |

Примечание: r – коэффициент корреляции Спирмена, p – достигнутый уровень значимости, p-значение

Большинство связей оказались достаточно слабыми с коэффициентами корреляции от 0,2 до 0,4, и лишь несколько приближаются к 0,5-0,6. Из этого следует, что при продолжении этой работы по поиску возможностей прогнозирования ОКС, могут быть полезными одновременно единичные показатели из числа тех, по которым выявлены высоко значимые различия между группами сравнения.

## 3.6 Клинико-лабораторные и инструментальные аспекты летального исхода

Для выявления предикторов неблагоприятного исхода проведен сравнительный анализ показателей у выживших (подгруппа А (n=89)) и умерших (подгруппа Б (n=15)) пациентов с COVID-19 с ОКС.

Общеклинические показатели и шкалы тяжести

Статистически значимые различия между группами выявлены по возрасту и баллам по шкале SAPS II (Таблица 3.12). Умершие пациенты были достоверно старше 78,00 (64,00; 79,00) лет против 63,00 (53,00; 68,50) лет; p=0,001) и имели более высокие баллы по шкале SAPS II 25,00 (23,00; 27,0) против 20,00 (17,00; 24,00); p=0,001.

Таблица 3.12 – Характеристика основных клинических и инструментальных данных обследования больных в группах сравнения (Me (Q1; Q3))

| Показатели | Выжившие (n=89) | Умершие (n=15) | p |
|---|---|---|---|
| Возраст, в годах | 63,00 (53,00; 68,50) | 78,00 (64,00; 79,00) | 0,001 |
| Температура, ℃ | 37,30 (36,80; 37,90) | 38,00 (37,30; 38,50) | 0,026 |
| $SpO_2$ % | 95,00 (92,00; 96,00) | 94,00 (90,00; 97,00) | 0,874 |
| Шкала SOFA, балл | 16,00 (14,00; 18,00) | 17,00 (15,00; 19,00) | 0,174 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Шкала SAPS I, балл | 20,00 (17,00; 24,00) | 25,00 (23,00; 27,00) | 0,001 |

Такие показатели, как температура тела и сатурация кислорода ($SpO_2$) при поступлении, а также баллы по шкале SOFA, значимо не различались, что может быть связано с динамическим изменением состояния пациентов в процессе лечения.

Показатели общего анализа крови

Сравнение показателей общего анализа крови выявило единственное достоверное различие – более высокий уровень палочкоядерных нейтрофилов в группе умерших 8,00 (7,00; 9,00) % по сравнению с выжившими 6,00 (3,00; 8,50) %; p=0,015. Остальные параметры (уровень лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов и СОЭ) статистически значимо не отличались.

Эхокардиографические параметры

Сравнительный анализ данных ЭхоКГ показал, что большинство параметров функции левого и правого желудочков не имели значимых различий (Таблица 3.13). Однако были выявлены статистически значимые различия по времени ускорения потока на легочной артерии и дистальному диаметру выносящего тракта правого желудочка. В группе умерших время ускорения потока на ЛА было достоверно меньше (38,93±12,89 мс против 60,03±23,97 мс; p=0,001), что может свидетельствовать о более выраженной легочной гипертензии и дисфункции правого желудочка.

Таблица 3.13 – Характеристика результатов ЭхоКГ обследования больных COVID-19 в группах сравнения (Me (Q1; Q3))

| Показатели | Выжившие (n=89) | Умершие (n=15) | p |
|---|---|---|---|
| Фракция выброса ЛЖ (%) | 54,89±5,59 | 55,67±6,37 | 0,636 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ | 1,02±0,06 | 1,06±0,13 | 0,081 |
| Расхождение листков перикарда, мм | 4,88±2,52 | 4,73±2,05 | 0,915 |
| Систолическое давление в ЛА (mm Hg) | 50,16±11,62 | 50,11±14,16 | 0,919 |
| Время ускорения потока на ЛА, мс | 60,03±23,97 | 38,93±12,89 | 0,001 |
| Базальный диаметр ПЖ, мм | 43,02±6,41 | 43,87±6,57 | 0,707 |
| Средний диаметр ПЖ, мм | 36,94±4,72 | 37,40±4,94 | 0,809 |
| Выносящий тракт ПЖ, проксимальный диаметр, мм | 35,69±4,35 | 36,07±3,15 | 0,541 |
| Выносящий тракт ПЖ, дистальный диаметр, мм | 31,79±6,58 | 33,00±2,90 | 0,020 |
| Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, мм | 20,73±5,48 | 20,33±3,83 | 0,900 |
| Индексированный объем правого предсердия, мл/м$^2$ | 34,74±4,64 | 36,33±5,56 | 0,312 |

Особенности цитокинового профиля

Анализ цитокинового профиля продемонстрировал значимые различия по ряду показателей (Таблица 3.14). У умерших пациентов отмечались статистически значимо более высокие уровни IL-1b (9,36 [8,36; 9,66] пг/мл против 8,33 [8,08; 9,11] пг/мл; p=0,004) и IL-6 (16,00 [15,36; 16,61] пг/мл против 15,37 [14,00; 16,01] пг/мл; p=0,014). В то же время, уровень IFN-γ был

достоверно ниже в группе умерших (8,67 [8,19; 9,17] пг/мл против 9,58 [8,74; 10,63] пг/мл; p=0,003). Уровни IL-2, IL-4, IL-10 и TNF-α значимо не различались.

Таблица 3.14 – Характеристика показателей цитокинового профиля сыворотки крови у больных COVID-19 в группах сравнения (Me (Q1; Q3), пг/мл)

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

Выявленные изменения свидетельствуют о более выраженном дисбалансе в системе провоспалительных цитокинов у пациентов с летальным исходом.

Особенности биохимических показателей

Среди биохимических маркеров статистически значимые различия между группами выявлены для уровня общего белка, КФК и ТГ (Таблица 3.15). У умерших пациентов 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] Е/л против 1698,00 [1171,50; 2157,50] Е/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).

Таблица 3.15 – Характеристика основных биохимических показателей сыворотки венозной крови у больных COVID-19 в группах сравнения (Me (Q1; Q3)

| Показатели | Выжившие (n=89) | Умершие (n=15) | p |
|---|---|---|---|
| Общий белок, г/л | 59,40 (54,00; 65,75) | 53,00 (48,40; 60,00) | 0,017 |
| СРБ, мг/л | 129,70 (72,05; 197,60) | 127,80 (101,00; 232,30) | 0,476 |
| КФК, Ед/л | 1698,00 (1171,50; 2157,50) | 2070,00 (1986,00; 2305,00) | 0,034 |
| ЛДГ, Ед/л | 1120,00 (694,00; 1458,00) | 1042,00 (817,00; 1612,00) | 0,563 |
| Глюкоза, ммоль/л | 7,10 (5,50; 8,45) | 5,90 (5,50; 10,00) | 0,488 |
| Ферритин, нг/лм | 955,00 (760,50; 1257,00 | 1044,00(668,00; 1196,00) | 0,948 |
| ЛПНП, ммоль/л | 4,70 (4,10; 5,70) | 4,26 (3,60; 5,20) | 0,090 |
| ЛПОНП, ммоль/л | 2,90 (2,50; 3,80) | 3,20 (2,80; 3,90) | 0,258 |
| ЛПВП, ммоль/л | 2,00 (1,60; 2,40) | 2,00 (1,60; 3,10) | 0,630 |
| ТГ, ммоль/л | 4,10 (2,45; 5,30) | 6,20 (4,40; 7,10) | 0,007 |
| ОХ, ммоль/л | 6,60 (4,75; 7,30) | 6,20 (5,00; 6,40) | 0,150 |
| Тропонин, нг/л | 968,00 (197,00; 1526,00) | 2347,00 (1023,00; 2589,00) | 0,005 |

Уровень тропонина при поступлении значимо не различался, однако при оценке пикового значения тропонина на фоне развернутой картины ОКС

его концентрация была достоверно выше у умерших (2347,00 [1023,00; 2589,00] нг/л против 968,00 [197,00; 1526,00] нг/л; p=0,005).

Особенности системы гемостаза

В стандартных коагулологических тестах единственным значимым предиктором оказался протромбиновый индекс (ПТИ), который был достоверно ниже в группе умерших (67,00 [57,00; 95,00] % против 92,00 [77,50; 101,00] %; p=0,007) (Таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Характеристика основных показателей гемостаза сыворотки крови у больных COVID-19 в группах сравнения (Me (Q1; Q3))

| Показатели | Выжившие (n=89) | Умершие (n=15) | p |
|---|---|---|---|
| D-димер, мкг/мл | 3,40 (1,56; 4,80) | 2,54 (1,80; 3,70) | 0,343 |
| Фибриноген, г/л | 4,93 (4,14; 6,15) | 4,80 (3,10; 6,37) | 0,677 |
| МНО | 1,11 (1,02; 1,89) | 1,36 (1,12; 1,46) | 0,413 |
| ТВ, с | 18,00 (16,25; 19,15) | 17,50 (16,20; 20,20) | 0,742 |
| ПВ, с | 14,00 (12,55; 16,00) | 13,00 (12,60; 14,70) | 0,352 |
| АЧТВ, с | 39,70 (34,20; 51,00) | 38,30 (32,90; 49,00) | 0,657 |
| ПТИ, % | 92,00 (77,50; 101,00) | 67,00 (57,00; 95,00) | 0,007 |

Параметры тромбоэластографии (ТЭГ) свидетельствовали о более выраженных нарушениях в системе гемостаза у умерших пациентов (Таблица 3.17). В этой группе регистрировались статистически значимо более длительное время свертывания по тесту INTEM (CT) (310,00 с [243,00; 399,00] против 241,00 с [212,50; 316,00]; p=0,014), а также сниженная амплитуда через 5 минут (A5) (38,00 [33,00; 52,00] мм против 51,00 [46,00; 57,00] мм; p=0,043) и максимальная плотность сгустка (MCF) (67,00 [63,00; 71,00] мм против 72,00 [66,00; 74,00] мм; p=0,039) по тесту EXTEM, что

может отражать гипокоагуляцию, связанную с тяжестью состояния и потреблением факторов свертывания.

Таблица 3.17 – Показатели тромбоэластографии у больных COVID-19 в группах сравнения (Me (Q1; Q3))

| Показатели | Выжившие (n=89) | Умершие (n=15) | p |
|---|---|---|---|
| INTEM, CT, с | 241,00 (212,50; 316,00) | 310,00 (243,00; 399,00) | 0,014 |
| INTEM, CFT, с | 81,00 (67,50; 103,00) | 80,00 (67,00; 192,00) | 0,532 |
| INTEM, α-угол, град | 74,00 (70,00; 77,50) | 74,00 (56,00; 78,00) | 0,697 |
| INTEM, A5, мм | 53,00 (46,50; 58,00) | 51,00 (27,00; 58,00) | 0,508 |
| INTEM, A10, мм | 64,00 (58,00; 68,50) | 62,00 (50,00; 69,00) | 0,352 |
| INTEM, MCF, мм | 70,00 (66,50; 75,00) | 67,00 (53,00; 74,00) | 0,187 |
| INTEM, ML, % | 0,00 (0,00; 0,00) | 0,00 (0,00; 0,00) | 0,525 |
| EXTEM, CT, с | 88,00 (73,00; 118,00) | 102,00 (97,00; 122,00) | 0,051 |
| EXTEM, CFT, с | 80,00 (62,00; 106,00) | 144,00 (83,00; 152,00) | 0,068 |
| EXTEM, α-угол, град | 74,00 (69,50; 77,50) | 67,00 (63,00; 77,00) | 0,084 |
| EXTEM, A5, мм | 51,00 (46,00; 57,00) | 38,00 (33,00; 52,00) | 0,043 |
| EXTEM, A10, мм | 64,00 (59,00; 67,00) | 54,00 (46,00; 64,00) | 0,052 |
| EXTEM, MCF, мм | 72,00 (66,00; 74,00) | 67,00 (63,00; 71,00) | 0,039 |
| EXTEM, ML, % | 0,00 (0,00; 0,00) | 0,00 (0,00; 1,00) | 0,540 |

При анализе показателей КЩС в начале госпитализации статистически значимых различий между группами выживших и умерших пациентов выявлено не было.

Таким образом, зарегистрированные изменения в клинико-лабораторных и инструментальных показателях отражают патофизиологические и патобиохимические особенности течения COVID-19 с ОКС. Выявленный дисбаланс цитокинов при тяжелом и осложненном течении COVID-19 характеризовался не столько повышением уровня провоспалительных цитокинов, сколько значительным снижением уровня противоспалительных (IL-4, IL-10, IFN-γ), что и является предпосылкой развития цитокинового «шторма». При этом, у больных тяжелой формой COVID-19 с ОКС на ранних этапах заболевания (конец первой недели), изменения в содержании тропонина, ферритина, показателей коагулограммы, кислотно-основного равновесия и водно-электролитного баланса достоверно от группы сравнения не различались. Это может быть связано с воздействием мощного системного воспаления при тяжелой форме COVID-19 на все системы гомеостаза, в результате чего многократные изменения значений этих показателей нивелировали значимость различий, связанных с наличием/отсутствием ОКС.

Изучение основных клинических, лабораторных и инструментальных особенностей у больных COVID-19 с ОКС и умерших позволило установить показатели, которые достоверно отличались в зависимости от исхода заболевания. Полученные данные позволяют выделить предикторы неблагоприятного прогноза у больных новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-Cov-2 с развившимся у них острым коронарным синдромом.

# ГЛАВА 4. КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19, ОСЛОЖНЕННОЙ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЕГО РАЗВИТИЯ

В настоящей главе 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 нестабильной стенокардией (НС); подгруппа 2 (n=34) — пациенты с COVID-19 и инфарктом миокарда без подъема ST (ИМбпST); подгруппа 3 (n=35) — пациенты с COVID-19 и инфарктом миокарда с подъемом ST (ИМспST). Исследуемые подгруппы пациентов были сопоставимы между собой по числу наблюдений

## 4.1. Клинико-инструментальная характеристика

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.

С целью исключения влияния коморбидного статуса на изучаемые показатели был проведен сравнительный анализ частоты встречаемости основных сопутствующих заболеваний в трех подгруппах пациентов. Данные представлены в таблице 4.1.

При оценке сердечно-сосудистой коморбидности установлено, что наиболее распространенной патологией являлась гипертоническая болезнь (ГБ), частота которой варьировала от 20,0% в группе НС до 28,6% в подгруппе ИМспST, однако межгрупповые различия не были достоверными

(p>0,05). Частота ишемической болезни сердца (ИБС) в анамнезе также была сопоставима во всех подгруппах и составила 14,7–22,9% (p>0,05).

Анализ метаболических нарушений показал, что частота ожирения была примерно одинаковой во всех подгруппах (17,6–22,9%, p>0,05). Что касается сахарного диабета (СД) 2-го типа, наблюдалась тенденция к более частой встречаемости у пациентов со вторым типом инфаркта (ИМбпST) — 17,6%, против 11,4% в первой и 8,6% в третьей подгруппах, однако эти различия статистически не значимы (p=0,446 при сравнении 2-й и 3-й подгрупп).

При анализе заболеваний желудочно-кишечного тракта и почек (хронический холецистит, панкреатит, пиелонефрит) их доля в структуре сопутствующей патологии была низкой (не превышала 11,8%) и распределялась равномерно между сравниваемыми подгруппами (во всех попарных сравнениях p>0,05).

Таблица 4.1 – Сопутствующие заболевания у больных в группах сравнения (Me (Q1; Q3), абс. / %)

| Сопутств. заболевания | НС (1) n=35 | | ИМбпST (2) n=34 | | ИМспST (3) n=35 | | p | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | $p_{1-2}$ | $p_{1-3}$ | $p_{2-3}$ |
| ИБС | 7 | 20,0 % | 5 | 14,7% | 8 | 22,9% | 0,793 | 1,000 | 0,577 |
| ГБ | 7 | 20,0 % | 9 | 26,5% | 10 | 28,6% | 0,725 | 0,577 | 1,000 |
| СД 2-го типа | 4 | 11,4% | 6 | 17,6% | 3 | 8,6% | 0,695 | 1,000 | 0,446 |
| Ожирение | 8 | 22,9 % | 6 | 17,6% | 7 | 20,0% | 0,811 | 1,000 | 1,000 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Хрон. холецистит | 2 | 5,7% | 3 | 8,8% | 3 | 8,6% | 0,973 | 1,000 | 1,000 |
| Хрон. панкреатит | 4 | 11,4% | 3 | 8,8% | 2 | 5,7% | 1,000 | 0,669 | 0,973 |
| Хрон. пиелонефрит | 4 | 11,4% | 4 | 11,8% | 2 | 5,7% | 1,000 | 0,669 | 0,642 |

Таким образом, группы (подгруппы) пациентов были сопоставимы по спектру и частоте сопутствующих заболеваний, что позволяет корректно интерпретировать дальнейшие различия в клиническом течении и исходах заболеваний.

В таблице 4.2 представлены факторы риска ОКС в анамнезе у больных в группах сравнения. Группы были сопоставимы по частоте атеросклероза, фибрилляции предсердий (ФП) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе. Критическим отличием явилось наличие повторного инфаркта миокарда (ИМ): в группе ИМспST он встречался в 22,9% случаев, тогда как в группах НС и ИМбпST — отсутствовал ($p<0,05$), что требует учета данного фактора при оценке прогноза.

Таблица 4.2 – Факторы риска ОКС в анамнезе у больных в группах сравнения (Me (Q1; Q3), абс. / %)

| Факторы риска | НС (1) | | ИМбпST (2) | | ИМспST (3) | | p | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | $p_{1-2}$ | $p_{1-3}$ | $p_{2-3}$ |
| ФП | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 3 | 8,6% | 1,000 | 0,238 | 0,248 |
| ОНМК | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 1 | 2,9% | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| Атеросклероз | 27 | 77% | 29 | 85% | 33 | 94% | 0,574 | 0,087 | 0,402 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ОИМ | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 8 | 22,9% | 1,000 | 0,009 | 0,010 |

В таблице 4.3 представлены результаты анализа температуры тела, уровня насыщения крови кислородом, результаты оценки реанимационного статуса по шкале SOFA и шкале тяжести состояния больных SAPS II, результаты КТ легких. Анализ медианных значений показателей, характеризующих общеклинические особенности и тяжесть течения COVID-19, выявил ряд особенностей.

Таблица 4.3 – Характеристика основных клинических и инструментальных данных обследования у пациентов с COVID-19 при различных вариантах развития ОКС (Me (Q1; Q3))

| Показатели | НС (1) | ИМбпST (2) | ИМспST (3) | p | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $p_{К-У}$ | $p_{1-2}$ | $p_{1-3}$ | $p_{2-3}$ |
| Температура, $^0C$ | 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, балл | 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. балл | 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 |
| КТ лёгких % поражения | 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 |
| Шкала риска | 5,00 | 5,00 | 5,00 | 0,960 | 0,934 | 0,783 | 0,842 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ТЭЛА, балл | (4,00; 5,00) | (4,00; 5,00) | (4,00; 5,00) | | | | |

Примечание: $p_{К-У}$ — статистическая значимость различий трех групп в целом по дисперсионному анализу Краскела-Уоллиса; $p_{1-2}$ — статистическая значимость различий показателей в группах 1 и 2; $p_{1-3}$ — статистическая значимость различий показателей в группах 1 и 3; $p_{2-3}$ — статистическая значимость различий показателей в группах 2 и 3.

У пациентов первой подгруппы с НС температура тела была значимо ниже, чем среди лиц, вошедших в группы с ИМ ($p<0,001$). Минимальные абсолютные значения составили 35,7 °С, максимальные – 40,3 °С. Медианные значения температуры тела больных с ИМ без подъема сегмента ST не отличались от показателей у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST при значении $p=0,895$. Самый большой подъем температура тела статистически значимо наблюдался в группах пациентов с ИМ. Уровень насыщения крови кислородом ($SpO_2$) во всех сравниваемых подгруппах статистически не различался ($p=0,178$). Минимальный абсолютный показатель составил 78,00, максимальный – 99,00%.

По результатам оценки реанимационного статуса по шкале SOFA наиболее тяжелые больные были в третьей подгруппе с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМспST), где показатели были самые высокие и составили 18,00 (16,00; 19,00), отличаясь статистически значимо с группами 1 и 2 с медианными значениями 16 и 15 баллов ($p=0,003$ и $p <0,001$, соответственно). При этом 1-я и 2-я подгруппы не имели статистически значимых отличий ($p=0,072$). Минимальные абсолютные значения – 11,00, максимальные – 21,00. Значения реанимационного статуса по шкале SOFA наглядно представлены на рисунке 4.1 (а), где очень четко визуализируется, что самая тяжелая ситуация наблюдалась в третьей подгруппе у лиц с ИМ с подъемом сегмента ST.

По результатам оценки реанимационного статуса по шкале SAPS II наиболее тяжелые пациенты также были в третьей подгруппе с ИМ с подъемом сегмента ST. Значения тяжести реанимационного статуса по шкале

SAPS II имели статистически значимые различия (p <0,001) во всех трех подгруппах. Диапазон абсолютных значений был от 14,0 до 29,00 (рисунок 4.1 (б).

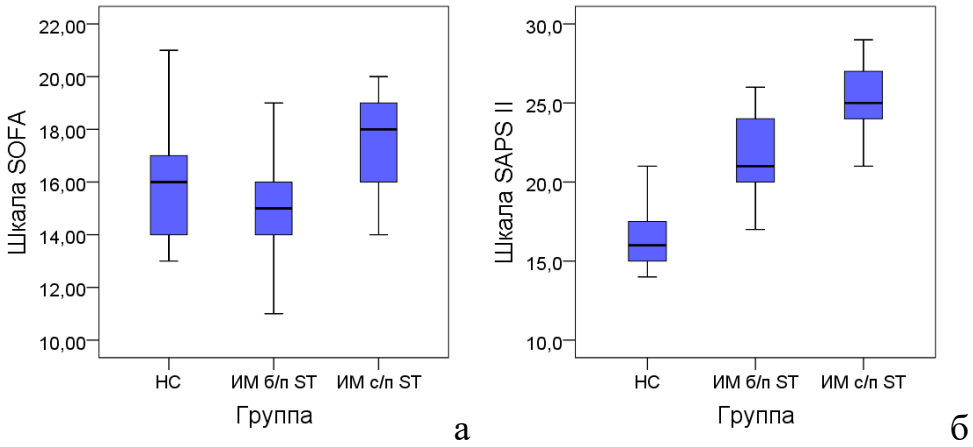



Рисунок 4.1 – Показатели реанимационного статуса по шкалам SOFA (а) и SAPS II (б) у больных COVID-19 с ОКС при поступлении.

Более обширное поражение легких, выявленное по результатам компьютерной томографии, статистически значимо чаще наблюдалось у лиц с ИМ по сравнению с пациентами, поступившими в отделение с НС. Выявлены статистически значимые различия (p <0,001) между 1-й и 2-й, а также между 1-й и 3-й подгруппами (p <0,007). Вторая и третья подгруппы пациентов с ИМ не различались между собой (p=0,721). Минимальный процент поражения составил 20,00, максимальный – 95,00.

В исследуемых подгруппах пациентов были изучены морфологические и функциональные изменения сердца и его клапанного аппарата по данным эхокардиографии (таблица 4.4).

Средние значения фракции выброса левого желудочка во всех трех подгруппах статистически не различались (p=0,953). Абсолютные значения варьировали от 43,00 до 67,05. Не имели статистических отличий и средние значения индекса нарушения локальной сократимости левого желудочка во всех трех подгруппах (p=0,126). Абсолютные значения варьировали от 1,00,

до 1,40.

Расхождение листков перикарда у пациентов наблюдаемых подгрупп статистически значимо различалась (p <0,001) между 2-й и 3-й и значимо больше – у пациентов 3-й подгруппы. У лиц с ИМ с подъемом сегмента ST статистически значимо расхождение листков перикарда было больше, чем у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST. В то же время расхождение листков перикарда у больных 1-й и 2-й подгрупп, а также 1-й и 3-й – не имело статистически значимых отличий. Минимальные абсолютные значения были 1,00, максимальные – 9,00 мм.

Таблица 4.4 –Показатели ЭхоКГ у пациентов с COVID-19 при различных вариантах развития ОКС (Me (Q1; Q3)).

| Показатели | НС (1) | ИМбпST (2) | ИМспST (3) | p | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $p_{ANOVA}$ | $p_{1-2}$ | $p_{1-3}$ | $p_{2-3}$ |
| Фракция выброса ЛЖ (%) | 54,81±6,33 | 54,97±5,68 | 55,23±5,13 | 0,953 | – | – | – |
| Индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ | 1,02±0,06 | 1,01±0,03 | 1,04±0,11 | 0,126 | – | – | – |
| Расхождение листков перикарда, мм | 4,89±2,53 | 3,65±2,23 | 6,00±2,04 | <0,001 | 0,066 | 0,106 | <0,001 |
| Систолическое давление в ЛА, мм рт. ст. | 47,81±12,17 | 45,89±10,15 | 56,65±10,80 | <0,001 | 0,751 | 0,003 | <0,001 |
| Время ускорения потока на ЛА, мс | 66,63±26,39 | 57,09±23,43 | 47,46±17,95 | 0,003 | 0,198 | 0,002 | 0,192 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Базальный диаметр ПЖ, мм | 41,23±7,09 | 43,68±4,98 | 44,54±6,63 | 0,080 | – | – | – |
| Средний диаметр ПЖ, мм | 36,63±4,19 | 38,00±4,05 | 36,43±5,72 | 0,328 | – | – | – |
| Выносящий тракт ПЖ, проксимальный диаметр, мм | 35,64±5,92 | 35,47±2,48 | 36,11±3,44 | 0,805 | – | – | – |
| Выносящий тракт ПЖ, дистальный диаметр, мм* | 32,03±10,07 | 31,41±2,15 | 32,43±3,10 | 0,010 | 0,059 | 0,004 | 0,166 |
| Систол. экскурсия кольца трикуспид. клапана, мм | 20,69±7,08 | 21,74±4,84 | 19,63±2,95 | 0,253 | – | – | – |
| Индексированный объем правого предсердия, мл/м² | 36,06±4,96 | 34,29±5,05 | 34,54±4,27 | 0,254 | – | – | – |

Примечание: * использован дисперсионный анализ Краскела –Уоллиса (из-за больших различий дисперсий в группах; в остальных случаях применяли фишеровский дисперсионный анализ

Самые высокие показатели систолического давления в легочной артерии были зарегистрированы в третьей подгруппе у лиц с ИМ с подъемом сегмента ST: 56,65±10,80 мм рт. ст. Третья подгруппа статистически значимо отличалась от 1-й (47,81±12,17 мм рт. ст., p=0,003) и 2-й (45,89±10,15 мм рт. ст., p <0,001) в большую сторону. Между пациентами с НС и ИМ без подъема сегмента ST различия отсутствовали (p=0,751). Минимальные абсолютные значения систолического давления были 27,00, максимальные – 74,00 мм рт.

ст.

Самые низкие средние значения времени ускорения потока на легочную артерию были у лиц с ИМ с подъемом сегмента ST: 47,46±17,95 мс. Данные показатели статистически значимо отличались от значений у пациентов 1-й подгруппы, которые составили 66,63±26,39 мс (p=0,002). Средние значения этого показателя для больных 1-й и 2-й, 2-й и 3-й подгрупп не имели статистически значимых отличий (p=0,198 и p=0,192 соответственно). Минимальные абсолютные значения составили 22,0 мс, максимальные – 141,0 мс.

Размер базального диаметра правого желудочка (мм) во всех трех подгруппах статистически не различался (p=0,080). Минимальные значения размера диаметра были 23 мм, максимальные – 58 мм.

Статистически не различались (p=0,328) и значения среднего диаметра правого желудочка (мм) во всех исследуемых подгруппах. Минимальные значения размера диаметра – 23 мм, максимальные – 47 мм.

Значения проксимального диаметра выносящего тракта правого желудочка во всех трех подгруппах не имели значимых различий (p=0,805). Минимальный абсолютный показатель – 29,0 мм, максимальный – 62,4 мм. Значения дистального диаметра выносящего тракта правого желудочка оказалось более низким у пациентов с НС, чем у пациентов с ИМ с подъёмом ST (p=0,004).

Величина систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (минимальные значения систолической экскурсии – 14,00, максимальные – 47,00) и индексированного объема правого предсердия (минимальный абсолютный показатель – 28,00, максимальный – 48,00 мл/м²), во всех трех группах статистически не различалась (p=0,253 и p=0,228, соответственно).

### 4.2. Особенности изменений в лабораторных показателях

Оценка результатов исследования общего анализа крови по отдельным

показателям проводилась для изучения их как возможных маркеров тяжести течения и поиска прогностической значимости элементов крови в развитии ОКС у пациентов с COVID-19 (таблица 4.5).

Количество лейкоцитов, эритроцитов, концентрация гемоглобина, доля моноцитов во всех трех подгруппах не имело значимых различий (p=0,058, p=0,440, p=0,914, p=0,130 соответственно).

Содержание палочкоядерных нейтрофилов у пациентов 1-й подгруппы составила 2,00 (1,00; 4,00) %, что было статистически значимо ниже, чем у пациентов 2-й и 3-й подгрупп [7,50 (6,00; 10,25) % и 8,00 (6,00; 9,00) %, соответственно, (p<0,001)]. Минимальные абсолютные значения были 0, максимальные – 17,9%. Значения этого показателя у больных 2-й и 3-й подгрупп не имели статистически значимых отличий (p=0,986). Аналогичная картина наблюдалась для сегментоядерных нейтрофилов. Их доля у пациентов 1-й подгруппы была статистически значимо ниже, чем у пациентов подгрупп, у которых в последствии развился ИМ (p<0,001).

Таблица 4.5 –Показатели ОАК у пациентов с COVID-19 при различных вариантах развития ОКС (Me (Q1; Q3)).

| Показатели | НС (1) | ИМбпST (2) | ИМспST (3) | p | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $p_{К-У}$ | $p_{1-2}$ | $p_{1-3}$ | $p_{2-3}$ |
| Лейкоциты, $10^9$/л | 6,53 (5,42; 8,63) | 7,87 (5,88; 11,83) | 7,22 (4,10; 9,80) | 0,058 | 0,030 | 0,814 | 0,051 |
| Эритроциты, $10^{12}$/л | 4,37 (3,88; 4,57) | 4,27 (3,88; 4,77) | 4,09 (3,67; 4,70) | 0,440 | 0,824 | 0,222 | 0,343 |
| Гемоглобин, г/л | 126,00 (115,0; 138,0) | 131,00 (102,0; 142,0) | 124,00 (113,0; 141,0) | 0,914 | 0,957 | 0,613 | 0,857 |
| Моноциты, % | 8,00 | 7,00 | 8,00 | 0,130 | 0,053 | 0,132 | 0,744 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | (6,00; 10,00) | (4,00; 9,00) | (4,00; 9,00) | | | | |
| Палочко-ядерные, % | 2,00 (1,00; 4,00) | 7,50 (6,00; 10,25) | 8,00 (6,00; 9,00) | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,986 |
| Сегменто-ядерные, % | 55,00 (49,00; 70,00) | 72,50 (66,20; 79,08) | 71,00 (63,20; 75,90) | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,976 |
| Лимфоциты, % | 30,00 (19,00; 36,00) | 11,65 (7,48; 20,13) | 11,40 (8,00; 20,00) | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,848 |
| Тромбоциты, $10^9$/л | 322,00 (224,00; 416,00) | 152,00 (121,25; 240,25) | 178,00 (132,00; 228,00) | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,597 |
| СОЭ, мм/час | 33,00 (21,00; 49,00) | 38,50 (29,25; 52,50) | 48,00 (30,00; 55,00) | 0,105 | 0,175 | 0,035 | 0,517 |

Медианные значения этого показателя у больных 2-й и 3-й и подгрупп не имели статистически значимых отличий (p=0,976). Минимальные абсолютные значения составили 24%, максимальные – 85%.

Доля лимфоцитов (%) статистически значимо различалась (p <0,001) у больных 1-й и 2-й и 1-й и 3-й подгрупп. Минимальные абсолютные значения - 3%, максимальные – 66%. Этот показатель у больных 2-й и 3-й подгрупп были понижен до 11,65% и 11,40%, в то время как медианные значения этого показателя у больных с НС были в норме (p<0,001 по сравнению с подгруппами 2 и 3). Среди лиц с ИМбпST и ИМспST уровень лимфоцитов статистически не различался (p=0,848).

Содержание тромбоцитов было статистически значимо выше у больных с НС по сравнению с подгруппами больных ИМбпST и ИМспST (p <0,001).

Значения этого показателя у больных ИМ 2-й и 3-й подгрупп между собой не различались (p=0,597). Минимальные значения были 9,80, максимальные – 657,00× $10^9$/л.

Величина СОЭ в сравниваемых подгруппах не имела значимых различий (p=0,105). Значения СОЭ были от 5,00 до 78,00 мм/час.

Таким образом, по результатам общего анализа крови было установлено, что больные с ОКС на фоне НКИ с ИМ любой формы имели более высокое количество палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов и меньшее содержание лимфоцитов и тромбоцитов, чем пациенты с НС.

В патологии человека изменения биохимического состава крови, водно-электролитного баланса и системы гемостаза, особенно у пациентов с тяжелом течением инфекции, занимают важное место, так как являются одной из частых форм типовых нарушений функциональных систем организма и характеризуются чрезвычайно высокой потенциальной опасностью.

Были исследованы основные биохимические показатели сыворотки венозной крови пациентов реанимационного профиля с НКИ в зависимости от варианта развития ОКС. Полученные значения представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Основные биохимические показатели сыворотки крови у пациентов с COVID-19 при различных вариантах развития ОКС (Me (Q1; Q3)).

| Показатели | НС (1) | ИМбпST (2) | ИМспST (3) | p | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $p_{К-У}$ | $p_{1-2}$ | $p_{1-3}$ | $p_{2-3}$ |
| Общий белок, г/л | 63,80 (59,40; 69,90) | 53,55 (47,90; 58,10) | 57,20 (51,00; 66,00) | <0,001 | <0,001 | 0,003 | 0,021 |
| СРБ, мг/л | 76,00 | 167,65 | 157,80 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,820 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | (35,20; 129,70) | (76,80; 295,75) | (124,20; 207,70) | | | | |
| КФК, Ед/л | 1179,00 (765,00; 1504,00) | 2016,00 (1698,00; 2456,00) | 2123,00 (2047,00; 2324,00) | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,235 |
| ЛДГ, Ед/л | 825,00 (512,00; 1442,00) | 1214,50 (701,00; 1456,00) | 1157,00 (912,00; 1598,00) | 0,037 | 0,425 | 0,011 | 0,100 |
| Глюкоза, ммоль/л | 6,00 (4,90; 8,10) | 7,25 (5,68; 9,45) | 7,20 (5,90; 8,50) | 0,052 | 0,037 | 0,034 | 0,957 |
| Тропонин, нг/л | 81,00 (62,00–111,00) | 84,50 (63,25–103,00) | 81,00 (63,00–131,00) | 0,622 | 0,820 | 0,315 | 0,548 |
| Ферритин, нг/мл | 967,00 (812,00–1395,00) | 919,50 (652,25–1093,00) | 1020,00 (815,00–1260,00) | 0,154 | 0,098 | 0,589 | 0,103 |
| ЛПНП, ммоль/л | 5,10 (4,20; 6,00) | 4,95 (4,05; 6,00) | 4,51 (3,80; 5,20) | 0,113 | 0,520 | 0,031 | 0,232 |
| ЛПОНП, ммоль/л | 2,90 (2,10; 3,60) | 2,90 (2,63; 3,65) | 3,10 (2,60; 3,90) | 0,523 | 0,966 | 0,306 | 0,348 |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,80 (1,60; 2,30) | 2,20 (1,78; 3,10) | 2,00 (1,60; 2,30) | 0,075 | 0,029 | 0,667 | 0,093 |
| ТГ, ммоль/л | 4,10 (2,60; 5,20) | 3,25 (2,00; 5,40) | 5,10 (3,60; 6,20) | 0,031 | 0,331 | 0,056 | 0,016 |
| Холестерин, ммоль/л | 6,60 (5,80; 7,20) | 5,85 (4,20; 7,03) | 6,60 (5,20; 7,40) | 0,203 | 0,135 | 0,962 | 0,110 |

При сравнительном анализе основных биохимических показателей у пациентов COVID-19 с ОКС, был выявлен ряд особенностей.

У пациентов с НС отмечен более высокий уровень общего белка по

сравнению с больными 2 подгруппы (p<0,001) и 3-й (p=0,003).

Уровень СРБ среди пациентов исследуемых подгрупп статистически значимо различался между 1-й и 2-й, 1-й и 3-й сравниваемыми подгруппами (p <0,001). Уровень СРБ был статистически значимо выше среди пациентов с ИМ по сравнению с больными с НС (p<0,001). А среди лиц с ИМ 2-й и 3-й подгрупп не наблюдалось статистически значимых отличий (p=0,820). Минимальный абсолютный уровень был 3,70, максимальный – 542,00 мг/л.

Более высокие значения активности КФК были у лиц с ИМ: как в подгруппе с подъемом сегмента ST, так и без подъема сегмента ST по сравнению с пациентами с НС (оба p<0,001). Между больными с ИМ 2-й и 3-й подгрупп не наблюдалось статистически значимых отличий (p=0,235). Минимальный уровень значений составил 115,00, максимальный – 3956,00 Е/л.

Уровень активности ЛДГ в исследуемых подгруппах имел менее выраженные различия, чем другие ферменты ($p_{К-У}$=0,037). Самые низкие значения были в подгруппе с НС, а самые высокие – в подгруппе ИМспST (p=0,011). Минимальная активность составила 285,00, максимальный – 2393,00 Е/л.

Выявлены статистически значимые различия в концентрации триглицеридов: в подгруппе 3 значения были более высокими, чем в подгруппе 2 (p=0,016).

Уровни тропонина и ферритина в исследуемых подгруппах не имели значимых различий (p=0,622 и p=0,154 соответственно). Минимальная концентрация тропонина составила 38,0 нг/л, максимальная – 154,0 нг/л; ферритина: минимальный уровень – 320,00, максимальный – 1931,00 нг/мл.

Таким образом, при анализе биохимических показателей пациентов установлено более тяжелое течение НКИ у больных с ИМ по сравнению с НС.

Особенности водно-электролитного баланса

Показатели кислотно-основного равновесия и водно-электролитного баланса крови относятся к важнейшим параметрам гомеостаза. От их соотношения зависят активность ферментов, гормонов, процессы обмена белков, углеводов и жиров, функции различных органов и систем, постоянство водного и электролитного обмена, работа биологических мембран. Итоги наблюдений данных параметров представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Показатели кислотно-основного равновесия и водно-электролитного баланса артериальной крови у пациентов с COVID-19 при различных вариантах развития ОКС (Me (Q1; Q3)).

| Показатели | НС (1) | ИМбпST (2) | ИМспST (3) | p | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $p_{К-У}$ | $p_{1-2}$ | $p_{1-3}$ | $p_{2-3}$ |
| pH | 7,49 (7,46; 7,51) | 7,48 (7,45; 7,51) | 7,45 (7,44; 7,49) | 0,007 | 0,267 | 0,003 | 0,037 |
| $pCO_2$, % | 33,00 (31,00; 35,00) | 32,00 (29,00; 33,50) | 34,00 (28,00; 39,00) | 0,240 | 0,343 | 0,276 | 0,132 |
| $pO_2$.% | 66,00 (56,00; 68,00) | 59,50 (53,00; 69,00) | 65,00 (53,00; 78,00) | 0,105 | 0,110 | 0,593 | 0,047 |
| Na, ммоль/л | 133,00 (131,00; 137,00) | 135,00 (131,00; 139,00) | 134,00 (130,00; 137,00) | 0,527 | 0,463 | 0,827 | 0,246 |
| K, ммоль/л | 3,60 (2,70; 4,30) | 3,10 (2,68; 3,73) | 3,30 (3,10; 3,60) | 0,179 | 0,115 | 0,365 | 0,152 |
| Ca, ммоль/л | 0,91 (0,54; 1,00) | 0,67 (0,54; 0,79) | 0,76 (0,57; 0,86) | 0,019 | 0,010 | 0,060 | 0,169 |
| Лактат, | 1,20 | 0,90 | 1,03 | 0,021 | 0,006 | 0,147 | 0,153 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ммлоль/л | (0,90; 1,40) | (0,70; 1,13) | (0,80; 1,30) | | | | |
| $HCO_3^-$, ммоль/л | 24,30 (23,70; 25,50) | 24,10 (21,90; 25,65) | 25,10 (20,50; 27,80) | 0,609 | 0,414 | 0,474 | 0,471 |
| BE ecf, ммоль/л | 1,30 (1,10; 1,50) | 1,10 (-1,50; 2,30) | 2,00 (-3,20; 4,10) | 0,721 | 0,407 | 0,613 | 0,610 |
| A-a$DO_2$ | 114,00 (58,00; 157,00) | 119,00 (99,00; 152,00) | 138,00 (98,00; 278,00) | 0,379 | 0,457 | 0,144 | 0,648 |
| P/F | 196,00 (169,00; 229,00) | 162,50 (137,75; 191,75) | 201,00 (128,00; 257,00) | 0,012 | 0,003 | 0,810 | 0,030 |

Содержание ионов водорода (pH) у подавляющего большинства пациентов было сдвинуто в щелочную сторону. Минимальные значения pH были 7,40, максимальные – 7,60. Сдвиг в щелочную сторону в большей степени наблюдался в подгруппе 1 и в меньшей — в подгруппе 3 (p=0,003). Так, респираторный алкалоз был у 77% пациентов подгруппы НС и только у 37% подгруппы ИМспST (p=0,002) (рисунок 4.2).

Парциальное давление углекислого газа ($pCO_2$) в артериальной крови у больных в исследуемых подгруппах не имело значимых различий (p=0,240). Минимальные абсолютные значения были 21,00, максимальные – 55,00 мм рт. ст. Доли пациентов с гипокапнией составили по подгруппам 63%, 76%, 54%; с гиперкапнией — 0%, 6%, 9%, что отражает их сопоставимость по критерию хи-квадрат (p=0,138).

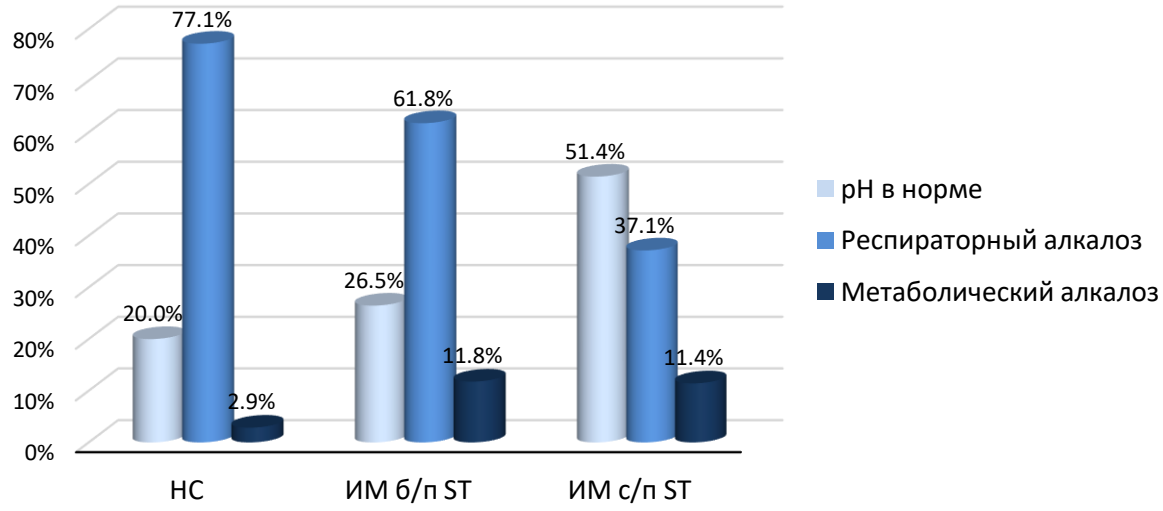



Рисунок 4.2 – Частота развития алкалоза у пациентов с COVID-19 при различных вариантах развития ОКС ($\chi^2$=12,8, df=4, p=0,012)

Парциальное давление кислорода ($pO_2$) в артериальной крови у пациентов исследуемых подгрупп не имело статистически значимых различий (p=0,105). Минимальные абсолютные значения давления $pO_2$ составили 6,00, максимальные – 192,00 мм рт. ст. У подавляющего большинства больных давление кислорода в артериальной крови было сниженным. В норме оно оказалось у 6% больных 1-й и 2-й подгрупп, и у 23% больных 3-й подгруппы.

Уровень натрия в артериальной крови в исследуемых подгруппах не имел значимых различий (p=0,527). Минимальные значения уровня натрия в крови были 116,00, максимальные – 144,00 ммоль/л. Уровень калия в артериальной крови в исследуемых подгруппах не имел значимых различий (p=0,179). Минимальные значения уровня калия в крови составили 2,10, максимальные – 4,80 ммоль/л. Уровень кальция в артериальной крови оказался более высоким в подгруппе 1 по сравнению с подгруппой 2. Минимальные значения уровня кальция в крови – 0,40, максимальные – 1,30 ммоль/л.

Концентрация лактата в артериальной крови имела более высокие значения в подгруппе 1 по сравнению с подгруппой 2 (p=0,006). Минимальные значения концентрации лактата в крови - 0,40, максимальные – 5,30 ммоль/л. Следует отметить, что повышенных концентраций лактата, превышающих отметку 2 ммоль/л во всех подгруппах было немного: у 2 человек в подгруппе 1 (6%), у 3 человек в подгруппе 2 (9%) и у 5 человек в подгруппе 3 (14%), что статистически не различимо по критерию хи-квадрат (p=0,469).

Концентрация гидрокарбонат-иона $HCO_3^-$ в артериальной крови в исследуемых подгруппах не имела статистически значимых различий (p=0,609). Минимальные значения концентрации бикарбонат-иона $HCO_3^-$ были 17,20, максимальные – 35,60 ммоль/л.

Однако следует отметить, что при таком подходе мы анализируем центральные тенденции выборок, но не учитываем отклонения в сторону повышения или снижения уровня бикарбонатов. Поэтому мы дополнительно сопоставили доли нормальных, сниженных и повышенных гидрокарбонатов в изучаемых подгруппах (рисунок 4.3). Как видно из рисунка, доля физиологической концентрации гидрокарбонатов падает от 1-й подгруппы к 3-й с 89% до 51% (p=0,002), а доля повышенных концентраций наоборот увеличивается от 3% до 23% (p=0,032).

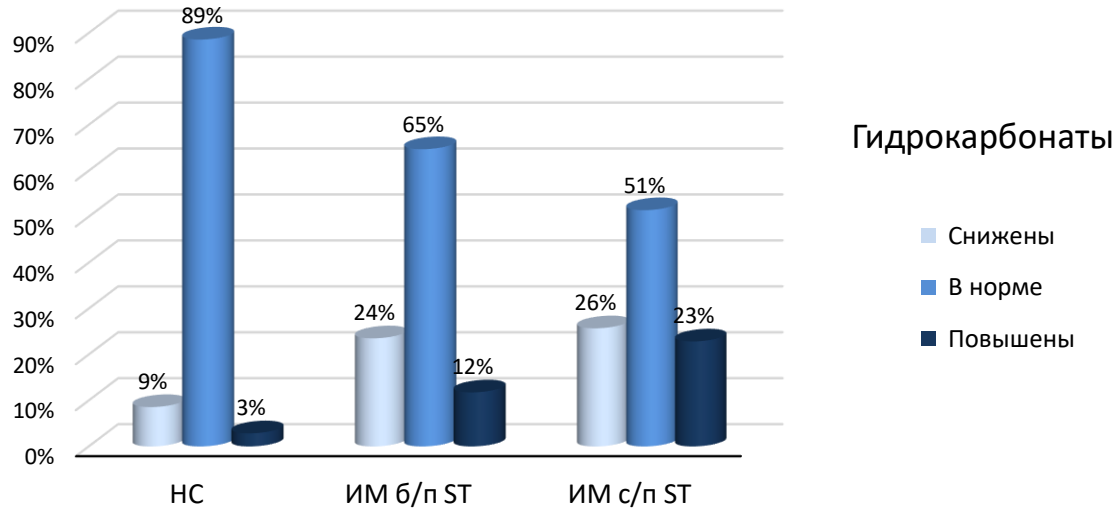



Рисунок 4.3 – Уровень гидрокарбонатов у пациентов с COVID-19 при различных вариантах развития ОКС ($\chi^2$=12,4, df=4, p=0,015)

Уровень дефицита либо избытка оснований для всей внеклеточной жидкости – BE ecf – в исследуемых подгруппах не имел статистически значимых различий (p=0,721). Минимальные значения BE ecf составили –8,40, максимальные +11,60 ммоль/л. Количество пациентов с дефицитом оснований составило в 1-й подгруппе: 4 (11%), во 2-й – 10 (29%), в 3-й – 11 (31%). Избыток оснований преобладал во всех подгруппах, что согласуется с общей тенденцией к алкалозу. Количество пациентов с избытком оснований составляет в 1-й подгруппе 27 (77%), во 2-й – 17 (50%), в 3-й – 20 (57%) ($p_{1-2}$ = 0,036).

Показатели альвеолярно-артериальной разницы по кислороду (A-a$DO_2$) в исследуемых подгруппах не имели значимых различий (p=0,379). Минимальные значения A-a$DO_2$ – 20,00, максимальные – 1233,00 мм рт. ст.

Значения индекса оксигенации (P/F) различались между 1-й и 2-й подгруппами и составили соответственно 196,00 (169,00; 229,00) и 162,50 (137,75; 191,75) (p=0,003). Минимальные значения P/F – 34, максимальные – 427.

Затем мы рассмотрели индекс оксигенации как качественный признак (рисунок 4.4), используя следующую разбивку на градации:

– выше 300 мм рт. ст. – норма;

– 201-300 мм рт. ст. – легкая степень ОРДС;

– 101-200 мм рт. ст. – средняя степень ОРДС;

– 100 мм рт. ст. и ниже – тяжелая степень ОРДС.

Оказалось, что индекс оксигенации был в норме у единичных больных (1, 0 и 3 человека в подгруппах 1-3), также редкой была тяжелая степень ОРДС (1, 3, 5 человек в подгруппах 1-3). Больные преимущественно имели легкую или среднюю степень ОРДС. Причем легкая степень ОРДС реже встречалась в подгруппе 2 с ИМбпST: у 15% больных, в то время как в подгруппах 1 и 3 она наблюдалась в 43% случаев (оба p=0,021). И наоборот среднюю степень ОРДС чаще всего наблюдали в подгруппе ИМбпST: в 76% случаев, а реже всего — в подгруппе ИМспST: в 34% (p=0,001). Подгруппа ИМспST оказалась самой гетерогенной по данному показателю: именно в ней были широко представлены все градации индекса оксигенации P/F.

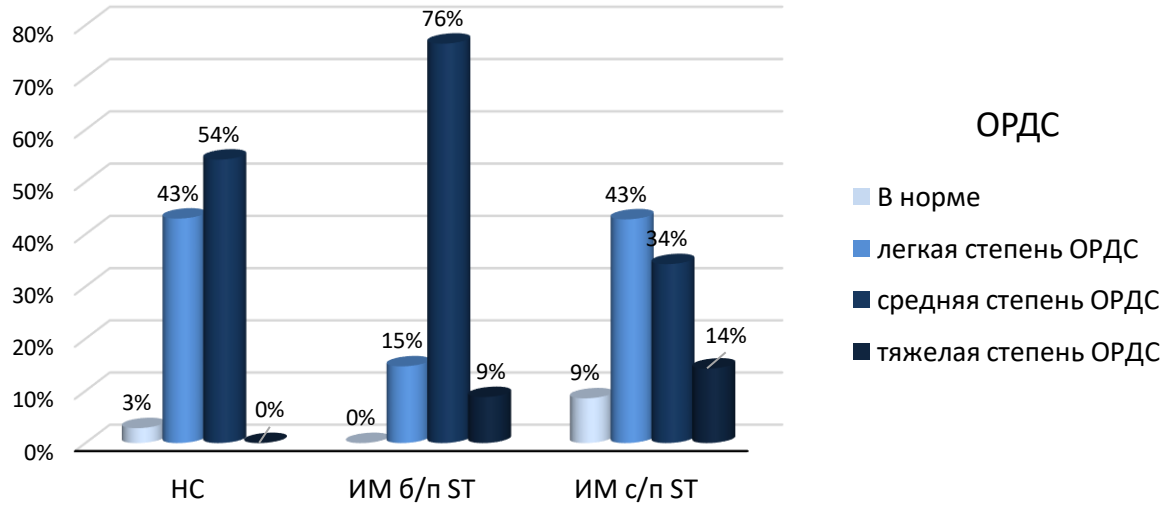



Рисунок 4.4 – Степень тяжести острого респираторного дистресс синдрома у пациентов COVID-19 при различных вариантах развития ОКС ($\chi^2$=19,1, df=6, p=0,004)

Показатели кислотно-основного равновесия и водно-электролитного баланса артериальной крови отражали тяжелое состояние больных в изучаемых подгруппах пациентов. Однако их сдвиги были разнонаправленными и непригодными для дальнейшего диагностического поиска варианта развития ОКС.

Особенности системы гемостаза

Своевременное выявление нарушений свёртывающей системы крови при НКИ инфекции важно не только для профилактики тромботических осложнений, но и является одной из важных прогностических задач. Результаты исследования показателей свертывающей системы крови демонстрирует таблица 4.8.

Уровень D-димера в крови среди пациентов 1-й подгруппы с НС был статистически значимо выше, чем у пациентов 2-й и 3-й-подгрупп с ИМ: 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). Минимальные абсолютные значения составили 0,30, максимальные – 13,90. Между больными с ИМ 2-й и 3-й подгрупп статистически значимых отличий не наблюдалось (p=0,021, что с учетом поправки Бонферрони и корректировки критического значения p является незначимым).

Таблица 4.8 – Показатели свертывающей системы крови у пациентов с COVID-19 при различных вариантах развития ОКС (Me (Q1; Q3))

| Показатели | НС (1) | ИМбпST (2) | ИМспST (3) | p | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $p_{К-У}$ | $p_{1-2}$ | $p_{1-3}$ | $p_{2-3}$ |
| D-димер, мкг/мл | 4,80 (4,50; 5,80) | 2,65 (1,78; 3,70) | 1,62 (1,26; 3,00) | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,021 |
| Фибриноген, г/л | 4,90 (4,40; 6,41) | 5,50 (4,50; 6,83) | 4,61 (2,98; 5,10) | 0,015 | 0,371 | 0,040 | 0,006 |
| МНО | 1,06 | 1,19 | 1,12 | 0,251 | 0,482 | 0,264 | 0,120 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | (1,02; 2,40) | (1,05; 1,81) | (1,00; 1,36) | | | | |
| ТВ, с | 19,00 (15,00; 23,00) | 17,30 (16,20; 18,50) | 18,20 (17,10; 19,30) | 0,033 | 0,050 | 0,556 | 0,011 |
| ПВ, с | 15,00 (12,00; 18,00) | 13,75 (12,75; 14,75) | 13,20 (12,20; 14,60) | 0,047 | 0,072 | 0,029 | 0,239 |
| АЧТВ, с | 40,60 (35,20; 78,00) | 39,20 (34,00; 46,70) | 39,20 (34,20; 49,10) | 0,261 | 0,113 | 0,224 | 0,852 |
| ПТИ, % | 94,00 (79,00; 98,00) | 86,00 (70,75; 97,25) | 87,00 (63,00; 102,00) | 0,582 | 0,277 | 0,541 | 0,778 |

Содержание фибриногена в крови у пациентов 2-й подгруппы было более высоким, чем у пациентов 3-й подгруппы: 5,50 (4,50; 6,83) г/л против 4,61 (2,98; 5,10) г/л (p=0,006). Абсолютные значения находились в диапазоне от 1,10 до 11,10 г/л.

Значения МНО в исследуемых подгруппах не имели значимых различий (p=0,251). Минимальный показатель был – 0,80, максимальный – 5,00.

Тромбиновое время различалось в подгруппах 2 и 3, составляя 17,30 (16,20; 18,50) с и 18,20 (17,10; 19,30) с (p=0,011). Минимальные абсолютные значения составили 12,00 с, максимальные – 51,40 с.

Значения протромбинового времени в исследуемых подгруппах имели отчетливую тенденцию к статистически значимым различиям (по ранговому дисперсионному анализу в целом: p=0,047) и тренду в сторону его снижения с нарастанием тяжести разрешения ОКС. Однако в межгрупповых сравнениях при использовании поправки Бонферрони отличий не нашлось.

Мы можем говорить лишь о тренде к различиям между подгруппами НС: 15,00 (12,00; 18,00) с и ИМспST: 13,20 (12,20; 14,60) с (p=0,029).

Активированное частичное тромбопластиновое время (минимальный показатель – 25,60, максимальный – 177,80) и значения протромбинового индекса (минимальные значения – 28,00%, максимальные – 139,00%) в исследуемых подгруппах значимых различий не имели.

Для оценки степени активности фибринолиза, плазменной и тромбоцитарной составляющих системы свертывания были проанализированы результаты тромбоэластографии у пациентов исследуемых групп (Таблица 4.9.)

Таблица 4.9 – Показатели тромбоэластографии у пациентов с COVID-19 при различных вариантах развития ОКС (Me (Q1; Q3)).

| Показатели | НС (1) | ИМбпST (2) | ИМспST (3) | p | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $p_{К-У}$ | $p_{1-2}$ | $p_{1-3}$ | $p_{2-3}$ |
| INTEM, CT, с | 257,00 (224,00; 319,00) | 226,00 (203,75; 261,50) | 309,00 (222,00; 399,00) | 0,001 | 0,016 | 0,142 | <0,001 |
| INTEM, CFT, с | 82,00 (66,00; 107,00) | 74,50 (60,75; 104,00) | 81,00 (71,00; 99,00) | 0,707 | 0,732 | 0,769 | 0,352 |
| INTEM, Альфа-угол, град | 74,00 (71,00; 78,00) | 75,00 (69,00; 78,00) | 73,00 (69,00; 76,00) | 0,514 | 0,876 | 0,355 | 0,292 |
| INTEM, A5, мм | 57,00 (47,00; 61,00) | 52,00 (43,00; 58,50) | 51,00 (44,00; 54,00) | 0,113 | 0,307 | 0,034 | 0,331 |
| INTEM, A10, мм | 65,00 (60,00; 71,00) | 63,50 (56,00; 69,00) | 63,00 (55,00; 66,00) | 0,199 | 0,330 | 0,070 | 0,449 |

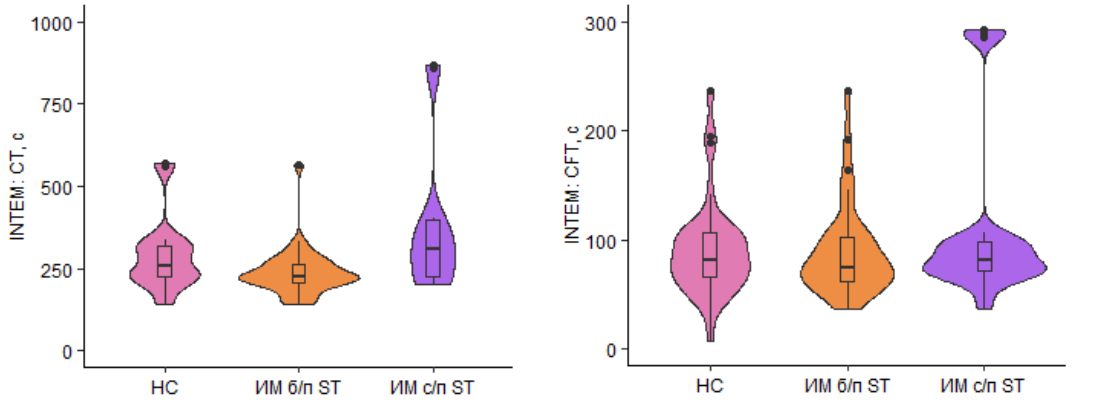
| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| INTEM, MCF, мм | 73,00 (69,00; 77,00) | 69,50 (65,50; 74,00) | 67,00 (64,00; 71,00) | 0,003 | 0,046 | 0,001 | 0,167 |
| INTEM, ML, % | 0,00 (0,00; 1,00) | 0,00 (0,00; 0,00) | 0,00 (0,00; 0,00) | 0,457 | 0,201 | 0,772 | 0,398 |
| EXTEM, CT, с | 103,00 (71,00; 140,00) | 82,00 (69,00; 100,25) | 100,00 (77,00; 118,00) | 0,065 | 0,048 | 0,231 | 0,077 |
| EXTEM, CFT, с | 98,00 (62,00; 109,00) | 73,00 (60,75; 100,00) | 86,00 (72,00; 149,00) | 0,217 | 0,189 | 0,738 | 0,098 |
| EXTEM, Альфа-угол, град. | 73,00 (69,00; 77,00) | 76,00 (70,75; 78,00) | 71,00 (65,00; 77,00) | 0,169 | 0,196 | 0,448 | 0,078 |
| EXTEM, A5, мм | 51,00 (48,00; 56,00) | 52,00 (45,75; 58,00) | 47,00 (36,00; 54,00) | 0,214 | 0,962 | 0,121 | 0,140 |
| EXTEM, A10, мм | 64,00 (61,00; 67,00) | 64,00 (57,75; 68,00) | 61,00 (52,00; 66,00) | 0,389 | 0,876 | 0,158 | 0,364 |
| EXTEM, MCF, мм | 73,00 (69,00; 76,00) | 71,50 (66,00; 74,00) | 68,00 (64,00; 71,00) | 0,005 | 0,087 | 0,001 | 0,101 |
| EXTEM, ML, % | 0,00 (0,00; 0,00) | 0,00 (0,00; 0,00) | 0,00 (0,00; 1,00) | 0,668 | 0,843 | 0,561 | 0,378 |

Параметры, полученные с помощью тромбоэластографии в сравниваемых подгруппах, имели следующие особенности. Вначале охарактеризуем результаты оценки внутреннего пути свертывания (INTEM).

Показатель INTEM, CT, отражающий время от начала измерения до начала образования сгустка крови среди пациентов исследуемых подгрупп имел значимые различия (p=0,001). Наблюдались различия между 2-й и 3-й сравниваемыми подгруппами (p <0,001). Значения показателя INTEM, CT были статистически значимо ниже среди лиц с ИМ без подъема сегмента ST: 226,00 (203,75; 261,50) с по сравнению с больными с ИМ с подъемом сегмента ST: 309,00 (222,00; 399,00) с (p <0,001). Между больными с НС, где данный показатель был равен 257,00 (224,00; 319,00) с и подгруппой 2 с ИМ без подъема ST также оказались статистически значимые отличия (p=0,016). То есть, в подгруппе 2 были в среднем более низкие значения, чем в подгруппах 1 и 3. Абсолютные значения находились в диапазоне от 139,0 до 867,0 с при норме от 100 до 240 с. На рисунке 4.5а видны выбросы, отражающие отдельных пациентов.

Значения показателя INTEM, CFT, отражающие время образования сгустка крови и характеризующие полимеризацию фибрина, в исследуемых подгруппах не имели значимых различий (p=0,707). Абсолютные значения варьировали от 8 с до 292 с при норме 30-110 с. Из рисунка 4.5 б видно, что выбросы — больные с гипокоагуляцией – присутствовали во всех подгруппах.

Показатель INTEM, Альфа-угол, характеризующий скорость роста фибринового сгустка и формирование его пространственной структуры, не имел значимых различий (p=0,514). Минимальные абсолютные значения составили 48,00, максимальные – 83,00. Два следующих показателя тромбоэластограммы отражают максимальную амплитуду через 5 и 10 мин после начала свертывания. Показатель INTEM, A5 не имел значимых различий (p=0,113). Абсолютные значения варьировали от 21 мм до 70 мм. Показатель INTEM, A10 также не имел значимых различий (p=0,199). Абсолютные значения находились в диапазоне от 38 мм до 76 мм.




а б

Рисунок 4.5 – Время до начала свертывания (CT) (а) и время образования сгустка (CFT) (б) при внутреннем пути активации свертывания у пациентов с COVID-19 при различных вариантах развития ОКС

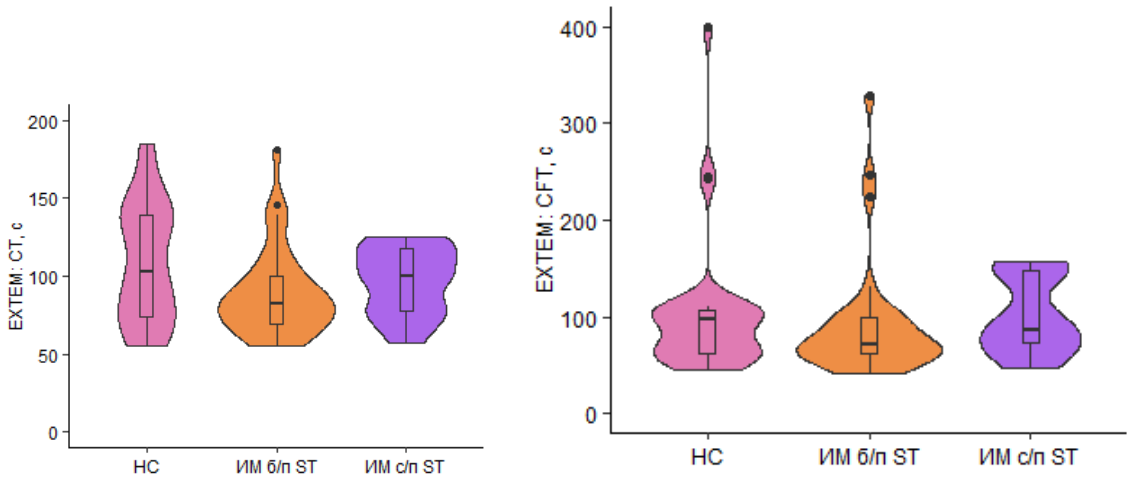
Для показателя INTEM, MCF, отражающего максимальную плотность сгустка, выявлена четкая тенденция к снижению с увеличением тяжести ОКС (p=0,003 по дисперсионному анализу в целом). У пациентов с НС значения данного показателя были выше, чем у больных с ИМ с подъемом сегмента ST (рисунок 4.7 а). Минимальные абсолютные значения – 48 мм, максимальные – 82 мм. Нормальными величинами считают значения от 50 до 71 мм. Отклонений в сторону уменьшения от нижней границы практически не было, а у четверти пациентов показатель MCF был увеличен относительно нормы. Форма распределения MCF бимодальная с преобладанием значений в сторону увеличения и незначительной частью в области нижней границы нормы.

Значения показателя INTEM, ML, отражающего скорость лизиса сгустка, не имели значимых различий (p=0,457). Минимальные абсолютные значения составили 0%, максимальные – 8%, что соответствует физиологической норме – до 15%. Причем ненулевые значения встречались лишь в незначительном количестве случаев: у 10, 5 и 7 человек в подгруппах 1-3, соответственно. Именно поэтому и медианы, и оба квартиля равны 0 для групп с ИМ.

Затем мы проанализировали аналогичные показатели особенностей образования фибринового сгустка, активация которого осуществлялась внешним путем.

Значения показателя EXTEM, CT и EXTEM, CFT не имели значимых различий (рисунки 4.6 а и б). На рисунке 4.6 б видны различия в форме распределения CFT в подгруппах с выбросами в подгруппах 1 и 2 и более высоким межквартильным размахом в подгруппе 3.

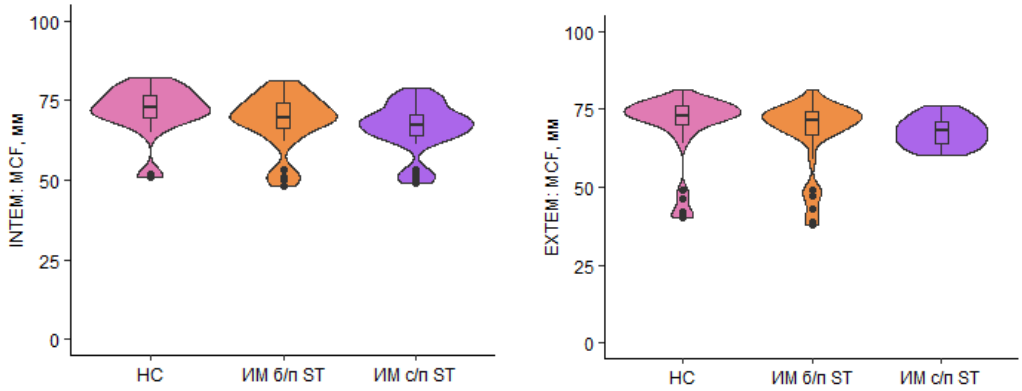
Значения показателей: EXTEM, Альфа-угол, EXTEM, A5 и EXTEM, A10 – не имели значимых различий.




а

Рисунок 4.6 – Время до начала свертывания (CT) (а) и время образования сгустка (CFT) (б) при внешнем пути активации свертывания у пациентов с COVID-19 при различных вариантах развития ОКС

Показатель EXTEM, MCF был более высоким у пациентов 1-й подгруппы мм, чем у пациентов 3-й (p=0,001) (рисунок 4.7.б). Минимальные показатели составили 38 мм, максимальные – 81 мм (при референтных величинах 50-72 мм). Как и в случае активации внутреннего пути, в 1-й и 2-й подгруппах наблюдалось бимодальное распределение с выбросами в области низких значений, а преобладали значения в области верхней границы нормы или немного ее превышающие.




а б

Рисунок 4.7 Максимальная плотность сгустка (MCF) при внутреннем (а) внешнем (б) пути активации свертывания у пациентов с COVID-19 при различных вариантах развития ОКС

Значения показателя EXTEM, ML не имели значимых различий (p=0,668). Абсолютные значения находились в диапазоне от 0 до 7% и у всех пациентов укладывались в норму. Как и в случае оценки максимального лизиса при активации внутреннего пути свертывания, ненулевые значения были у немногочисленных больных: у 6, 5 и 9 человек в подгруппах 1-3, соответственно.

Таким образом, по результатам тромбоэластографии у пациентов исследуемых подгрупп статистически значимые различия были выявлены по показателям INTEM: CT и MCF и EXTEM MCF. При этом, большая гипокоагуляция, проявившаяся как увеличенным временем до начала свертывания (CT), так и меньшей плотностью сгустка (MCF), отмечена у пациентов 3-й подгруппы. Выявленные особенности гемостаза, на наш взгляд, отражают реакцию организма на НКИ вызванную SARS-CoV-2/

Оценка взаимосвязей, достоверно различающихся показателей гемостаза и тромбоэластографии у пациентов COVID-19 с ОКС была проведена с помощью корреляционного анализа Спирмена и наиболее значимые из них представлены в таблице 4.10.

Таблица 4.10 – Показатели тромбоэластографии у пациентов с COVID-19 при различных вариантах развития ОКС (Me (Q1; Q3)).

| Показатели | | D-димер, мкг/мл | Фибриноген, г/л | МНО, Ед | ТВ, с | ПВ, с | АЧТВ, с | ПТИ, % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| INTEM, CT, с | r | 0,018 | -0,163 | -0,106 | 0,240* | -0,096 | -0,019 | -0,054 |
| | p | 0,858 | 0,098 | 0,285 | 0,014 | 0,334 | 0,849 | 0,590 |
| INTEM, CFT, с | r | 0,027 | -0,053 | -0,132 | 0,072 | 0,069 | -0,010 | 0,127 |
| | p | 0,785 | 0,594 | 0,183 | 0,465 | 0,488 | 0,920 | 0,198 |
| INTEM, Альфа-угол, град | r | 0,001 | 0,070 | 0,124 | -0,054 | -0,041 | 0,018 | -0,127 |
| | p | 0,993 | 0,479 | 0,209 | 0,585 | 0,680 | 0,859 | 0,200 |
| INTEM, A5, мм | r | 0,154 | 0,111 | -0,012 | 0,022 | 0,051 | -0,049 | -0,031 |
| | p | 0,118 | 0,261 | 0,907 | 0,825 | 0,605 | 0,622 | 0,758 |
| INTEM, A10, мм | r | 0,143 | 0,123 | 0,043 | -0,007 | 0,085 | -0,001 | -0,064 |
| | p | 0,148 | 0,213 | 0,666 | 0,942 | 0,389 | 0,994 | 0,517 |
| INTEM, MCF, мм | r | 0,263** | 0,179 | -0,063 | 0,090 | 0,129 | -0,054 | 0,035 |
| | p | 0,007 | 0,069 | 0,527 | 0,364 | 0,193 | 0,584 | 0,726 |
| INTEM, ML, % | r | 0,085 | 0,175 | 0,030 | -0,027 | -0,014 | 0,073 | -0,066 |
| | p | 0,391 | 0,076 | 0,759 | 0,789 | 0,889 | 0,463 | 0,508 |
| EXTEM, CT, с | r | 0,106 | -0,046 | -0,019 | 0,296** | 0,027 | -0,078 | 0,076 |
| | p | 0,286 | 0,640 | 0,848 | 0,002 | 0,785 | 0,432 | 0,442 |
| EXTEM, CFT, с | r | 0,044 | -0,114 | -0,059 | 0,238* | 0,067 | -0,071 | 0,104 |
| | p | 0,658 | 0,247 | 0,549 | 0,015 | 0,502 | 0,471 | 0,293 |
| EXTEM, Альфа-угол, град | r | 0,003 | 0,099 | 0,067 | -0,174 | -0,033 | 0,070 | -0,090 |
| | p | 0,977 | 0,318 | 0,496 | 0,077 | 0,741 | 0,482 | 0,362 |
| EXTEM, A5, мм | r | 0,062 | 0,111 | 0,014 | -0,158 | -0,004 | 0,020 | -0,036 |
| | p | 0,532 | 0,263 | 0,884 | 0,109 | 0,964 | 0,841 | 0,714 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EXTEM, A10, мм | r | 0,072 | 0,128 | 0,030 | -0,093 | -0,020 | 0,044 | -0,068 |
| | p | 0,467 | 0,197 | 0,760 | 0,347 | 0,841 | 0,659 | 0,491 |
| EXTEM, MCF, мм | r | 0,298** | 0,095 | -0,020 | 0,002 | 0,002 | -0,020 | 0,026 |
| | p | 0,002 | 0,336 | 0,841 | 0,984 | 0,987 | 0,841 | 0,792 |
| EXTEM, ML, % | r | -0,030 | 0,091 | -0,024 | -0,009 | -0,011 | 0,080 | -0,122 |
| | p | 0,763 | 0,359 | 0,807 | 0,931 | 0,912 | 0,418 | 0,216 |

Большинство связей оказались достаточно слабыми с коэффициентами корреляции, но при этом, наблюдались и статистически значимые. Было зарегистрировано, что время образования сгустка (CT) и по внутреннему и внешнему пути положительно коррелировано с тромбиновым временем и временем образования сгустка (CFT). Показатель ROTEM MCF, отражающий плотность сгустка, положительно коррелирован с D-димером. При продолжении этой работы по поиску возможностей прогнозирования варианта развития ОКС, могут быть полезными одновременно единичные показатели из числа тех, по которым выявлены высоко значимые различия между подгруппами сравнения.

### 4.3. Оценка отдельных показателей в системе цитокинов

С учетом того, что нарушение баланса цитокинов играет значимую роль в формировании патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, были изучены особенности цитокинового профиля в подгруппах при различных вариантах развития ОКС. Подобные исследования необходимы для поиска диагностических и прогностических биомаркеров сердечно-сосудистой патологии с целью дальнейшего использования в клинической практике. Полученные данные представлены в таблице 4.11.

Анализ ряда показателей цитокинового профиля выявил некоторые особенности. Наглядно результаты исследования показателей цитокинового профиля продемонстрированы графически на рисунке 4.8.

Таблица 4.11 – Показатели цитокинового профиля у пациентов с COVID-19 при различных вариантах развития ОКС (Me (Q1; Q3), пг/мл).

| Показатели | НС (1) | ИМбпST (2) | ИМспST (3) | p | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $p_{К-У}$ | $p_{1-2}$ | $p_{1-3}$ | $p_{2-3}$ |
| IL-1b | 8,51 (8,25; 8,92) | 8,92 (8,54; 9,40) | 9,48 (9,03; 9,86) | <0,001 | 0,011 | <0,001 | 0,013 |
| IL-2 | 0,05 (0,04; 0,08) | 0,08 (0,04; 0,12) | 0,08 (0,05; 0,10) | 0,056 | 0,032 | 0,055 | 0,532 |
| IL-4 | 10,91 (10,63; 11,23) | 10,54 (10,09; 10,88) | 10,01 (9,55; 10,50) | <0,001 | 0,009 | <0,001 | 0,002 |
| IL-10 | 86,60 (84,22; 89,68) | 86,97 (83,12; 88,46) | 83,64 (80,38; 85,69) | <0,001 | 0,280 | <0,001 | 0,002 |
| IFN-γ | 9,75 (9,36; 11,41) | 9,11 (8,64; 9,81) | 8,67 (7,95; 9,17) | <0,001 | 0,002 | <0,001 | 0,005 |
| TNF-α | 22,21 (21,46; 23,92) | 23,22 (21,34; 24,83) | 24,40 (21,62; 25,90) | 0,020 | 0,225 | 0,009 | 0,068 |
| IL-6 | 14,90 (13,90; 15,50) | 15,09 (13,70; 15,95) | 16,31 (15,50; 16,88) | <0,001 | 0,334 | <0,001 | <0,001 |

Концентрация IL-1b среди пациентов исследуемых групп отличалась между 1-й и 2-й, 1-й и 3-й подгруппами (p <0,001), 2-й и 3-й подгруппами пациентов с ИМ (p=0,013). Таким образом, все подгруппы между собой различимы статистически, самые низкие значения были у лиц в 1-й подгруппе с НС, несколько выше во 2-й подгруппе и самые высокие в 3-й подгруппе. Полученные результаты наглядно демонстрирует рисунок 4.8 а.

Значения уровня IL-2 в сравниваемых подгруппах статистически не различались (p=0,056). Во всех изучаемых подгруппах значения не превышали 0,20 пг/мл.

Концентрация IL-4 среди пациентов исследуемых подгрупп статистически различалась (p<0,001). Все подгруппы между собой статистически различимы, самые высокие значения были у лиц в 1-й подгруппе, несколько ниже во 2-й и самые низкие – в 3-й (рисунок 4.8 в).

Концентрация IL-10 в исследуемых подгруппах статистически различалась (p<0,001), имели место различия между 1-й и 3-й подгруппами (p<0,001), тогда, как между больными 1-й и 2-й сравниваемых подгрупп не наблюдалось статистически значимых отличий (p=0,280). Более низкие значения IL-10 были выявлены у пациентов, у которых в последующем развился ИМ с подъемом ST (Me=83,64) по сравнению как с группой больных с НС (Me=86,60, p<0,001), так и с группой ИМбпST (Me=86,97, p=0,002) (рисунок 4.8 г).

Значения уровня IFN-γ среди пациентов исследуемых групп значимо различались по всем трем сравниваемым подгруппам ($p_{К-У}$<0,001). Самые высокие значения выявлены у пациентов с НС, что различалось со 2-й подгруппой (p=0,002) и с 3-й (p<0,001). При этом подгруппы с различными вариантами ИМ (2 и 3) также статистически различимы между собой с p=0,005 (рисунок 4.8 д).

Не столь выраженные различия в исследуемых подгруппах найдены для уровня TNF-α ($p_{К-У}$=0,020). Самые низкие значения были в 1-й подгруппе, а самые высокие – в 3-й (p=0,009) (рисунок 4.8 е).

Уровень IL-6 (пг/мл) среди пациентов исследуемых групп имел в целом статистически значимые различия (p <0,001) за счет более высоких значений в 3-й подгруппе по сравнению с 1-й и 2-й (оба p<0,001). Между больными 1-й и 2-й подгрупп статистически значимых отличий не наблюдалось (p=0,334) (рисунок 4.8 б).

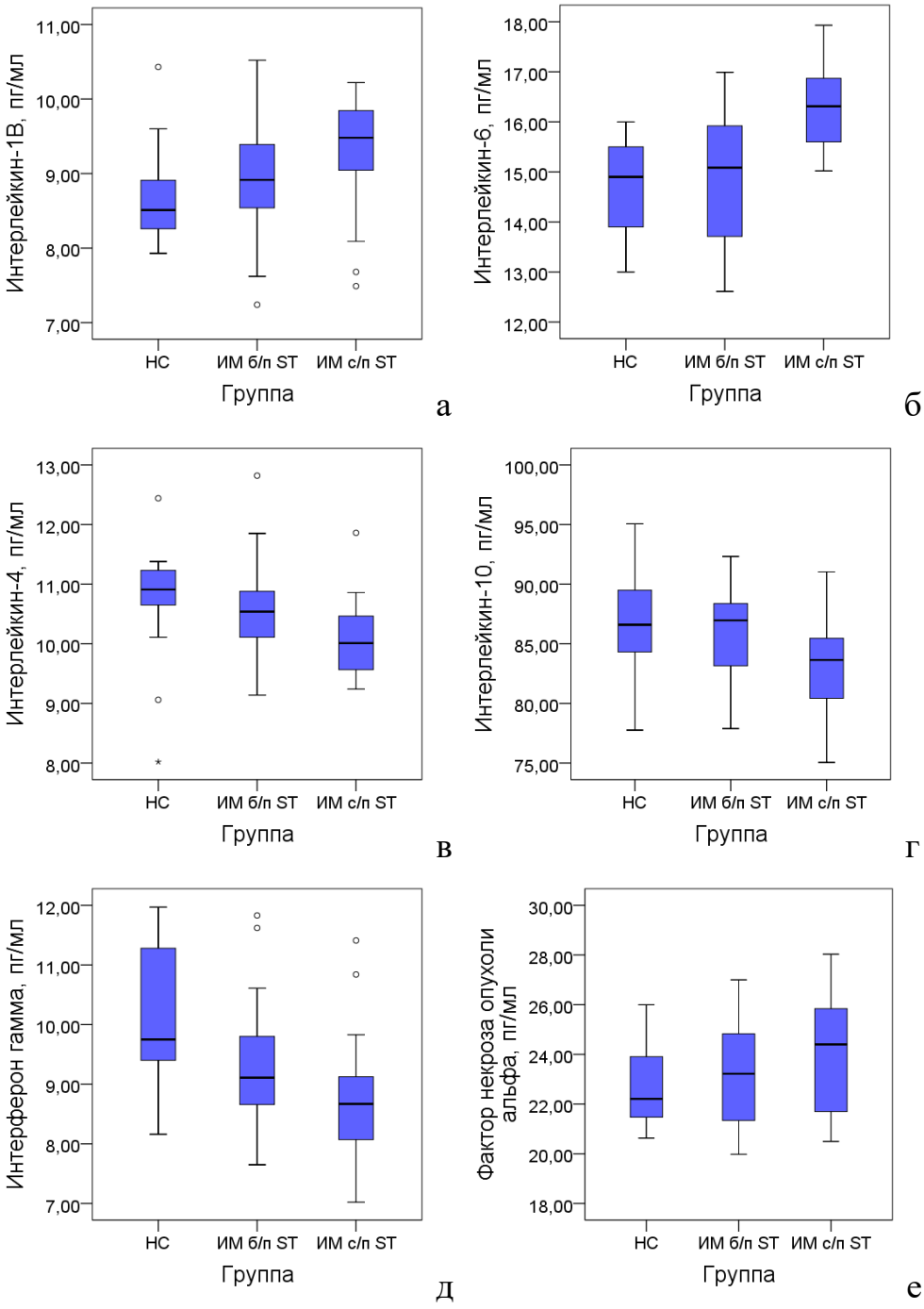



Рисунок 4.8 – Показатели цитокинового профиля у пациентов с COVID-19 при различных вариантах развития ОКС

Итак, было установлено, что с ухудшением тяжести состоянии у пациентов были зарегистрированы более высокие уровни цитокинов: IL-1b, TNF-α, IL-6 и более низкие значения у IL-4, IL-10 и IFN-γ. Выраженные отличия для подгруппы ИМспST отмечены по содержанию TNF-α, IL-6 и IL-10.

Таким образом, при оценке общеклинических особенностей и тяжести состояния в зависимости от варианта развития ОКС выявлены отличия по таким показателям, как температура тела, результаты оценки реанимационного статуса по шкале SOFA и шкалы тяжести состояния больных SAPS II, КТ. Наиболее сильно по данным позициям отличалась 3-я подгруппа пациентов с ИМспST, где были самые тяжелые больные.

Статистическая значимость различий исследуемых подгрупп по результатам оценки морфологических и функциональных изменений сердца и его клапанного аппарата по данным эхокардиографии имела место по таким показателям как расхождение листков перикарда (мм), систолическое давление в легочной артерии (мм рт. ст.), время ускорения потока на легочную артерию (мс). Худшие показатели наблюдались в 3-й подгруппе, среди пациентов с ИМспST.

При анализе показателей общего анализа крови значимые различия выявлены по таким показателям, как количество палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, уровень тромбоцитов. Худшая ситуация наблюдалась среди лиц с инфарктом миокарда, как с подъемом, так и без подъема ST, где отмечалось повышенное количество палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, а также снижение уровня лимфоцитов и тромбоцитов по сравнению с пациентами, поступившими в реанимацию с нестабильной стенокардией.

При анализе биохимических показателей венозной крови у пациентов с ИМ установлены более низкие концентрации общего белка, более высокие концентрации СРБ и высокие активности КФК, чем у пациентов с НС. У пациентов с ИМспST выявлен более высокий уровень триглицеридов (Me=5,1 ммоль/л), чем у пациентов с ИМбпST (Me=3,25), что может отражать их дислипидемию, не связанную с ковидом.

Показатели кислотно-основного равновесия и водно-электролитного баланса артериальной крови соответствовали тяжести состояния больных. У

них преобладал респираторный алкалоз и избыток оснований, присутствовала гипоксемия и легкая или средняя степень ОРДС. Характер сдвигов в изучаемых подгруппах был разнонаправленным: худшие значения по различным показателям КЩС наблюдались в зависимости от различных вариантов развития ОКС.

При анализе показателей свертывающей системы крови пациентов статистически значимые различия были выявлены в уровне D-димера, который значимо был ниже у больных с ИМ. У больных ИМспST выявлена более низкая концентрация фибриногена и более высокое значение тромбинового времени, чем в подгруппе с ИМбпST.

Самый высокий показатель времени от начала измерений до образования сгустка при активации внутреннего пути – INTEM CT – был у больных в 3-й подгруппе ИМспST. Самый низкий показатель максимальной плотности сгустка (MCF), выявленный как при оценке внутреннего, так и внешнего путей свертывания тоже наблюдался у пациентов с ИМспST.

Анализ особенностей цитокинового профиля пациентов с НКИ в зависимости от варианта развития ОКС выявил повышенные уровни в подгруппе больных с ИМспST: IL-1b, IL-6 и TNF-α и самые низкие для IL-4, IL-10, IFN-γ.

# ГЛАВА 5. МОДЕЛИРОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА И РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Прогнозирование вариантов ОКС и риска летального исхода у пациентов с COVID-19 проводили в несколько последовательных этапов с использованием методов бинарной и множественной классификации.

На первом этапе решалась задача классификации ИМ и НС. Для этого был применен аппарат бинарной логистической регрессии. Сначала строились одномерные модели для оценки вклада каждого потенциального предиктора (фактора риска или протективного фактора) в отдельности, а затем — несколько вариантов многомерных логистических регрессионных моделей с пошаговым включением предикторов по алгоритму Вальда. Для оценки качества моделей рассчитывали чувствительность, специфичность, общую точность прогноза. Пороговые вероятности оценивали по критерию Юдена.

На втором этапе мы перешли к более сложной задаче — прогнозированию одного из трех возможных клинических исходов: НС, ИМбпST и ИМспST. Для решения этой задачи классификации с тремя вариантами диагноза был использован метод линейного дискриминантного анализа (LDA), который позволяет не только построить прогностическую модель, но и визуализировать распределение пациентов в пространстве новых канонических переменных.

На заключительном этапе исследования разработаны прогностические модели для оценки индивидуального риска летального исхода у пациентов с COVID-19 с ОКС. В данном случае вновь использовалась бинарная логистическая регрессия. Были построены три многомерные модели, отличающиеся набором исходных потенциальных предикторов (клинические

шкалы, лабораторные показатели и инструментальные данные), что позволило оценить их прогностическую ценность как по отдельности, так и в различных комбинациях.

### 5.1 Модели прогнозирования различных вариантов развития ОКС

На первом этапе решалась задача прогнозирования риска ИМ по сравнению с НС с помощью бинарной логистической регрессии.

Алгоритм расчета вероятности для данного типа моделей следующий. На первом этапе вычисляется сумма произведений регрессионных коэффициентов и значений факторов риска:

$$z= b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \ldots + b_kX_k, \quad (1)$$

где $b_0$–$b_k$ — регрессионные коэффициенты, а $X_1$–$X_k$ — факторы риска, вошедшие в модель.

Непосредственно риск ИМ для отдельного пациента рассчитывается по формуле:

$$p= e^z / (1+e^z) = 1 / (1+e^{-z}), \quad (2)$$

где $e$ – основание натуральных логарифмов (≈2,72).

Для построения моделей риска ИМ были выбраны признаки, по которым нашлись статистически значимые отличия при сравнениях трех групп. Вначале рассмотрим описательные статистики и сравнения клинико-биохимических показателей у пациентов с НС и ИМ (Таблица 5.1). Часть признаков, которые высокозначимо отличались у трех групп, в частности баллы по шкале SOFA, расхождение листков перикарда, систолическое давление в ЛА в парных сравнениях НС и объединенной группы инфаркта оказались статистически незначимыми.

Связано это с тем, что отличия были только в группе ИМспST, а при объединении групп 2 и 3 в одну эти различия нивелировались.

Таблица 5.1 – Характеристика потенциальных предикторов ИМ у больных COVID-19 с ОКС (Me (Q1; Q3))

| Показатели | Подгруппа 1 (НС n=35) | Подгруппа 2+3 (ИМ, n=69) | p |
|---|---|---|---|
| Возраст, годах | 63,00 (54,00; 65,00) | 64,00 (54,50; 76,50) | 0,121 |
| КТ лёгких % поражения | 40,00 (35,00; 45,00) | 45,00 (40,00; 60,00) | <0,001 |
| Шкала SAPS II, балл | 16,00 (15,00; 18,00) | 24,00 (21,00; 25,50) | <0,001 |
| Шкала SOFA, балл | 16,00 (14,00; 17,00) | 16,00 (14,00; 18,00) | 0,462 |
| Расхождение листков перикарда, мм | 5,00 (2,00; 7,00) | 5,00 (3,00; 7,00) | 0,912 |
| Систол. давление в ЛА (мм рт. ст.) | 49,90 (35,00; 54,60) | 51,60 (46,00; 58,50) | 0,118 |
| Время ускорения потока на ЛА, мс | 61,00 (45,00; 80,00) | 47,00 (36,00; 69,00) | 0,004 |
| Палочкоядерные, % | 2,00 (1,00; 4,00) | 8,00 (6,00; 10,00) | <0,001 |
| Сегментоядерные, % | 55,00 (49,00; 70,00) | 72,00 (64,55; 78,50) | <0,001 |
| Лимфоциты, % | 30,00 (19,00; 36,00) | 11,40 (7,80; 20,00) | <0,001 |
| Тромбоциты, 10^9/л | 322,00 (224,00; 416,00) | 175,00 (126,00; 234,00) | <0,001 |
| Общий белок, г/л | 63,80 (59,40; 69,90) | 54,10 (48,95; 61,35) | <0,001 |
| СРБ, мг/л | 76,00 (35,20; 129,70) | 157,80 (110,95; 252,00) | <0,001 |
| КФК, Ед/л | 1179,00 (765,00; 1504,00) | 2088,00 (1974,50; 2394,50) | <0,001 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| IL-1b, пг/мл | 8,51 (8,25; 8,92) | 9,17 (8,58; 9,74) | <0,001 |
| IL-2, пг/мл | 0,05 (0,04; 0,08) | 0,08 (0,05; 0,11) | 0,019 |
| IL-4, пг/мл | 10,91 (10,63; 11,23) | 10,31 (9,79; 10,77) | <0,001 |
| IL-10, пг/мл | 86,60 (84,22; 89,68) | 84,44 (81,72; 87,16) | 0,003 |
| IFN-γ, пг/мл | 9,75 (9,36; 11,41) | 8,88 (8,32; 9,56) | <0,001 |
| TNF-α, пг/мл | 22,21 (21,46; 23,92) | 23,69 (21,56; 25,53) | 0,026 |
| IL-6, пг/мл | 14,90 (13,90; 15,50) | 15,84 (15,05; 16,53) | <0,001 |

Для пациентов с ИМ характерны более высокие баллы по шкале SAPS II, больший объем поражения лёгких, меньшее время ускорения потока на ЛА, сдвиг лейкоцитарной формулы в сторону палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, тромбоциты у данных больных не повышались. В биохимическом анализе крови у больных с ИМ отмечены более низкие концентрации общего белка, повышенные уровни СРБ и активности КФК. В цитокиновом профиле у них установлены более высокие концентрации IL-1b, IL-2, IL-6 и TNF-α и низкие - IL-4, IL-10 и IFN-γ.

На следующем этапе были построены одномерные модели оценки риска ИМ по сравнению с НС у больных COVID-19 с ОКС (Таблица 5.2). Каждый фактор риска при этом рассматривался сам по себе, без учета влияния остальных признаков. Из полученных моделей следует, что усугубляет риск ИМ по сравнению с НС больший объем поражения легких по данным КТ, более высокие баллы по шкале SAPS II, сдвиг лейкоформулы влево, высокий уровень СРБ, активности КФК, повышенные концентрации цитокинов: IL-1b, IL-2, TNF-α и IL-6. И наоборот снижают риск ИМ большее время ускорения потока на ЛА, более высокие концентрации общего белка, IL-4, IL-10, IFN-γ.

Затем были построены несколько вариантов многомерных

логистических моделей методом пошагового включения или исключения предикторов по алгоритму Вальда. Различались модели набором потенциальных предикторов на входе.

Модель - 1 рассматривала в качестве потенциальных прогностических факторов только цитокиновый профиль (таблица 5.3). Согласно данной модели, повышают риск ИМ TNF-α с ОШ=1,38 [95% ДИ: 1,01–1,89] (p=0,044) и IL-6 с ОШ=1,58 [95% ДИ: 1,02–2,46] (p=0,041), а снижают IL-4 с ОШ=0,43 [95% ДИ: 0,19–0,95] (p=0,037) и IFN-γ с ОШ=0,36 [95% ДИ: 0,21–0,62] (p<0,001). Чувствительность при пороговой вероятности 0,6 составляет 81,2%, а специфичность 74,3%.

Таблица 5.2 – Оценка риска ИМ у больных COVID-19 с ОКС методом одномерной логистической регрессии

| Признак | ОШ [95% ДИ] | p |
|---|---|---|
| Возраст, годах | 1,02 [0,99–1,05] | 0,260 |
| КТ лёгких % поражения | 1,07 [1,02–1,11] | 0,002 |
| Шкала SAPS II, балл | 3,62 [2,01–6,49] | <0,001 |
| Шкала SOFA. балл | 1,06 [0,88–1,28] | 0,559 |
| Расхождение листков перикарда, мм | 0,99 [0,84–1,17] | 0,929 |
| Систолическое давление в ЛА, мм рт. ст. | 1,03 [0,99–1,06] | 0,155 |
| Время ускорения потока на ЛА, мс | 0,97 [0,96–0,99] | 0,005 |
| Палочкоядерные, % | 1,80 [1,45–2,24] | <0,001 |
| Сегментоядерные, % | 1,11 [1,06–1,17] | <0,001 |
| Лимфоциты, % | 0,88 [0,83–0,93] | <0,001 |
| Тромбоциты, 10^9/л | 0,99 [0,98–0,99] | <0,001 |
| Общий белок, г/л | 0,88 [0,82–0,93] | <0,001 |
| СРБ, мг/л | 1,02 [1,01–1,03] | <0,001 |
| КФК, Ед/л | 1,00 [1,00–1,01] | <0,001 |

| | | |
|---|---|---|
| IL-1b, пг/мл | 3,71 [1,79–7,67] | <0,001 |
| IL-2, пг/мл | 5,31 [1,42–19,89] | 0,013 |
| IL-4, пг/мл | 0,33 [0,16–0,67] | 0,002 |
| IL-10, пг/мл | 0,83 [0,73–0,94] | 0,002 |
| IFN-γ, пг/мл | 0,36 [0,22–0,57] | <0,001 |
| TNF-α, пг/мл | 1,33 [1,06–1,68] | 0,014 |
| IL-6, пг/мл | 1,95 [1,33–2,85] | 0,001 |

Уравнения для расчета риска ИМ согласно модели 1:

z_ИМ 1 = 4,97 - 0,85*(IL-4) - 1,01*(IFN-γ) + 0,32*(TNF-α) + 0,46*(IL-6)

p_ИМ 1 = 1 / (1 + e^(-z_ИМ 1)),

где p_ИМ 1 — вероятность развития инфаркта миокарда (ИМ);

e — основание натурального логарифма (≈ 2,71828).

Значения предикторов подставляются в пг/мл.

Если рассчитанная вероятность p_ИМ 1 больше или равна 0,6, то риск ИМ повышен. Необходимо активное наблюдение за пациентом и при необходимости дополнительные исследования.

Таблица 5.3 – Оценка риска ИМ у больных COVID-19 с ОКС методом многомерной логистической регрессии по цитокиновому профилю.

| Предикторы в модели | Коэффициент регрессии b | SE b | Статистика Вальда | ОШ [95% ДИ] | p |
|---|---|---|---|---|---|
| IL-4, пг/мл | -0,85 | 0,41 | 4,34 | 0,43 [0,19–0,95] | 0,037 |
| IFN-γ, пг/мл | -1,01 | 0,27 | 13,56 | 0,36 [0,21–0,62] | <0,001 |
| TNF-α, пг/мл | 0,32 | 0,16 | 4,06 | 1,38 [1,01–1,89] | 0,044 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| IL-6, пг/мл | 0,46 | 0,22 | 4,16 | 1,58 [1,02–2,46] | 0,041 |
| Константа | 4,97 | 7,33 | 0,46 | – | 0,498 |

Примечание: SE b — стандартная ошибка коэффициента регрессии

Модель - 2 включала не только цитокины, но также и данные КТ легких (таблица 5.4). Фактически процент поражения легких «занял место» IL-6 в регрессионной модели. Остальные предикторы остались теми же с близкими значениями коэффициентов и отношениями шансов. Это логично, поскольку данные КТ отражают системное воспаление и тяжесть поражения лёгких, что частично перекрывает прогностическую роль IL-6. Чувствительность модели 2 при пороговой вероятности 0,6 составляет 81,2%, а специфичность 77,1%

Таблица 5.4 – Оценка риска ИМ у больных COVID-19 с ОКС методом многомерной логистической регрессии по цитокиновому профилю и КТ легких

| Предикторы в модели | Коэффициент регрессии b | SE b | Статистика Вальда | ОШ [95% ДИ] | p |
|---|---|---|---|---|---|
| IL-4, пг/мл | -0,85 | 0,40 | 4,39 | 0,43 [0,19–0,95] | 0,036 |
| IFN-γ, пг/мл | -1,17 | 0,29 | 16,20 | 0,31 [0,18–0,55] | <0,001 |
| TNF-α, пг/мл | 0,35 | 0,16 | 4,44 | 1,41 [1,02–1,95] | 0,035 |
| КТ лёгких, % | 0,06 | 0,02 | 7,95 | 1,06 [1,02–1,11] | 0,005 |
| Константа | 10,15 | 6,24 | 2,65 | – | 0,104 |

Уравнения для расчета риска ИМ согласно модели 2:

$$z_ИМ\ 2 = 10{,}15 - 0{,}85*(IL\text{-}4) - 1{,}17*(IFN\text{-}\gamma) + 0{,}35*(TNF\text{-}\alpha) + \\ + 0{,}06*(КТ\ лёгких)$$

$$p_ИМ\ 2 = 1 / (1 + e^{(-z_ИМ2)})$$

где: p_ИМ 2 — вероятность развития инфаркта миокарда (ИМ);

e — основание натурального логарифма (≈ 2,71828).

Значения предикторов подставляются в пг/мл для IL-4, IFN-γ, TNF-α, а КТ лёгких – в процентах поражения. Если рассчитанная вероятность p_ИМ 2 больше или равна 0,6, то риск ИМ повышен.

Модель - 3 включала помимо цитокинов и КТ ещё и баллы по шкале SAPS II (таблица 5.5). Данная шкала оказалась самым мощным предиктором с ОШ=5,52 [95% ДИ: 1,86–16,42] (p=0,002). Вторым по силе влияния предиктором стал объем поражения легких по результатам КТ с ОШ=1,17 [95% ДИ: 1,00–1,36] (p=0,045), а присутствовавшие в двух первых моделях TNF-α и IFN-γ хотя и сохранили свои роли фактора риска и протективного фактора, оказались статистически незначимыми (p=0,083 и p=0,056). Тем не менее такие уровни значимости, большие 0,05, но меньшие 0,10 в поисковых матмоделях, по мнению некоторых авторов, имеют право на существование. Объясняется снижение их прогностических возможностей взаимосвязью с двумя более сильными предикторами, которых оказывается достаточно для объяснения прогнозируемого варианта ОКС. Так, Hackshaw и соавт. называют p-значения между 0,05 и 0,10 "пограничными" (borderline) и показывают, что такое часто случается в исследованиях из-за недостаточного размера выборки или меньшего, чем ожидалось, эффекта. Ключевой вывод: отказ от переменной только потому, что её p=0,06, может привести к упущению клинически важного открытия [111].

- Таблица 5.5 – Оценка риска ИМ у больных COVID-19 с ОКС методом многомерной логистической регрессии по цитокиновому профилю, КТ легких и шкале SAPS II

| Предикторы в модели | Коэффициент регрессии b | SE b | Статистика Вальда | ОШ [95% ДИ] | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Шкала SAPS II | 1,71 | 0,56 | 9,45 | 5,52 [1,86–16,42] | 0,002 |
| КТ лёгких, % | 0,16 | 0,08 | 4,00 | 1,17 [1,00–1,36] | 0,045 |
| IFN-γ, пг/мл | -1,10 | 0,58 | 3,66 | 0,33 [0,11–1,03] | 0,056 |
| TNF-α, пг/мл | 0,77 | 0,44 | 3,01 | 2,16 [0,91–5,14] | 0,083 |
| Константа | -45,99 | 19,12 | 5,79 | – | 0,016 |

Уравнения для расчета риска ИМ согласно модели 3:

z_ИМ 3 = -45,99 + 1,71*(SAPS II) + 0,16*(КТ легких) - 1,10*(IFN-γ) +
+ 0,77*(TNF-α)

p_ИМ 3 = 1 / (1 + e^(-z_ИМ 3))

где: p_ИМ 3 — вероятность развития инфаркта миокарда (ИМ);

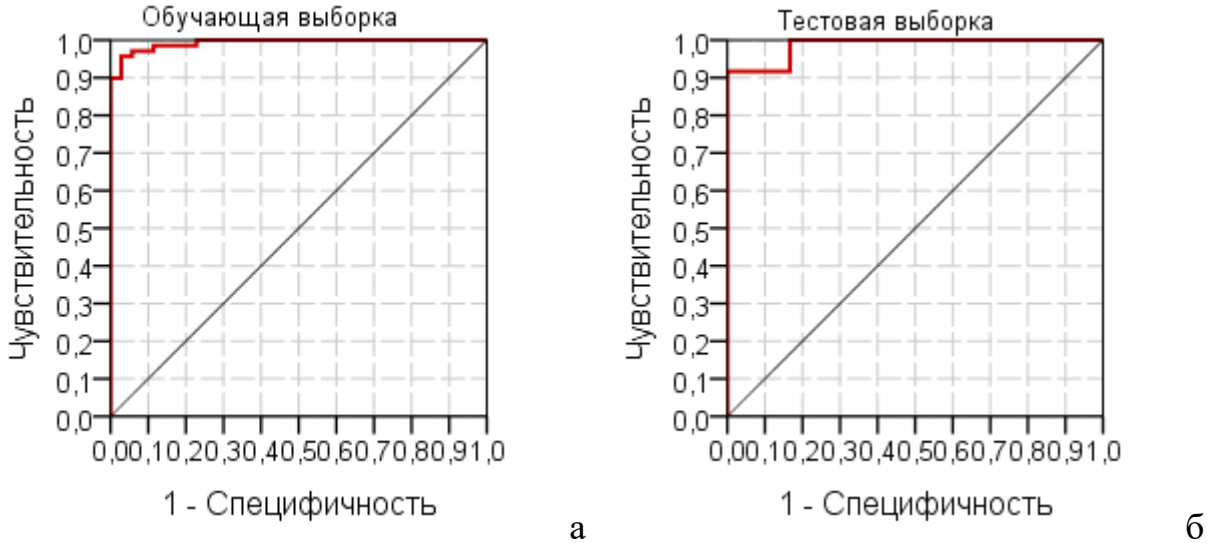
e — основание натурального логарифма (≈ 2,71828).

Значения предикторов подставляются следующих единицах измерения: шкала SAPS II — в баллах; КТ лёгких — в процентах поражения; IFN-γ и TNF-α — в пг/мл.

При достижении рассчитанной вероятности значения 0,6 риск ИМ следует считать высоким. Модель - 3 оказалась с наиболее высокой точностью прогноза по сравнению с двумя ранее построенными. Чувствительность составила 98,6%, а специфичность 85,7%.

Затем для оценки диагностической эффективности и устойчивости разработанной прогностической модели 3 были построены ROC-кривые

отдельно для обучающей и валидационной (тестовой) когорт пациентов (рис. 5.1).




а б

Рисунок 5.1 - Графическое отображение прогностической точности многомерных логистических регрессионных моделей для оценки вероятности развития инфаркта миокарда у больных COVID-19 с ОКС: (а) — результаты на обучающей выборке; (б) — результаты на независимой тестовой выборке.

Анализ показал, что модель обладает высокой дискриминативной способностью: площадь под кривой (AUC) для тестовой выборки достигла 0,98±0,02, при этом индекс Юдена составил 0,79, что свидетельствует о хорошем балансе между чувствительностью и специфичностью модели.

Количественные показатели качества классификации в обучающей и тестовой выборках обобщены в таблице 5.6.

Таблица 5.6 – Характеристики прогностической модели риска ИМ у больных COVID-19 с ОКС (по данным ROC-анализа)

| Тестируемая модель | AUC | SE AUC | p | 95% ДИ |
|---|---|---|---|---|
| Модель ИМ: обучающая | 0,99 | 0,01 | <0,001 | 0,98–1,00 |

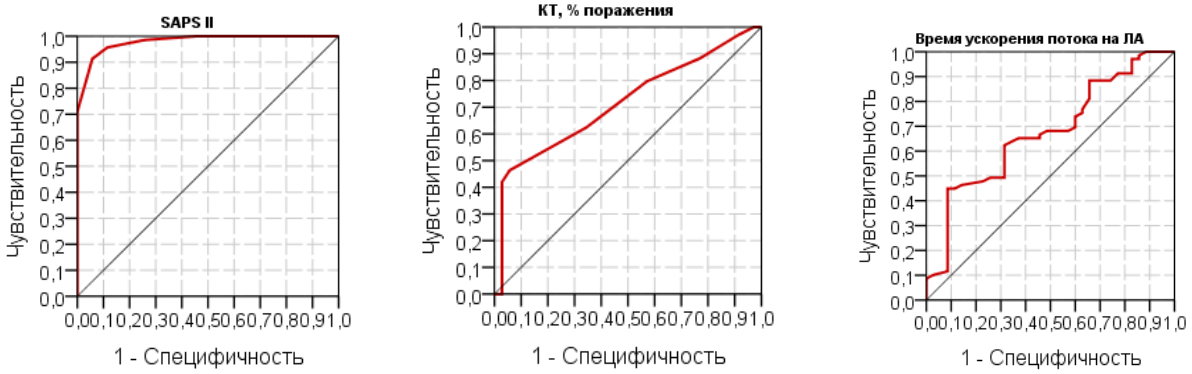
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| выборка | | | | |
| Проверка модели ИМ на тестовой выборке | 0,98 | 0,02 | <0,001 | 0,95–1,00 |

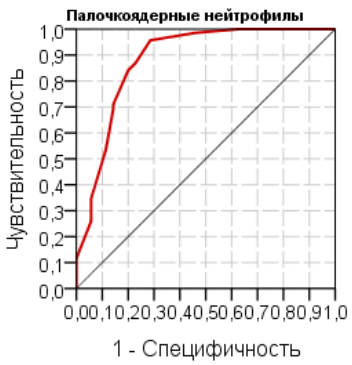
Примечание: AUC (area under curve) — площадь под ROC-кривой, отражающая общую точность модели; SE AUC — стандартная ошибка оценки AUC; p — уровень статистической значимости, подтверждающий превосходство модели над случайным угадыванием; 95% ДИ — границы доверительного интервала для AUC.

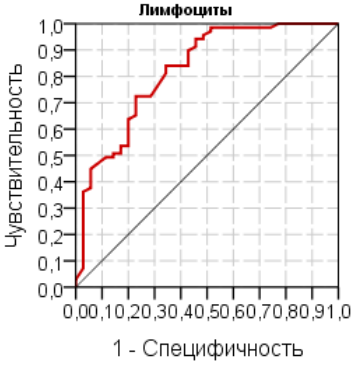
Прогностические возможности выявленных факторов риска по отдельности, а также созданные на их основе многомерные модели логистической регрессии оценивали с помощью ROC-анализа. ROC-кривые для каждого фактора риска представлены на рисунке 5.2.

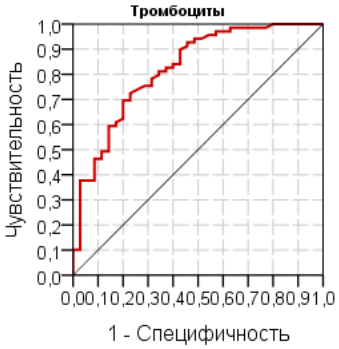
Площади под графиками ROC-кривых для каждого фактора риска представлены в таблице 5.7.

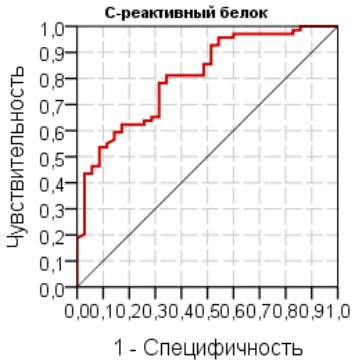
Каждая модель применима в клинической практике с учетом возможностей определения указанных в ней показателей. Оптимальной вариант с наиболее высокой чувствительностью и специфичностью обеспечивается моделью 3, куда в качестве предикторов входят шкала SAPS II, КТ лёгких, IFN-γ и TNF-α.

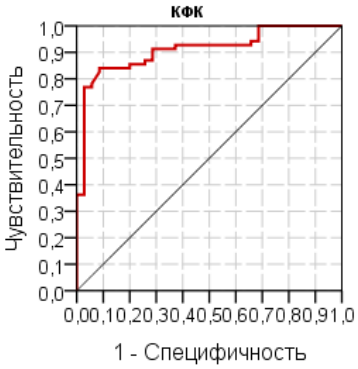


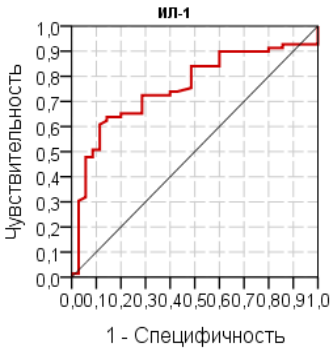

Палочкоядерные нейтрофилы
Чувствительность
1 - Специфичность

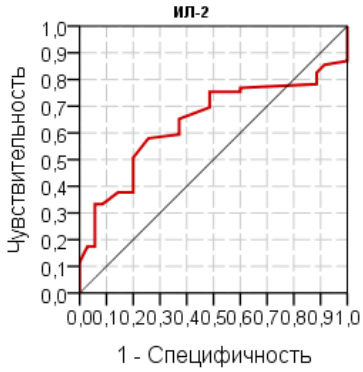

Лимфоциты
Чувствительность
1 - Специфичность

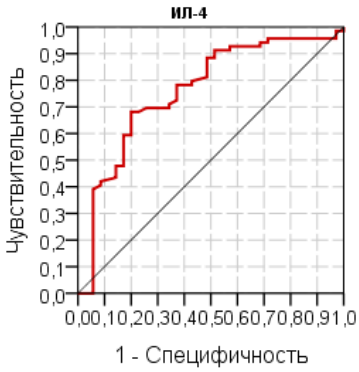

Тромбоциты
Чувствительность
1 - Специфичность

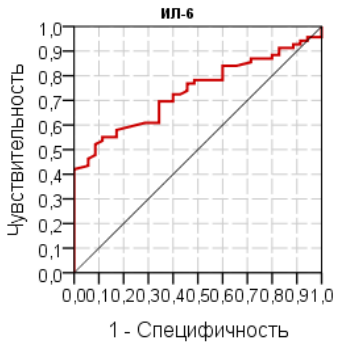

С-реактивный белок
Чувствительность
1 - Специфичность

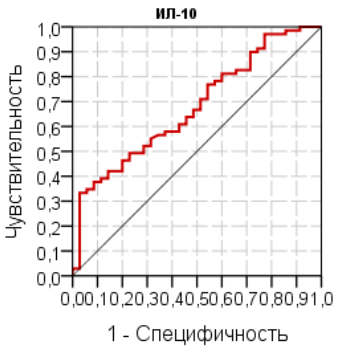

КФК
Чувствительность
1 - Специфичность

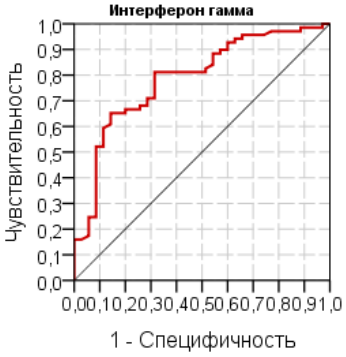

ИЛ-1
Чувствительность
1 - Специфичность

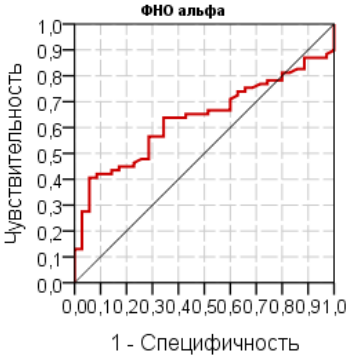

ИЛ-2
Чувствительность
1 - Специфичность


ИЛ-4
Чувствительность
1 - Специфичность


ИЛ-6
Чувствительность
1 - Специфичность


ИЛ-10
Чувствительность
1 - Специфичность


Интерферон гамма
Чувствительность
1 - Специфичность


ФНО альфа
Чувствительность
1 - Специфичность

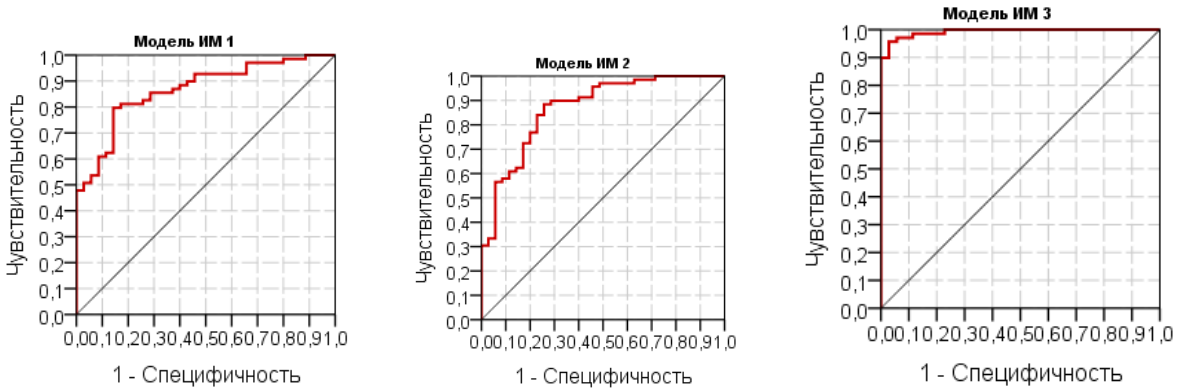



Рисунок 5.2 – Прогностические характеристики отдельных факторов риска ИМ у больных COVID-19 с ОКС и многомерных моделей на основе логистической регрессии.

Затем мы перешли к следующему этапу, когда оценивались риски не только ИМ по сравнению с НС, но и его вида: без подъема сегмента ST либо с подъемом сегмента ST. Для этого было решено воспользоваться классическим способом решения задачи классификации с учителем — методом линейного дискриминантного анализа. Проведенные ранее сравнения групп выявили высокозначимые отличия по шкалам SOFA и SAPS II, результатам КТ легких, лабораторным показателям общего, биохимического и иммунологического анализов крови.

Многие из изученных показателей отражают различные аспекты патофизиологических и патобиохимических изменений в организме и, следовательно, они могут быть тесно связанными друг с другом.

Таблица 5.7 – Прогностические возможности отдельных факторов риска и многомерных логит-моделей оценки риска ИМ: площади под ROC-кривыми

| Тестируемый показатель | AUC | SE AUC | p | 95% ДИ |
|---|---|---|---|---|
| КТ лёгких % поражения | 0,72 | 0,05 | <0,001 | 0,62–0,82 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Шкала SAPS II, балл | 0,98 | 0,01 | <0,001 | 0,96–1,00 |
| Время ускорения потока на ЛА, мс | 0,67 | 0,05 | 0,004 | 0,57–0,78 |
| Палочкоядерные, % | 0,88 | 0,04 | <0,001 | 0,80–0,96 |
| Сегментоядерные, % | 0,79 | 0,05 | <0,001 | 0,69–0,89 |
| Лимфоциты, % | 0,82 | 0,05 | <0,001 | 0,73–0,91 |
| Тромбоциты, $10^9$/л | 0,82 | 0,04 | <0,001 | 0,74–0,91 |
| Общий белок, г/л | 0,80 | 0,04 | <0,001 | 0,72–0,88 |
| СРБ, мг/л | 0,81 | 0,04 | <0,001 | 0,72–0,89 |
| КФК, Е/л | 0,91 | 0,03 | <0,001 | 0,85–0,97 |
| IL-1b, пг/мл | 0,75 | 0,05 | <0,001 | 0,66–0,85 |
| IL-2, пг/мл | 0,64 | 0,05 | 0,019 | 0,53–0,75 |
| IL-4, пг/мл | 0,76 | 0,05 | <0,001 | 0,66–0,86 |
| IL-10, пг/мл | 0,68 | 0,05 | 0,003 | 0,57–0,78 |
| IFN-γ, пг/мл | 0,79 | 0,05 | <0,001 | 0,69–0,88 |
| TNF-α, пг/мл | 0,63 | 0,05 | 0,026 | 0,53–0,74 |
| IL-6, пг/мл | 0,74 | 0,05 | <0,001 | 0,64–0,83 |
| Модель ИМ 1 | 0,87 | 0,04 | <0,001 | 0,80–0,94 |
| Модель ИМ 2 | 0,87 | 0,04 | <0,001 | 0,80–0,94 |
| Модель ИМ 3 | 0,99 | 0,01 | <0,001 | 0,98–1,00 |

Примечание: Примечание: AUC — area under curve — площадь под ROC-кривой, SE AUC — standard error of AUC — стандартная ошибка AUC, p — статистическая значимость отличия от бесполезного классификатора

Для оценки этих связей мы применили корреляционный анализ Спирмена (данные представлены в таблице 3.11, глава 3). Из 12 потенциальных предикторов возможны 66 пар парных комбинаций, из которых 40 оказались статистически значимыми. Из этого следует, что нет необходимости применять специальные меры для устранения мультиколлинеарности признаков в дискриминантном анализе. При построении дискриминантной модели мы использовали два подхода: 1) анализ признаков в пространстве новых переменных — канонических осей 1 и 2; 2) линейный дискриминантный анализ Фишера. Первый подход позволяет наглядно увидеть расположение точек-больных в сниженном пространстве новых переменных и содержательно оценить вклад различных предикторов в прогнозирование варианта развития ОКС. Второй подход более удобен в вычислительном плане для расчета вероятности прогноза.

В полученную пошаговым отбором модель дискриминации вошло пять признаков: шкалы SOFA и SAPS II, активность КФК и концентрации IL-1b и IL-6. Модель значима в целом: статистика лямбда Уилкса $\lambda=0,692$, $p<0,001$. Структурные коэффициенты, отражающие корреляции между признаками, по которым ведется классификация и новыми каноническими осями, представлены в таблице 5.8.

Таблица 5.8 – Структурные и стандартизованные канонические коэффициенты в модели дискриминантного анализа прогнозирования развития ОКС у больных COVID-19

| Показатели в дискриминантной модели | Структурные коэффициенты | | Стандартизованные канонические дискриминационные коэффициенты | |
|---|---|---|---|---|
| | Ось 1 | Ось 2 | Ось 1 | Ось 2 |
| Шкала SAPS II, балл | 0,813 | 0,008 | 0,836 | 0,028 |
| IL-1b, пг/мл | 0,218 | 0,077 | 0,372 | 0,141 |
| Шкала SOFA, балл | 0,126 | 0,666 | 0,032 | 0,740 |
| КФК, Ед/л | 0,385 | -0,557 | 0,376 | -0,616 |
| IL-6, пг/мл | 0,289 | 0,489 | 0,311 | 0,314 |

Здесь же приведены стандартизованные канонические дискриминационные коэффициенты, содержательно близкие к стандартизованным регрессионным коэффициентам. Распределение наблюдений в пространстве новых признаков (канонических осей) приведено на рисунке 5.3. Первая ось объясняет 91,5% дисперсии, вторая – 8,5% дисперсии.

Из рисунка 5.3 и таблицы 5.8 следует, что основной вклад в прогнозирование и, в частности, в разделение больных НС и ИМ внесли шкала SAPS II и IL-1b, в меньшей степени КФК и IL-6. В разделение больных ИМ на варианты с подъемом и без подъема ST-сегмента сыграли роль шкала SOFA и IL-6. Интересна роль КФК в дискриминации, который оказался с отрицательным знаком и также участвует в разделении больных по вариантам ИМ. Дело в том, что активность данного фермента коррелирована со шкалой

SAPS II (r=0,58), IL-1b (r=0,24), входящих с данную модель, и в некоторой степени нивелирует их влияние на прогноз.

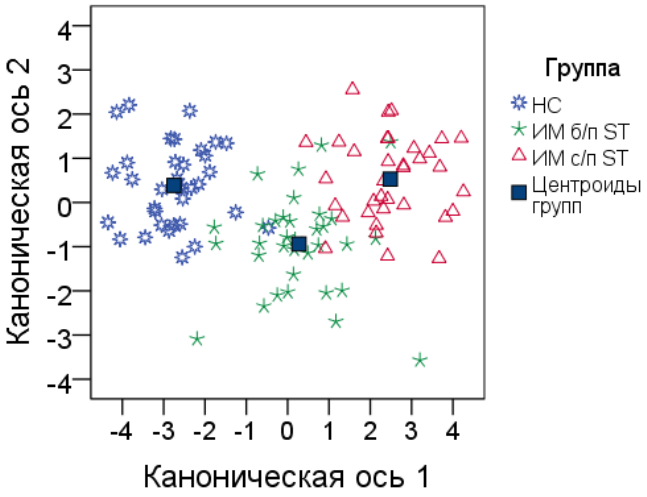



Рисунок 5.3 – Скаттерограмма наблюдений при различных вариантах развития ОКС у больных COVID-19 в пространстве новых переменных — канонических осей

Более удобны для практического применения линейные дискриминантные функции Фишера. Их коэффициенты приведены в таблице 5.9. С их помощью удобно рассчитать принадлежность каждого i наблюдения к тому или иному k-тому классу (НС, ИМбпST или ИМспST). Это делается следующим образом:

-- вычисляется значение дискриминантной функции $D_k$ для каждого класса как линейную комбинацию коэффициентов и значений признака:

$$D_{ik} = \sum_{i=0}^{n} b_{ik} X_i \quad . \qquad (3)$$

где $X_i$ — значение признака, по которому ведут классификацию, n — число признаков, по которым ведут классификацию, с нашем случае 5.

-- сравниваются полученные значения друг с другом. Наблюдение X приписывают к тому классу, для которого $D_k$ максимально. Удобно также оценить вероятность принадлежности к классу по формуле:

$$P_k = e^{D_k} / \sum_{k=1}^{3} e^{D_k} . \quad (4)$$

(вверху суммы стоит число 3, потому что мы прогнозируем 3 варианта развития событий).

Таблица 5.9 – Коэффициенты линейных дискриминантных функций Фишера

| Дискриминирующие признаки | НС | ИМбпST | ИМспST |
|---|---|---|---|
| Шкала SAPS II, балл | 4,70 | 5,91 | 6,83 |
| Шкала SOFA, балл | 4,31 | 3,85 | 4,45 |
| IL-1b, пг/мл | 25,22 | 26,70 | 28,31 |
| IL-6, пг/мл | 12,67 | 13,18 | 14,31 |
| КФК, Ед/л | 0,0058 | 0,0096 | 0,0094 |
| Константа | -279,14 | -321,71 | -385,06 |

Точность прогноза в виде таблицы сопряженности прогнозированных и наблюдаемых исходов представлена в таблице 5.10.

Таблица 5.10 – Качество прогноза дискриминантной модели

| Исходы | Прогнозируемые варианты развития ОКС | | | Итого |
|---|---|---|---|---|
| Наблюдаемые варианты развития ОКС | НС | ИМбпST | ИМспST | |
| НС | 34 | 1 | 0 | 35 |
| ИМбпST | 2 | 29 | 3 | 34 |
| ИМспST | 0 | 3 | 32 | 35 |

Дискриминантная модель хорошо классифицировала больных с НС от больных с ИМ с чувствительностью 97% (95% ДИ: 89,9–99,6%) и специфичностью 97% (95% ДИ: 85,1–99,9%).

Не было ни одного случая ошибочной классификации НС и ИМспST. Однако качество прогнозирования разных видов ИМ оказалось хуже, где наблюдалось по 3 ложноположительных и ложноотрицательных результата. Соответственно точность дифференцировки более тяжелого варианта ИМ с подъемом сегмента ST от варианта без подъема ST была следующей: чувствительность 91% (95% ДИ: 76,9–98,26%) и специфичность 85% (95% ДИ: 68,9–95,0%).

## 5.2 Модели прогнозирования риска летального исхода

Для выявления предикторов неблагоприятного исхода проведен сравнительный анализ показателей у 89 выживших пациентов (подгруппа А) и у 15 умерших от COVID-19 с ОКС (подгруппа Б). Данные детального сравнительного исследования по основным клиническим, лабораторным и инструментальным показателям представлены в главе 3.

Для оценки риска смерти применяли бинарную логистическую регрессию. Строились различные варианты матмоделей на основе различных наборов потенциальных факторов риска: с учетом широко применяемых в клинической практике рутинных исследований и с данными дополнительных исследований (ЭхоКГ, КТ, концентрациям цитокинов сыворотки крови, показателями гемостаза).

В первом варианте модели риска летального исхода предикторы на входе включали общеклинические признаки, исследование цитокинового профиля, оценку поражения лёгких по данным КТ и результаты ЭхоКГ (таблица 5.11).

Таблица 5.11 – Параметры логистической регрессии 1 для прогнозирования риска летального исхода у больных COVID-19 с ОКС

| Переменная в модели | b | SE b | Wald | ОШ [95% ДИ] | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Возраст, годах | 0,07 | 0,03 | 5,23 | 1,08 [1,01–1,15] | 0,022 |
| Объем поражения лёгких по данным КТ, % | 0,08 | 0,03 | 5,85 | 1,09 [1,02–1,16] | 0,016 |
| TNF-α, пг/мл | 0,73 | 0,26 | 8,04 | 2,08 [1,25–3,45] | 0,005 |
| Время ускорения потока на ЛА, мс | -0,09 | 0,03 | 7,50 | 0,91 [0,85–0,97] | 0,006 |
| Константа | -24,17 | 7,81 | 9,58 | – | 0,002 |

Примечание: здесь и далее b — коэффициент регрессии, SE b — стандартная ошибка коэффициента регрессии, Wald – статистика Вальда

Модель статистически значима в целом ($\chi^2$=43,3, p<0,001). R-квадрат Нагелькерке равен 0,61. Пороговая вероятность составляет 0,22 при значении индекса Юдена 0,81. В этой точке модель имеет следующие аналитические характеристики: чувствительность 93,3%, специфичность 87,6%, прогностическая ценность положительного результата 56,0%, прогностическая ценность отрицательного результата 98,7%, общая точность прогноза 88,5%.

Согласно данной модели основными факторами риска являются возраст больного: ОШ=1,08 [95% ДИ: 1,01–1,15], объем поражения лёгких по данным КТ: ОШ=1,09 [95% ДИ: 1,02–1,16], концентрация TNF-α: ОШ=2,08 [95% ДИ: 1,25–3,45]. Следует отметить, что для возраста и данных КТ лёгких увеличение на единицу, которое отражает отношение шансов, очень мало, поэтому мы дополнительно рассчитали ОШ при увеличении их на 10. Так, с увеличением возраста на каждые 10 лет шансы неблагоприятного исхода

возрастают в 2,11 [95% ДИ: 1,11–4,01] раза. А с увеличением поражения легких на каждые 10% риски возрастают в 2,29 [95% ДИ: 1,17–4,50] раза.

Проективным фактором оказалось время ускорения потока на ЛА. Его регрессионный коэффициент отрицательный, и следовательно ОШ меньше единицы. Для него ОШ равно 0,91 [95% ДИ: 0,85–0,97]. То есть чем выше время ускорения, тем риск смерти меньше. И наоборот, с уменьшением времени ускорения потока на ЛА на каждую миллисекунду риск смерти возрастает в 1,10 (95% ДИ: 1,03–1,18) раза.

Формула для расчета вероятности летального исхода по модели 1:

$$z_\text{Смерть 1} = -24{,}17 + 0{,}07*(\text{Возраст}) + 0{,}08*(\text{КТ легких}) + 0{,}73*(\text{TNF-}\alpha) - 0{,}09*(\text{Время ускорения на ЛА})$$

$$p_\text{Смерть 1} = 1 / (1 + e^{(-z_\text{Смерть 1})})$$

где:

p_Смерть 1 — вероятность летального исхода;

e — основание натурального логарифма (≈ 2,71828).

Значения предикторов подставляются в следующих единицах измерения: возраст – в годах; КТ лёгких – в процентах поражения; TNF-α – в пг/мл; время ускорения потока на ЛА – в миллисекундах (мс).

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

Вторая, построенная нами модель риска летального исхода, включала немного иной набор исходных предикторов (таблица 5.12). Данные ЭхоКГ не учитывались, однако в число потенциальных предикторов были включены реанимационные шкалы. Как и предыдущая модель, данное уравнение статистически значимо ($\chi^2$=34,1, p<0,001). Коэффициент детерминации — R-квадрат Нагелькерке — немного ниже, чем в первой модели и равен 0,50.

Оптимальное значение пороговой вероятности по критерию Юдена составляет 0,22 при значении индекса Юдена 0,64. Характеристики модели в этой точке: чувствительность 80,0%, специфичность 84,3%, прогностическая

ценность положительного результата 46,2%, прогностическая ценность отрицательного результата 96,2%, общая точность прогноза 83,7%.

Таблица 5.12 – Параметры логистической регрессии 2 для прогнозирования риска летального исхода у больных COVID-19 с ОКС

| Переменные в модели | b | SE b | Wald | ОШ [95% ДИ] | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Возраст, годах | 0,08 | 0,03 | 6,86 | 1,08 [1,02–1,15] | 0,009 |
| Баллы по шкале SAPS II | 0,34 | 0,13 | 6,64 | 1,41 [1,09–1,83] | 0,010 |
| Объем поражения лёгких по данным КТ, % | 0,05 | 0,02 | 4,90 | 1,06 [1,01–1,11] | 0,027 |
| IL-1b, пг/мл | 1,23 | 0,58 | 4,55 | 3,43 [1,11–10,65] | 0,033 |
| Константа | -29,13 | 8,24 | 12,50 | – | <0,001 |

Содержательно 2-я модель оказалась близкой к 1-й. В нее также вошли возраст и объем поражения легких по КТ с ОШ =1,08 [95% ДИ: 1,02–1,15], (p=0,009) и 1,06 [95% ДИ: 1,01–1,11], (p=0,027), соответственно. Из маркеров воспаления в уравнение вошел уровень IL-1b с ОШ=3,43 [95% ДИ: 1,11–10,65] (p=0,033). Статистически значимым независимым фактором риска летального исхода также оказалась упрощенная шкала острых физиологических состояний SAPS II с ОШ=1,41 [95% ДИ: 1,09–1,83] (p=0,010).

Формула для расчета вероятности летального исхода по модели 2:

z_Смерть 2 = -29,13 + 0,08*(Возраст) + 0,34*(SAPS II) + 0,05*(КТ легких) + + 1,23*(IL-1b)

p_Смерть 2 = 1 / (1 + e^(-z_Смерть 2))

где: p_Смерть 2 — вероятность летального исхода;

e — основание натурального логарифма (≈ 2,71828).

Значения предикторов подставляются в следующих единицах измерения: возраст – в годах; шкала SAPS II – в баллах; КТ лёгких – в процентах поражения; IL-1b – в пг/мл.

Если рассчитанная вероятность окажется 0,22 и выше, то риск летального исхода повышен.

Рассмотрим еще один вариант модели риска смерти, где на входе помимо общеизвестных факторов риска: возраста и КТ легких были различные показатели свертывающей системы (как рутинной коагулограммы, так и РОТЕМ) и цитокины сыворотки крови (таблица 5.13). Модель 3 статистически значима ($\chi^2$=34,1, p<0,001). Коэффициент детерминации — R-квадрат Нагелькерке меньше, чем в предыдущих моделях и равен 0,47.

Таблица 5.13 – Параметры логистической регрессии 3 для прогнозирования риска летального исхода у больных COVID-19 с ОКС

| Предикторы в модели | b | SE b | Статистика Вальда | ОШ [95% ДИ] | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Возраст, годах | 0,080 | 0,029 | 7,55 | 1,08 [1,02–1,15] | 0,006 |
| ПТИ, % | -0,039 | 0,017 | 5,15 | 0,96 [0,93–0,99] | 0,023 |
| КТ лёгких, % | 0,059 | 0,023 | 6,50 | 1,06 [1,01–1,11] | 0,011 |
| IL-6, пг/мл | 0,902 | 0,400 | 5,07 | 2,46 [1,12–5,40] | 0,024 |
| Константа | -21,205 | 7,008 | 9,16 | – | 0,002 |

Оптимальное значение пороговой вероятности составляет 0,22 при значении индекса Юдена 0,61. Характеристики модели: чувствительность 73,3%, специфичность 87,6%, Прогностическая ценность положительного результата 50,0%, прогностическая ценность отрицательного результата

95,1%, общая точность прогноза 85,6%.

Независимые факторы риска, согласно полученному уравнению это возраст пациента с ОШ = 1,08 [95% ДИ: 1,02–1,15] (p=0,006), КТ с ОШ=1,06 [95% ДИ: 1,01–1,11] (p=0,011), концентрация IL-6 с ОШ=2,46 [95% ДИ: 1,12–5,40] (p=0,024). Из показателей свертывающей системы в модель вошел протромбиновый индекс. Его нормальное значение по сравнению со сниженным оказались протективным фактором с ОШ=0,96 [95% ДИ: 0,93–0,99] (p=0,023).

Формула для расчета вероятности летального исхода по модели 3:

z_Смерть 3 = -21,205 + 0,080*(Возраст) - 0,039*(ПТИ) + 0,059*(КТ легких) + 0,902*(IL-6)

p_Смерть 3 = 1 / (1 + e^(-z_Смерть 3))

где: p_Смерть 3 — вероятность летального исхода;

e — основание натурального логарифма (≈ 2,71828).

Значения предикторов подставляются в следующих единицах измерения: возраст — в годах; ПТИ — в процентах; КТ лёгких — в процентах поражения; IL-6 — в пг/мл.

Если рассчитанная вероятность окажется 0,22 и выше, то риск смерти повышен.

Для оценки стабильности построенных моделей выполняли многократные стратифицированные разбиения исходной выборки на обучающую (70%) и тестовую (30%) подвыборки. Выполнено по 50 итераций случайного разбиения с сохранением пропорции исходов в каждой подвыборке (стратификация по зависимой переменной) для каждого из вариантов моделирования. Выявленные наборы предикторов оказались устойчивыми, а площади под графиком ROC-кривых в тестовых выборках варьировали от 0,65 до 0,97. В обучающих выборках значения площадей под графиками ROC-кривых были ожидаемо выше и составили от 0,75 до 0,99.

Практическая значимость разработанного подхода наиболее полно раскрывается при анализе следующего примера из клинической практики.

Пациент С., 66 лет, поступил в инфекционное отделение Клиник СамГМУ Минздрава России 12.11.2023 (на 8 день болезни) с диагнозом: Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован), тяжелое течение. Осложнение основного заболевания: Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. ДН 2 Из анамнеза: острое начало, с первого дня заболевания повышение температура до 38,5° С, общая слабость, сухой кашель, принимал умифеновир по стандартной схеме, парацетамол по 500 мг 3 раза в день. На 3-й день болезни появилась одышка в покое, стеснение за грудиной. 08.11.2023 — мазок ПЦР положительный. Доставлен бригадой СМП. Объективно: состояние тяжёлое. $SpO_2$ — 82% (маска 10 л/мин). ЧДД — 32 в мин. АД — 110/70 мм рт. ст. ЧСС — 118 уд/мин. При аускультации лёгких — влажные хрипы в нижних отделах с обеих сторон. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЭКГ: отклонение электрической оси сердца влево, частичная блокада правой ножки пучка Гиса, удлинение интервала PQ. Тропонин – 0,4 нг/мл. Результат КТ лёгких: поражение 65% (все доли, субплевральные уплотнения по типу «матового стекла», участки консолидации). Баллы по шкале SAPS II — 27. Лабораторные показатели: лейкоциты — $14,2\times10^9$/л (палочкоядерные — 12%), лимфоциты — 7,4%, тромбоциты — $120\times10^9$/л, СРБ — 210 мг/л, КФК — 2350 Е/л. Цитокины: IFN-γ — 8,2 пг/мл, TNF-α — 24,8 пг/мл, IL-6 — 17,5 пг/мл, ПТИ — 58%. Время ускорения потока в ЛА — 38 мс (по данным ЭхоКГ).

С помощью разработанных программ пациенту был рассчитан риск развития ОКС и летального исхода при поступлении.

В формулу были внесены полученные при обследовании следующие показатели:

Риск развития ИМ = -45,99 + 1,71*(SAPS II) + 0,16*(КТ, %) - 1,10*(IFN-

γ)+ 0,77*(TNF-α). Подстановка: ИМ = −45,99 + 1,71·27 + 0,16·65 − 1,10·8,2 + 0,77·24,8. = −45,99 + 46,17 + 10,4 − 9,02 + 19,096 = 20,656

ИМ = 1 / (1 + e^(−20,656)) e^(−20,656) ≈ 1,07 × $10^{-9}$ (практически ноль)

p ≈ 1 / (1 + 0) = 1,0. Вероятность развития инфаркта миокарда у нашего пациента по данной модели составила ≈ 100%.

Далее был рассчитан риск летального исхода по следующей фромуле = 0,07·возраст + 0,08·КТ – 0,09·ЛА + 0,73·TNFα – 24,17

Подстановка: 0,07·71 = 4,970,08·65 = 5,2–0,09·38 = –3,420,73·24,8 = 18,104 Сумма: 4,97 + 5,2 – 3,42 + 18,104 – 24,17 = 0,684

Летальный исход - e^0,684 ≈ 1,98p = 1 / (1 + 1,98) = 1 / 2,98 ≈ 0,335 (33,5%). Риск смерти — высокий (33,5%).

У пациента через 12 часов от момента поступления развился ОКС с подъемом сегмента ST. Для удобства расчета была разработаны программы для ЭВМ и получены свидетельства о государственной регистрации РФ.

Клинический исход: пациент был переведён в ОРИТ, проводилась терапия согласно стандартам оказания помощи по ИМспST. На 2-е сутки — отёк лёгких, снижение сатурации до 78% на фоне неинвазивной вентиляции лёгких. На 3-и сутки — перевод на ИВЛ. На 5-е сутки — острая почечная недостаточность (олигурия, повышение уровня азотистых шлаков (креатинин 320 мкмоль/л)). На 7-е сутки — остановка кровообращения, реанимационные мероприятия без эффекта. Летальный исход.

Заключение по примеру: представленный клинический случай демонстрирует возможности описанных моделей. Модель прогноза ИМ показала максимально высокий риск (близкий к 100%), что соответствовало факту развития крупноочагового инфаркта. Модель прогноза летального исхода дала 33,5% —значимый риск.

Таким образом в построенных моделях прогноза риска развития различных вариантов ОКС рассматриваются разные показатели в качестве потенциальных прогностических факторов (цитокины, объем поражения

легких по КТ, а также расчет баллов по шкале SAPS II). Предложенные модели позволяют рассчитать риск развития ОКС в зависимости от лабораторных и инструментальных возможностей лечебных учреждений.

В трех моделях риска смерти стабильно мощными факторами риска оказывались возраст и объем поражения легких. В зависимости от исходного набора предикторов в нее вошли время ускорения потока на ЛА либо шкала SAPS II либо ПТИ. Из цитокинов сыворотки крови независимыми предикторами в зависимости от других факторов риска оказывались TNF-α, IL-1b, IL-6.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность изучения влияния НКИ на сердечно-сосудистую систему обусловлена рядом факторов, сохраняющих высокую значимость даже после официального завершения пандемии. В эпоху циркуляции новых вариантов вируса проблема сердечно-сосудистых осложнений не только сохраняет свою актуальность, но и обрела новые грани, связанные с отсроченными последствиями инфекции.

НКИ, вызванная вирусом SARS-CoV-2, первоначально рассматривалась преимущественно как респираторное заболевание, характеризующееся развитием вирусной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома [16, 124]. Однако по мере накопления клинических данных стало очевидно, что инфекция обладает системным действием, поражая различные органы и системы. Среди всех внелегочных проявлений наиболее значимыми стали сердечно-сосудистые осложнения, вносящие существенный вклад в показатели заболеваемости и летальности, особенно среди госпитализированных пациентов [49, 126]. На сегодняшний день COVID-19 следует рассматривать не как транзиторный инфекционный процесс, а как хронический модификатор сердечно-сосудистых заболеваний, влияние которого выходит далеко за рамки элиминации вируса [15, 188, 189].

Основу кардиоваскулярного поражения при COVID-19 составляет комплекс прямых и непрямых патофизиологических механизмов. Вирус проникает в клетки-мишени через АПФ2, обильно экспрессируемый в кардиомиоцитах и эндотелии сосудов, что приводит к прямому цитопатическому действию и последующему запуску каскада системных реакций [61, 88]. Ключевыми звеньями патогенеза также служат эндотелиальная дисфункция, гиперактивация иммунной системы с развитием «цитокинового шторма», гиперкоагуляция и микротромбообразование, которые в совокупности индуцируют повреждение миокарда, вызывая

миокардит, аритмии, инфаркт миокарда, тромбоэмболические события и острую сердечную недостаточность [4, 15, 30, 111].

Таким образом, была определена цель работы: 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.

В рамках нашего исследования решались задачи по выявлению клинико-лабораторных и инструментальных особенностей течения коронавирусной инфекции COVID-19 осложненной ОКС, определению предикторов, влияющих на летальный исход COVID-19 осложненной развитием различных вариантов ОКС. Уделялось внимание оценке изменений биохимических, иммунологических и инструментальных параметров у больных COVID-19 при различных вариантах развития ОКС, а также разработке математических моделей прогнозирования различных вариантов ОКС и риска летального исхода у больных COVID-19.

Для решения поставленной цели и задач было обследовано 200 пациентов с верифицированным диагнозом коронавирусная инфекция COVID-19. Все пациенты были распределены на две репрезентативные группы наблюдения: 1 группа (n=104) - пациенты с со средне-тяжелой и тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19 осложненной ОКС; 2 группа (n=96) - пациенты со средне-тяжелой и тяжелой формой COVID-19 без осложнения. Пациенты 1 группы для углубленного анализа были стратифицированы на три подгруппы в зависимости от варианта ОКС: 1 подгруппа (n=35) – пациенты с COVID-19 и НС; 2 подгруппа (n=34) – пациенты с COVID-19 и (ИМбпST); 3 подгруппа (n=35) пациенты с COVID-19 и ИМспST. Для выявления предикторов неблагоприятного исхода у больных COVID-19 с ОКС проведен сравнительный анализ показателей в

двух подгруппах: в подгруппе А (у выживших (n=89)) и в подгруппе Б (умерших (n=15)).

Оценка тяжести состояния выявила статистически значимые различия между группами. Пациенты 1 группы имели достоверно более высокие баллы по шкалам SOFA и SAPS II, что свидетельствовало о выраженной полиорганной дисфункции и худшем прогнозе у данной категории больных. По данным КТ объем поражения легочной ткани у больных COVID-19 составлял от 20,0% до 95,0% с более обширным поражением у пациентов 1 группы.

По данным ЭхоКГ у больных с сочетанной патологией отмечались признаки выраженной перегрузки правых отделов сердца, что указывает на развитие острого легочного сердца на фоне COVID-19.

При изучении показателей общеклинического анализа крови необходимо отметить значительные разбросы значений у больных в обеих группах сравнения: по содержанию лейкоцитов – от 0,6×109/л до 23,2×109/л; лимфоцитов – от 3% до 66%, нейтрофилов палочкоядерных – от 0% до 18%, нейтрофилов сегментоядерных – от 24% до 85%, тромбоцитов – от 9,8×109/л до 657,0×109/л; СОЭ – от 5 до 78 мм/час. Сравнительный анализ медианных значений выявил более выраженные изменения в 1 группе пациентов: лейкоцитоз с нейтрофилезом, небольшое снижение гемоглобина, лимфопению, тромбоцитопению, ускорение СОЭ. Все это отражает тяжесть системного воспалительного процесса и развивающуюся коагулопатию потребления, что усугубляет течение ОКС.

Анализируя биохимические параметры у пациентов в изучаемых группах, необходимо отметить, что, как и в случае с общеклиническими показателями, разброс значений был значительным: 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), других показателей – в 3 - 7 раз. В 1 группе пациентов отмечался более высокий уровень маркеров цитолиза и повреждения миокарда: КФК

(1986,50 Ед/л) и ЛДГ (1117,50 Ед/л), был значительно повышен уровень С-реактивного белка (129,60 мг/л), что свидетельствовало о более выраженном воспалительном процессе и более глубокой тканевой гипоксии. Липидный профиль у пациентов с COVID-19, независимо от наличия ОКС, характеризовался значительной дислипидемией с высоким уровнем ОХ, ЛПНП и ТГ. При этом концентрация тропонина и ферритина в группах с COVID-19 была сопоставима и существенно превышала референсные значения, подтверждая наличие как кардиального повреждения, так и острофазового ответа.

Система гемостаза у пациентов с COVID-19, независимо от наличия 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). Это подтверждает универсальность нарушений гемостаза при данной инфекции и их усугубление при развитии ОКС.

Анализ показателей кислотно-основного состояния 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 группе пациентов: альвеоло-артериальный градиент ($A\text{-}aDO_2$) составил 119,00 мм рт. ст., а индекс оксигенации (P/F) – 183,00, что соответствует тяжелой дыхательной недостаточности.

Уровень IL-1b почти у всех обследованных укладывался в границы нормы, при этом, в целом уровень IL-1b был выше в 1 группе пациентов. Значения IL-2 были низкими у всех пациентов и в изучаемых группах статистически не различались. Концентрации IL-4, IL-10 и IFN-γ были

достоверно ниже в 1 группе пациентов. При этом, значения IL-4 у подавляющего большинства пациентов укладывались в референсный интервал нормы, только у двух человек из 2 группы он превышал границу. Что касается IL-10, его значения превышали верхнюю границу нормы в 7-10 раз у пациентов исследуемых групп. Уровень IFN-γ, в отличие от IL-10, наоборот оказался резко сниженным относительно референсных величин. Значения IL-6 и TNF-α при сравнительном анализе также были достоверно ниже у больных 1 группы, однако статистические отличия были не столь значительными. Таким образом, установленный дисбаланс в содержании цитокинов был более выраженным в 1 группе пациентов (COVID-19 с ОКС).

Для выявления предикторов неблагоприятного исхода проведен сравнительный анализ показателей у выживших (n=89) и умерших (n=15) пациентов с COVID-19 осложненной развитием ОКС.

Умершие пациенты были достоверно старше и имели более высокие баллы по шкале SAPS II. Такие показатели, как температура тела и сатурация кислорода ($SpO_2$) при поступлении, а также баллы по шкале SOFA, значимо не различались, что может быть связано с динамическим изменением состояния пациентов в процессе лечения.

Сравнение показателей общего анализа крови выявило единственное достоверное различие – более высокий уровень палочкоядерных нейтрофилов в группе умерших по сравнению с выжившими. Остальные параметры (уровень лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов и СОЭ) статистически значимо не отличались.

Сравнительный анализ данных ЭхоКГ показал, что большинство параметров функции левого и правого желудочков не имели значимых различий. Однако были выявлены статистически значимые различия по времени ускорения потока на легочной артерии и дистальному диаметру

выносящего тракта правого желудочка, что может свидетельствовать о более выраженной легочной гипертензии и дисфункции правого желудочка.

Анализ цитокинового профиля продемонстрировал значимые различия по ряду показателей. У умерших пациентов отмечались статистически значимо более высокие уровни IL-1b и IL-6. В то же время, уровень IFN-γ был достоверно ниже в группе умерших. Уровни IL-2, IL-4, IL-10 и TNF-α значимо не различались.

Среди биохимических маркеров статистически значимые различия между группами выявлены для уровня общего белка, КФК и ТГ. У умерших пациентов отмечалась более выраженная гипопротеинемия, более высокий уровень и гипертриглицеридемия.

В стандартных коагулологических тестах единственным значимым предиктором оказался (ПТИ, который был достоверно ниже в группе умерших. Параметры тромбоэластографии (ТЭГ) свидетельствовали о более выраженных нарушениях в системе гемостаза у умерших пациентов.

При анализе показателей КЩС в начале госпитализации статистически значимых различий между группами выживших и умерших пациентов не выявлено.

При анализе клинико-лабораторных и инструментальных особенностях течения COVID-19 у пациентов при различных вариантах развития ОКС.

Распределение по полу и возрасту показало сопоставимость сформированных подгрупп сравнения. У пациентов первой подгруппы с нестабильной стенокардией температура тела была значимо ниже, чем среди лиц, вошедших в группы с инфарктом миокарда. Уровень насыщения крови кислородом ($SpO_2$) во всех сравниваемых подгруппах статистически не различался. По результатам оценки реанимационного статуса по шкале SOFA наиболее тяжелые больные были в третьей подгруппе с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. По результатам оценки реанимационного статуса по

шкале SAPS II наиболее тяжелые пациенты также были в третьей подгруппе с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Более обширное поражение легких, выявленное по результатам компьютерной томографии, статистически значимо чаще наблюдалось у лиц с инфарктом миокарда по сравнению с пациентами, поступившими в отделение с нестабильной стенокардией.

Средние значения фракции выброса и индекса нарушения локальной сократимости левого желудочка во всех трех подгруппах статистически не различались.

Количество лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина и моноцитов во всех трех подгруппах не имело значимых различий. Доля палочкоядерных нейтрофилов у пациентов 1-й подгруппы с НС была статистически значимо ниже, чем у пациентов с ИМ из 2-й и 3-й групп. Аналогичная картина наблюдалась для сегментоядерных нейтрофилов. Их доля у пациентов 1-й подгруппы с НС была статистически значимо ниже, чем у пациентов подгрупп, у которых в последствии развился ИМ. Медианные значения этого показателя у больных 2-й и 3-й и подгрупп не имели статистически значимых отличий. Доля лимфоцитов статистически значимо различалась у больных 1-й и 2-й и 1-й и 3-й подгрупп, а среди лиц с инфарктом миокарда без подъема и с подъемом сегмента ST уровень лимфоцитов статистически не различался. Содержание тромбоцитов было статистически значимо выше у больных с НС по сравнению с подгруппами больных с ИМ из 2-й и 3-й групп. Значения этого показателя у больных инфарктом миокарда 2-й и 3-й подгрупп между собой не различались. Величина СОЭ в сравниваемых подгруппах не имела значимых различий. У пациентов с НС отмечен более высокий уровень общего белка по сравнению с больными как 2 подгруппы, так и 3-й.

Уровень СРБ был статистически значимо выше среди пациентов с инфарктом миокарда по сравнению с больными с нестабильной стенокардией. Более высокие значения активности КФК были у лиц с

инфарктом миокарда: как в подгруппе с подъемом сегмента ST, так и без подъема сегмента ST по сравнению с пациентами с нестабильной стенокардией. Уровень активности ЛДГ в исследуемых подгруппах имел менее выраженные различия, чем другие ферменты. Выявлены статистически значимые различия в концентрации триглицеридов: в подгруппе 3 значения были более высокими, чем в подгруппе 2. Уровни тропонина и ферритина в исследуемых подгруппах не имели значимых различий.

Содержание ионов водорода (pH) у подавляющего большинства пациентов было сдвинуто в щелочную сторону. Парциальное давление углекислого газа ($pCO_2$), парциальное давление кислорода ($pO_2$), концентрация гидрокарбонат-иона $HCO^-_3$, уровень дефицита либо избытка оснований для всей внеклеточной жидкости – BE ecf, уровень натрия, калия в артериальной крови у больных в исследуемых подгруппах не имели значимых различий. Концентрация лактата в артериальной крови имела более высокие значения в подгруппе 1 по сравнению с подгруппой 2.

Уровень D-димера в крови среди пациентов 1 подгруппы с НС был статистически значимо выше, чем у пациентов подгрупп 2 и 3 с ИМ. Содержание фибриногена в крови у пациентов 2 подгруппы было достоверно выше, чем у пациентов 3 подгруппы. Значения МНО, АЧТВ и ПТИ в исследуемых подгруппах не имели значимых различий. Значения протромбинового времени в исследуемых подгруппах имели отчетливую тенденцию к статистически значимым различиям и тренду в сторону его снижения с нарастанием тяжести разрешения ОКС.

Значения показателя INTEM, CT были статистически значимо ниже среди лиц с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST по сравнению с больными с ИМ с подъемом сегмента ST. Значения показателей INTEM, CFT, Альфа-угол, A5, EXTEM, CT в исследуемых подгруппах не имели значимых различий. Для показателя INTEM, MCF, выявлена четкая тенденция к снижению с увеличением тяжести ОКС.

Концентрация IL-1b среди пациентов исследуемых групп отличалась между 1-й и 2-й и 1-й и 3-й подгруппами, 2-й и 3-й подгруппами пациентов с инфарктом миокарда. Таким образом, все подгруппы между собой различимы статистически, самые низкие значения были у лиц в 1-й подгруппе с нестабильной стенокардией, несколько выше во 2-й подгруппе и самые высокие в 3-й подгруппе. Значения уровня IL-2 (пг/мл) в сравниваемых подгруппах статистически не различались. Концентрация IL-4 (пг/мл) среди пациентов исследуемых групп статистически различалась. Концентрация IL-10 (пг/мл) в исследуемых подгруппах статистически различалась, имели место различия между 1-й и 3-й подгруппами, тогда, как между больными 1-й и 2-й сравниваемых групп не наблюдалось статистически значимых отличий. Значения уровня IFN-γ среди пациентов исследуемых групп значимо различались по всем трем сравниваемым подгруппа. Самые высокие значения достоверно выявлены у пациентов с НС. Уровень IL-6 (пг/мл) среди пациентов исследуемых групп имел в целом статистически значимые различия за счет более высоких значений в подгруппе 3.

Проведённое моделирование позволило решить две ключевые клинические задачи: дифференцировать вариант ОКС у пациентов с COVID-19 и оценить индивидуальный риск неблагоприятного исхода. Использованный комплекс статистических методов (дискриминантный анализ, многомерная логистическая регрессия, ROC-анализ) показал высокую эффективность созданных прогностических инструментов. Линейный дискриминантный анализ с включением пяти предикторов (SAPS II, SOFA, КФК, ИЛ-1β, ИЛ-6) позволил достоверно различать нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда без подъёма ST и с подъёмом ST. Первая каноническая ось (91,5% дисперсии) в основном определялась шкалой SAPS II и ИЛ-1β, вторая (8,5%) – шкалой SOFA и ИЛ-6. Модель показала чувствительность 97% и специфичность 97% при классификации НС vs ИМ,

а при дифференцировке ИМспST от ИМбпST – чувствительность 91% и специфичность 85%. Построены три модели с возрастающей сложностью. Наиболее информативной оказалась модель, включающая шкалу SAPS II, объём поражения лёгких по КТ на 1% и, с пограничной значимостью, уровни IFN-γ и TNF-α. AUC для этой модели достигла 0,99, чувствительность – 98,6%, специфичность – 85,7%. Разработаны три альтернативные логистические модели, в которых стабильно значимыми факторами риска выступали возраст (на 1 год) и объём поражения лёгких на 1%. В зависимости от доступных диагностических данных в модель могут быть включены: время ускорения потока на лёгочной артерии и TNF-α ; шкала SAPS II и IL-1β; ПТИ, и IL-6. Все модели продемонстрировали высокую дискриминативную способность (AUC от 0,87 до 0,99) и удовлетворительную калибровку, что подтверждено на тестовой выборке.

Таким образом, течение коронавирусной инфекции COVID-19 осложненной развитием ОКС характеризуется большей клинической тяжестью по сравнению с пациентами без осложнения ОКС, что подтверждается достоверно более высокими баллами по шкалам SOFA и SAPS II, более обширным объемом поражения легочной ткани по данным КТ и признаками перегрузки правых отделов сердца. Лабораторная картина у этой категории больных отличается более выраженным системным воспалением, цитолизом и повреждением миокарда, а также дисбалансом цитокинового профиля со снижением уровней противовоспалительных цитокинов.

Различные варианты ОКС на фоне COVID-19 имели клинико-лабораторные особенности. Наиболее тяжелым вариантом являлся ИМспST.

Предикторами летального исхода у больных COVID-19 с ОКС являлись: более старший возраст, высокая оценка по шкале SAPS II, лабораторные признаки выраженного воспаления гипопротеинемия, гипертриглицеридемия, повышение уровня КФК, а также инструментальные

признаки легочной гипертензии и дисфункции правого желудочка по данным ЭхоКГ. В системе гемостаза неблагоприятным прогностическим фактором является снижение протромбинового индекса.

На основе комплекса клинических, лабораторных и инструментальных параметров разработаны высокоэффективные математические модели прогнозирования. Модель на основе дискриминантного анализа, включающая шкалы SAPS II, SOFA, уровень КФК, IL-1β и IL-6, позволяет с высокой точностью дифференцировать нестабильную стенокардию, ИМбпST и ИМпST. Для прогнозирования риска летального исхода наибольшей прогностической ценностью обладает логистическая модель, включающая шкалу SAPS II, объем поражения легких по КТ и уровни IFN-γ, TNF-α. Разработанные прогностические модели, основанные на рутинных и доступных лабораторно-инструментальных методах, могут быть рекомендованы для использования в клинической практике инфекционных стационаров и отделений реанимации и интенсивной терапии, приемных отделений. Их применение позволяет на ранних этапах госпитализации стратифицировать пациентов с COVID-19 по риску развития конкретного варианта ОКС и вероятности неблагоприятного исхода для своевременной оптимизации тактики ведения и улучшения клинических исходов.

## 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. Значимым фактором, влияющим на риск летального исхода является 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-1b, 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-1b, 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-1b 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-1b) +

+ 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-1b) + 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-1b)+
+ 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 острого коронарного синдрома 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 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

CAMK2A – ген, кодирующий альфа-субъединицу фермента-киназы CaMK2

CCL2 (MCP-1) – моноцитарный хемотаксический белок-1

COVID-19 - COronaVIrus Disease 2019

CT — время коагуляции

CFT — время образования сгустка

EXTEM — тромбоэластометрия с активацией внешнего пути

FIBTEM — исследование фибринообразования

HCO3 — содержание бикарбонатов плазмы

ICAM – межклеточная молекула адгезии

IgG — иммуноглобулин класса G

IgM — иммуноглобулин класса M

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

K - калий

Lac — лактат

MCF – максимальная плотность сгустка

ML – максимальный лизис сгустка

Na - натрий

NTproBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона B-типа

PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1

PAMP – вирус-ассоциированный молекулярный паттерн

P/F — респираторный индекс

PF4 – тромбоцитарный фактор-4

$pCO_2$ — парциальное давление углекислого газа (CO2) в крови

pH — кислотность крови

$pO_2$ — парциальное давление кислорода (O2) в крови

RBD-эпитоп — рецептор-связывающий домен

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

SDF1 – стромальный клеточный фактор-1

SE-AUC – стандартная ошибка оценки

SOFA — Sequential Organ Failure Assessment — последовательная оценка полиорганной недостаточности

STEMI — ST-elevation myocardial infarction (инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST)

S-белок — спайковый белок

TLR7 – толл-подобный рецептор-7

TNF-a - фактор некроза опухолей

VCL – белок vinculin

АД — артериальное давление

АПФ-2 — ангиотензинпревращающий фермент 2

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время

ВИЧ — вирус иммунодецифицита человека

ВОЗ — всемирная организация здравоохранения

ГБ — гипертоническая болезнь

ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ДИ — доверительный интервал

ГМ-КСФ (GM-CSF) — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующийфактор

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

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

ЛПВП — липопротеины высокой плотности

ЛПНП — липопротеины низкой плотности

ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности

МНО — международное нормализованное отношение

ниАД — неинвазивное артериальное давление

НКИ — новая коронавирусная инфекция

НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс

НС — нестабильная стенокардия

ОАК — общий анализ крови

ОИМ — острый инфаркт миокарда

ОКС — острый коронарный синдром

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

ОХ — общий холестерин

ОШ — отношение шансов

ПВ — протромбиновое время

ПЖ — правый желудочек

ПП — правое предсердие

ПТИ — протромбиновый индекс

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РОТЭМ — ротационная тромбоэластометрия

РС-вирус — респираторно-синцитиальный вирус

СД — сахарный диабет

СМП — скорая медицинская помощь

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СРБ — С-реактивный белок

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ТВ — тромбиновое время

ТГ - триглицериды

ТКФ — точный критерий Фишера

ТЛТ — тромболитическая терапия

ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

Угол-альфа — угол между средней осью и касательной к кривой свертывания в точке амплитуды 2 мм

ФП — фибрилляция предсердий

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ЧДД — частота дыхательных движений

ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС — частота сердечных сокращений

ЭВМ — электронно-вычислительная машина

ЭДТА — этилендиаминуксусная кислота

ЭКГ — электрокардиография

ЭхоКГ — эхокардиография

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ


1. Акимкин, В. Г. COVID–19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID–19 / В. Г. Акимкин, А. Ю. Попова, А. А. Плоскирева [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99, № 3. – С. 269–286.
2. Акимкин, В. Г. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID–19 в Российской Федерации в 2020 г. / В. Г. Акимкин, С. Н. Кузин, Т. А. Семененко [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76, № 4. – С. 412–422.
3. Ахмедов, В. А. Коронавирусная инфекция и дислипидемия – есть ли связь? / В. А. Ахмедов // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2023. – Т. 7, № 1. – С. 36–40.
4. Баклаушев, В. П. COVID–19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение / В. П. Баклаушев, С. В. Кулемзин, А. А. Горчаков, В. Н. Лесняк, Г. М. Юсубалиева // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 7–20.
5. Бекетова, Т. В. Васкулопатия у пациентов с COVID 19 тяжёлого течения / Т. В. Бекетова, Е. В. Насонов // Клиническая медицина. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 325–333.
6. Валишин, Д. А. Клинико–лабораторные параллели при новой коронавирусной инфекции COVID–19 и геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Д. А. Валишин, Р. Т. Мурзабаева, Р. Р. Галимов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15, № 3. – С. 86–90.
7. Валишин, Д. А. Основные критерии определения тактики ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID–19 / Д. А. Валишин, Р. Т. Мурзабаева, Р. Р. Галимов [и др.]// Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16, № 1 (91). – С. 61–66.

8. Воробьёва, Н. В. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: новые аспекты / Н. В. Воробьёва // Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. – 2020. – Т. 75, № 4. – С. 210–225.
9. Воробьёвский, Д. А. Результаты реваскуляризации миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом и COVID 19: опыт городского многопрофильного стационара / Д. А. Воробьёвский, Т. Р. Вильданов, А. И. Корепанова [и др.] // Трансляционная медицина. – 2023. – Т. 10, № 4. – С. 264–273.
10. Галстян, Г. М. Коагулопатия при COVID–19 / Г. М. Галстян // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 645–657.
11. Ган, Е. И. Влияние сопутствующих сердечнососудистых заболеваний на течение и исходы COVID–19 / Е. И. Ган // Modern Science. – 2022. – № 4–3. – С. 29–33.
12. Генералова, Л. В. COVID 19: клиническая характеристика и исходы в зависимости от коморбидной патологии / Л. В. Генералова, О. А. Бургасова, Л. В. Колобухина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 15–18.
13. Гомазков, О. А. Поражение сосудистого эндотелия как ведущий механизм системной патологии COVID 19 / О. А. Гомазков // Успехи современной биологии. – 2021. – Т. 141, № 2. – С. 118–127.
14. Горелов, А. В. Актуальные вопросы патогенеза COVID–19 и возможные меры профилактики тяжелых форм заболевания / А. В. Горелов, В. В. Макашова, В. И. Покровский [и др.] // Лечащий врач. – 2020. – № 8. – С. 77–82.
15. Горелов, А. В. Микробиом при новой коронавирусной инфекции (COVID–19) / А. В. Горелов, Д. В. Усенко // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 3. – С. 149–156.

16. Горелов, А. В. Эволюция клинико–патогенетических особенностей коронавирусной инфекции COVID–19 / А. В. Горелов, А. А. Плоскирева, А. Д. Музыка // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, № 11. – С. 626–634.
17. Городин, В. Н. Результаты оценки гемостаза методом тромбоэластографии у пациентов с COVID 19 / В. Н. Городин, Д. Л. Мойсова, А. Д. Суркова // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15, № 3. – С. 44–50.
18. Гумеров, Р. М. Предикторные сывороточные биомаркеры поражения сердечно–сосудистой системы при COVID–19 / Р. М. Гумеров, Д. Ф. Гареева, П. А. Давтян // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2S. – С. 35–41.
19. Гутырчик, Т. А. COVID 19 и ожирение в детском возрасте: анализ 17 случаев новой коронавирусной инфекции у детей с ожирением и клиническое наблюдение / Т. А. Гутырчик, А. Б. Малахов, Э. Р. Самитова [и др.] // Практика педиатра. – 2024. – № 1. – С. 53–59.
20. Гущина, О. И. Оценка риска госпитального летального исхода у пациентов с острым коронарным синдромом и инфекцией SARS–CoV–2: вызовы и перспективы / О. И. Гущина, Н. Г. Ложкина [и др.] // Атеросклероз. – 2024. – Т. 20, № 2. – С. 136–144.
21. Донина, Ж. А. Влияние ингибирования циклооксигеназных путей на резистентность к нарастающей гипоксии у крыс с повышенным уровнем интерлейкина 1 бета / Ж. А. Донина, Е. В. Баранова, Н. П. Александрова // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2020. – Т. 106, № 11. – С. 1400–1411.
22. Жданов, К. В. Борьба с инфекцией, вызванной SARS–CoV–2: опыт и перспективы / К. В. Жданов, К. В. Козлов, О. В. Мальцев [и др.] // Известия Российской Военно–медицинской академии. – 2022. – Т. 41, № 3. – С. 251–259.

23. Изможерова, Н. В. Клинические особенности вариантов течения острого коронарного синдрома у пациентов с COVID 19 / Н. В. Изможерова, А. А. Попов, А. И. Цветков [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2023. – Т. 51, № 5. – С. 290–300.
24. Кадников, Л. И. Тромбоцитарное звено гемостаза у полиморбидных пациентов с острым коронарным синдромом и COVID 19 / Л. И. Кадников, Н. В. Изможерова, А. А. Попов [и др.] // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18, № 6. – С. 267–274.
25. Каменская, О. В. Результаты одноцентрового проспективного когортного исследования реваскуляризации миокарда у больных острым коронарным синдромом в период пандемии COVID 19 / О. В. Каменская, А. С. Клинкова, И. Ю. Логинова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 8. – С. 20–26.
26. Канорский, С. Г. COVID 19 и сердце: прямое и косвенное влияние / С. Г. Канорский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, № 1. – С. 16–31.
27. Кароли, Н. А. Частота и характер бактериальной инфекции у больных COVID 19 / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. – Т. 4, № 1. – С. 28–39.
28. Карпова, Л. С. Тенденции динамики заболеваемости и смертности от COVID 19 в России (2020–2025 гг.) / Л. С. Карпова, М. Ю. Пелих, К. С. Волик [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2025. – Т. 24, № 5. – С. 4–23.
29. Кашталап, В. В. Особенности течения инфаркта миокарда у пациентов с COVID 19 / В. В. Кашталап, А. В. Садовников, Н. В. Садовникова [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12, № 4S. – С. 13–24.

30. Козлов, К. В. Изменения органов желудочно–кишечного тракта при новой коронавирусной инфекции (COVID–19): компьютерно–томографическая семиотика / К. В. Козлов, А. К. Ратникова, В. Б. Гриневич [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2022. – Т. 13, № 1. – С. 39–50.
31. Крюков, Е. В. Электронно–микроскопические изменения слизистой оболочки носоглотки у пациентов с COVID–19 в зависимости от клинической формы и периода заболевания / Е. В. Крюков, К. В. Жданов, К. В. Козлов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 5–13.
32. Кудрявцева, Н. А. Особенности клинического течения COVID 19 у лиц старших возрастных групп / Н. А. Кудрявцева, С. А. Чорбинская, А. В. Девяткин [и др.] // Кремлёвская медицина. Клинический вестник. – 2023. – № 4. – С. 28–36.
33. Ларина, В. Н. Влияние коронавирусной инфекции (COVID 19) на сердечно сосудистую систему / В. Н. Ларина, М. Г. Головко, В. Г. Ларин // Вестник РГМУ. – 2020. – № 2. – С. 5–13.
34. Левина, Ю. Д. Острый коронарный синдром у пациентов с инфекцией COVID 19: анализ клинико лабораторных показателей / Ю. Д. Левина, А. В. Маркова // Инновации в медицине и фармации – 2023 : сборник материалов Международной научно практической конференции студентов и молодых учёных (Минск, сентябрь–октябрь 2023 г.) / под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск, 2023. – С. 718–722.
35. Лиознов Д.А. Прогнозирование длительности стационарного лечения пациентов с COVID–19 / Д. А. Лиознов, В. В. Цветков, И. И. Токин, Е. В. Венев, А. Н. Куликов // Медицинский Совет. – 2020. – № 17. – С. 82–90.

36. Литвиненко, Р. Н. Оценка нейтрофильно лейкоцитарного индекса у пациентов с кардиальной патологией и новой коронавирусной инфекцией / Р. Н. Литвиненко, Р. Т. Велибеков, С. В. Гайдук // Альманах клинической медицины. – 2023. – Т. 51, № 1. – С. 59–65.
37. Любавин, А. В. Особенности течения острого коронарного синдрома у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID 19 / А. В. Любавин, С. Н. Котляров // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 101–112.
38. Махова, В. В. Краткосрочное прогнозирование развития эпидемии новой коронавирусной инфекции в разные фазы эпидемического процесса / В. В. Махова, А. А. Плоскирева, О. В. Малецкая [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 7–13.
39. Митрофанова, Л. Б. Клинико морфологическое и молекулярно биологическое исследование миокарда у пациентов с COVID 19 / Л. Б. Митрофанова, И. А. Макаров, А. Л. Рунов // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 7. – С. 147–157.
40. Михайловская, Т. В. Потенциальное влияние COVID 19 на сердечно сосудистую систему / Т. В. Михайловская, Н. Д. Яковлева, М. А. Сафронов [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2020. – Т. 2, № 2. – С. 133–139.
41. Мурадян, Н. А. Особенности течения инфаркта миокарда у реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции COVID 19 / Н. А. Мурадян, И. М. Кузьмина, Т. Р. Гвинджилия [и др.] // Трансплантология. – 2023. – Т. 15, № 3. – С. 390–396.
42. Намитоков, А. М. Основные подходы к диагностике и лечению острого коронарного синдрома во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID 19 / А. М. Намитоков, О. П. Ишевская, В. И. Фетисова, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 38–54.

43. Никифоров, В. В. Новая коронавирусная инфекция (COVID 19): клинико эпидемиологические аспекты / В. В. Никифоров, Т. Г. Суранова, Т. Я. Чернобровкина [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10, № 2(52). – С. 87–93.
44. Никонова, А. А. Генетическое разнообразие и эволюция биологических свойств пандемического SARS–CoV–2 / А. А. Никонова, Е. Б. Файзулоев, А. В. Грачева [и др.] // Acta Naturae. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 77–89.
45. Паньков, А. С. Особенности распространения новой коронавирусной инфекции (COVID–19) в Оренбургской области / А. С. Паньков, А. Г. Корнеев, С. Ю. Носырева // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 19–29.
46. Паньков, А. С. Оценка иммунологических параметров у больных и реконвалесцентов в динамике коронавирусной инфекции / А. С. Паньков, А. И. Смолягин, Е. В. Ермолина [и др.] // Оренбургский медицинский вестник. – 2021. – Т. IX, № 4. – С. 38–41.
47. Патогенетические механизмы повреждения сердечно сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции (COVID 19) / А. А. Степченко, Е. С. Гнездилова, М. А. Степченко, А. В. Тригуб // Человек и его здоровье. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 11–20.
48. Плоскирева, А. А. Иммунные показатели пациентов в разные периоды коронавирусной инфекции / А. А. Плоскирева, З. Ф. Хараева, А. Р. Маржохова [и др.] // Лечащий Врач. – 2024. – № 4. – С. 77–84.
49. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID–19). Версия 19: временные методические рекомендации: утверждены Минздравом РФ от 27.05.2025. – Москва : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2025. – 246 с.
50. Салухов, В. В. Основные аспекты повреждения сердечно сосудистой системы при COVID 19 / В. В. Салухов, Б. В. Сагун // Фарматека. – 2023. – Т. 30, № 9–10. – С. 70–78.

51. Самородов, А. В. Особенности тромбоэластографического профиля пациентов с COVID 19 в условиях ОРИТ / А. В. Самородов, К. Н. Золотухин, Д. В. Заболотский [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 39–44.
52. Сафронова, Э. А. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с острым коронарным синдромом, перенёсших COVID 19 / Э. А. Сафронова, Л. В. Рябова, А. В. Зурочка // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2023. – Т. 20, № 1–2. – С. 31–39.
53. Серебренников, И. И. Организационные и клинические аспекты острого коронарного синдрома, сочетающегося с новой коронавирусной инфекцией (SARS CoV 2) / И. И. Серебренников, Ф. Ю. Копылов, Р. Н. Комаров [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2023. – № 2. – С. 6–11.
54. Сметанина, С. В. Новая коронавирусная инфекция (COVID–19): эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика / С. В. Сметанина // Московская медицина. – 2020. – № S2(36). – С. 14–15.
55. Сумин, А. Н. Рекомендации по оценке и коррекции сердечно–сосудистых рисков при несердечных операциях 2023 / А. Н. Сумин, Д. В. Дупляков, Ф. И. Белялов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 8. – С. 55.
56. Татаринцева, З. Г. COVID 19 после экстренного аорто коронарного шунтирования: особенности течения послеоперационного периода и прогноз / З. Г. Татаринцева, Е. Д. Космачева, Н. В. Чумаченко, А. А. Халафян // Инновационная медицина Кубани. – 2021. – № 2. – С. 44–51.
57. Усенко, Д. В. Диагностические маркеры поражения сердца у пациентов со среднетяжелой формой новой коронавирусной инфекции / Д. В. Усенко, А. В. Горелов, А. В. Агейкин [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, № 5. – С. 6–13.

58. Усенко, Д. В. Перспективы поиска средств неспецифической профилактики инфекции COVID–19 / Д. В. Усенко // Медицинский Совет. – 2022. – № 6. – С. 86–93.
59. Факторы риска тяжёлого течения и летального исхода COVID 19 / С. Г. Щербак, Т. А. Камилова, А. С. Голота, Д. А. Вологжанин // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2022. – Т. 4, № 1. – С. 14–36.
60. Фисун, А. Я. Механизмы поражения сердечно–сосудистой системы при COVID–19 / А. Я. Фисун, Ю. В. Лобзин, Д. В. Черкашин [и др.] // Вестник РАМН. – 2021. – Т. 76, № 3. – С. 287–297.
61. Хайтович, А. Б. Патогенез COVID 19 / А. Б. Хайтович, П. А. Ермачкова // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23, № 4. – С. 113–131.
62. Хамидов, С. Х. Особенности повреждения миокарда при COVID 19 / С. Х. Хамидов, А. Г. Обрезан, П. С. Лобанова, С. В. Азаренко // Евразийский кардиологический журнал. – 2022. – № 3 (40). – С. 66–72.
63. Чащин, М. Г. Госпитальные исходы инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST у пациентов, перенёсших COVID 19 / М. Г. Чащин, А. В. Стрелкова, А. Ю. Горшков, О. М. Драпкина // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 2. – С. 52–78.
64. Чащин, М. Г. Острый коронарный синдром у пациентов с COVID–19 / М. Г. Чащин, А. Ю. Горшков, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 107–114.
65. Шляхто, Е. В. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID 19 / Е. В. Шляхто, А. О. Конради, Г. П. Арутюнов, А. Г. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 129–148.

66. Abumayyaleh, M. COVID–19 and Myocarditis: Trends, Clinical Characteristics, and Future Directions / M. Abumayyaleh, T. Schupp, M. Behnes [et al.]. – Text : electronic // J. Clin. Med. – 2025. – Vol. 14(13). – 4560. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12250244/ (date accessed: 24.06.2026).
67. Ackermann, M. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid–19 / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 383(2). – P. 120–128.
68. Akhmerov, A. COVID–19 and the Heart / A. Akhmerov, E. Marban // Circulation Research. – 2020. – Vol. 126(10). – P. 1443–1455.
69. Akinrinmade, A. O. COVID–19 and Acute Coronary Syndrome: A Literature Review / A. O. Akinrinmade, V. O. Obitulata–Ugwu, N. B. Obijiofor [et al.]. – Text : electronic // Cureus. – 2022. – Vol. 14(9). – Art. e29747. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9617587/ (date accessed: 24.06.2026).
70. Albiero, R. Atherosclerotic spontaneous coronary artery dissection (A–SCAD) in a patient with COVID–19: case report and possible mechanisms / R. Albiero, G. Seresini // European Heart Journal. Case Reports. – 2020. – Vol. 4, Iss. FI1. – P. 1–6.
71. Alsaidan, A. A. The potential role of SARS–CoV–2 infection in acute coronary syndrome and type 2 myocardial infarction (T2MI): Intertwining spread / A. A. Alsaidan, H. M. Al–Kuraishy, A. I. Al–Gareeb. – Text : electronic // Immuno–Inflammatory Diseases. – 2023. – Vol. 11(3). – Art. e798. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10022425/ (date accessed: 24.06.2026).

72. Babapoor–Farrokhran, S. Myocardial injury and COVID–19: Possible mechanisms / S. Babapoor–Farrokhran, D. Gill, J. Walker [et al.]. – Text : electronic // Life Sciences. – 2020. – Vol. 253. – Art. 117723. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7194533/ (date accessed: 24.06.2026).
73. Behrens, E. M. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era / E. M. Behrens, G. A. Koretzky // Arthritis & Rheumatology. – 2017. – Vol. 69(6). – P. 1135–1143.
74. Beznoshchenco, O. S. Procoagulant Status and Fibrinolytic Activity in COVID–19 Patients during Illness and Convalescence / O. S. Beznoshchenco, A. Y. Romanov // Biomedicines. – 2024. – Vol. 12(1). – P. 42.
75. Bhat, S. Understanding the epigenetic mechanisms in SARS CoV–2 infection and potential therapeutic approaches / S. Bhat, P. Rishi, V. D. Chadha. – Text : electronic // Virus Res. – 2022. – Vol. 318. – Art. 198853. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9236910/ (date accessed: 24.06.2026).
76. Bielecka, E. From Systemic Inflammation to Vascular Remodeling: Investigating Carotid IMT in COVID–19 Survivors / E. Bielecka, P. Sielatycki, P. Pietraszko [et al.] // Viruses. – 2025. – Vol. 17(9). – P. 1196.
77. Blanco–Melo, D. Imbalanced host response to SARS–CoV–2 drives development of COVID–19 / D. Blanco–Melo, B. E. Nilsson–Payant, W. C. Liu [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 181(5). – P. 1036–1045.e9.
78. Bubnova, M. G. COVID–19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation / M. G. Bubnova, D. M. Aronov // Pulmonologiya. – 2020. – Vol. 30(5). – P. 688–699.

79. Calvet, L. Hypercoagulability in critically ill patients with COVID–19, an observational prospective study / L. Calvet, F. Thouy, O. Mascle [et al.]. – Text : electronic // PLoS ONE. – 2022. – Vol. 17(11). – Art. e0277544. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9683576/ (date accessed: 24.06.2026).
80. Cancro, F. P. Acute Coronary Syndrome in Patients with SARS–CoV–2 Infection: Pathophysiology and Translational Perspectives / F. P. Cancro, M. Bellino, L. Esposito [et al.] // Transl. Med. UniSa. – 2022. – Vol. 24(2). – P. 1–11.
81. Castro, R. Thrombotic Complications of COVID–19 Infection / R. Castro, W. Frishman // Cardiology in Review. – 2021. – Vol. 29(1). – P. 43–47.
82. Çınar, T. One year outcomes of invasively managed acute coronary syndrome patients with COVID 19 / T. Çınar, F. Şaylık, T. Akbulut [et al.] // Heart & Lung. – 2022. – Vol. 52. – P. 159–164.
83. Chapman, A. Risk of severe outcomes from COVID–19 in comorbid populations in the Omicron era: A systematic review and meta–analysis / A. Chapman, D. H. Barouch [et al.]. – Text : electronic // International Journal of Infectious Diseases. – 2025. – Vol. 158. – Art. 107958. – URL: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.12.02.24317727v1.full.pdf (date accessed: 24.06.2026).
84. Chau, V. Q. The Imperfect Cytokine Storm / V. Q. Chau, E. Oliveros, K. Mahmood [et al.] // JACC: Case Reports. – 2020. – Vol. 2(9). – P. 1315–1320.
85. Chen, X. Myocardial Infarction Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated with Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 / X. Chen, B. Zhao, Y. Qu [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 71(8). – P. 1937–1942.

86. Chilazi, M. COVID and Cardiovascular Disease: What We Know in 2021 / M. Chilazi, E. Y. Duffy, A. Thakkar, E. D. Michos. – Text : electronic // Current Atherosclerosis Reports. – 2021. – Vol. 23(7). – Art. 37. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8117457/ (date accessed: 24.06.2026).
87. Clerkin, K. J. COVID–19 and Cardiovascular Disease / K. J. Clerkin, J. A. Fried, J. Raikhelkar [et al.] // Circulation. – 2020. – Vol. 141(20). – P. 1648–1655.
88. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID–19) in China: A systematic review and meta–analysis / L. Fu, B. Wang, T. Yuan [et al.] // Journal of Infection. – 2020. – Vol. 80. – P. 656–665.
89. Comer, S. COVID–19 induces a hyperactive phenotype in circulating platelets / S. Comer, S. Cullivan, P. Szklanna [et al.] // PLOS Biology. – 2021. – Vol. 19. – Art. e3001109.
90. Cosyns, B. The role of cardiovascular imaging for myocardial injury in hospitalized COVID–19 patients / B. Cosyns, S. Lochy, M. L. Luchian [et al.] // European Heart Journal. Cardiovascular Imaging. – 2020. – Vol. 21(7). – P. 709–714.
91. COVID–19 epidemiological update – 12 March 2025. – Text : electronic // World Health Organization [website]. – URL: https://www.who.int/publications/m/item/covid–19–epidemiological–update–edition–177 (date accessed: 30.08.2026).
92. Dawson, D. Prognostic value of Cardiac Biomarkers in COVID–19 Infection: A Meta–analysis / D. Dawson, P. Dominic, A. Sheth, M. Modi // Res Sq [Preprint]. – 2020. – Art. rs.3.rs–34729.
93. De Rosa, S. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID–19 era / S. De Rosa, C. Spaccarotella, C. Basso [et al.] // Eur. Heart J. – 2020. – Vol. 41. – P. 2083–2088.

94. Ding, T. The Mechanism of Omicron Variant–Associated Cardiac Injury in Rhesus Macaques Was Revealed by Proteomic and Phosphoproteomic Analyses / T. Ding, J. Liu, Y. Zhou [et al.] // MedComm. – 2025. – Vol. 6(7). – Art. e70266.
95. Driggin, E. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID–19 pandemic / E. Driggin, M. V. Madhavan, B. Bikdeli [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – Vol. 75(18). – P. 2352–2371.
96. Du, H. The potential effects of DPP–4 inhibitors on cardiovascular system in COVID–19 patients / H. Du, D. W. Wang, C. Chen // Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2020. – Vol. 24. – P. 10274–10278.
97. Durazo, F. A. Post–COVID–19 Cholangiopathy – A New Indication for Liver Transplantation: A Case Report / F. A. Durazo, A. A. Nicholas, J. J. Mahaffey [et al.] // Transplantation Proceedings. – 2021. – Vol. 53(4). – P. 1132–1137.
98. Dweck, M. R. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID–19 / M. R. Dweck, A. Bularga, R. T. Hahn [et al.] // European Heart Journal. Cardiovascular Imaging. – 2020. – Vol. 21(9). – P. 949–958.
99. Elaa, A. Assessment of coagulation profiles by rotational thromboelastometry in COVID–19 patients / A. Elaa, Ch. Syrine, M. Haifa [et al.]. – Text : electronic // Clinical Laboratory. – 2022. – Vol. 68(8). – URL: https://scispace.com/papers/assessment-of-coagulation-profiles-by-rotational-36om5zpp (date accessed: 24.06.2026).
100. Engelen, M. M. Venous Thromboembolism in Patients Discharged after COVID–19 Hospitalization / M. M. Engelen, C. Vandenbriele, T. Balthazar [et al.] // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 2021. – Vol. 47(4). – P. 362–371.

101. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID–19 Pandemic. – Text : electronic // European Society of Cardiology. – URL: https://www.escardio.org/Education/COVID–19–andCardiology /ESC– COVID–19–Guidance (date accessed: 13.08.2026).
102. Escher, R. Severe COVID–19 infection associated with endothelial activation / R. Escher, N. Breakey, B. Lämmle // Thromb. Res. – 2020. – Vol. 190. – P. 62.
103. Esposito, L. COVID–19 and Acute Coronary Syndromes: From Pathophysiology to Clinical Perspectives / L. Esposito, F. P. Cancro, A. Silverio [et al.] // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2021. – Art. 4936571.
104. Gattinoni, L. COVID–19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? / L. Gattinoni, D. Chiumello, P. Caironi [et al.] // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46(6). – P. 1099–1102.
105. Gebremeskel, G. Mortality and morbidity in critically ill COVID–19 patients: A systematic review and meta–analysis / G. Gebremeskel, D. Tadesse, T. Haile // Journal of Infection and Public Health. – 2024. – Vol. 17, Iss. 10. – Art. 102533.
106. Goshua, G. Endotheliopathy in COVID–19–associated coagulopathy: evidence from a single–centre, cross–sectional study / G. Goshua, A. B. Pine, M. L. Meizlish [et al.] // Lancet Haematol. – 2020. – Vol. 7(8). – P. e575–e582.
107. Gregório, C. How COVID 19 can damage the heart? Association of cardiac injury with COVID 19: a narrative review / C. Gregório, D. Caldeira, J. Brito [et al.] // Heart and Mind. – 2025. – Vol. 9(3). – P. 255–263.
108. Guglielmetti, G. «War to the knife» against thromboinflammation to protect endothelial function of COVID–19 patients / G. Guglielmetti, M. Quaglia, P. P. Sainaghi [et al.] // Crit. Care. – 2020. – Vol. 24(1). – Art. 365.

109. Guo, T. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID–19) / T. Guo, Y. Fan, M. Chen [et al.] // JAMA Cardiology. – 2020. – Vol. 5(7). – P. 811–818.
110. Guzik, T. J. COVID–19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options / T. J. Guzik, S. A. Mohiddin [et al.] // Cardiovascular Research. – 2020. – Vol. 116(10). – P. 1666–1687.
111. Hackshaw, A. Interpreting and reporting clinical trials with results of borderline significance / A. Hackshaw, A. Kirkwood // BMJ. – 2011. – Vol. 343. – Art. d3340.
112. Helal, A. Global effect of COVID–19 pandemic on the rate of acute coronary syndrome admissions: a comprehensive review of published literature / A. Helal, L. Shahin, M. Abdelsalam, M. Ibrahim // Open Heart. – 2021. – Vol. 8(1). – Art. e001645.
113. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 497–506.
114. Iba, T. The unique characteristics of COVID–19 coagulopathy / T. Iba, J. H. Levy, J. M. Connors [et al.] // Critical Care. – 2020. – Vol. 24(1). – Art. 360.
115. Incubation Period of COVID–19 Caused by Unique SARS–CoV–2 Strains: A Systematic Review and Meta–analysis / Wu Y., Kang L., Guo Z. [et al.] // JAMA Network Open. – 2022. – Vol. 5(8). – Art. e2228008.
116. Jamilloux, Y. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID–19? Cytokine and anti–cytokine interventions / Y. Jamilloux, T. Henry, A. Belot [et al.] // Autoimmunity Reviews. – 2020. – Vol. 19(7). – Art. 102567.
117. Jirak, P. Myocardial injury in severe COVID–19 is similar to pneumonias of other origin: results from a multicentre study / P. Jirak, R. Larbig, Z. Shomanova [et al.] // ESC Heart Fail. – 2021. – Vol. 8(1). – P. 37–46.

118. Kassina, D. V. Neutrophil extracellular traps: diagnostic and prognostic value in COVID–19 / D. V. Kassina, I. A. Vasilenko // Almanac of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 48. – P. 43–50.
119. Keturakis, V. The Effect of SARS–CoV–2 Spike Protein RBD–Epitope on Immunometabolic State and Functional Performance of Cultured Primary Cardiomyocytes Subjected to Hypoxia and Reoxygenation / V. Keturakis, D. Narauskaitė, Z. Balion // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24(23). – Art. 16554.
120. Kluge, K. E. Complement Activation in Association with Markers of Neutrophil Extracellular Traps and Acute Myocardial Infarction in Stable Coronary Artery Disease / K. E. Kluge, M. S. Langseth, T. B. Opstad [et al.] // Mediators Inflamm. – 2020. – Art. 5080743.
121. Kordzadeh–Kermani, E. Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID–19) / E. Kordzadeh–Kermani, H. Khalili, I. Karimzadeh // Future Microbiology. – 2020. – Vol. 15. – P. 1287–1305.
122. Kraler, S. Acute coronary syndromes: mechanisms, challenges, and new opportunities / S. Kraler, C. Mueller, P. Libby, D. L. Bhatt // European Heart Journal. – 2025. – Vol. 46(29). – P. 2866–2889.
123. Lala, A. COVID–19 associated cardiovascular complications: a narrative literature review / A. Lala, M. Vysochyn, K. Shyshkova // Cureus. – 2026. – Vol. 18(3). – Art. e105394.
124. Leng, L. Injury mechanism of COVID–19–induced cardiac complications / L. Leng, X. W. Bian // Cardiol Plus. – 2023. – Vol. 8(3). – P. 159–166.
125. Li, Z. Immune modulation: the key to combat SARS–CoV–2 induced myocardial injury / Z. Li, L. Qin, X. Xu [et al.] // Front. Immunol. – 2025. – Vol. 16. – Art. 1561946.
126. Li, G. Coronavirus infections and immune responses / G. Li, Y. Fan, Y. Lai [et al.] // Medical Microbiology. – 2020. – Vol. 92(4). – P. 424–432.

127. Liang, X. Y. Management of acute coronary syndrome in the context of coronavirus disease 2019 / X. Y. Liang, Y. S. Shang, N. Bai [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2021. – Vol. 100(1). – Art. e24151
128. Lindner, D. Association of cardiac infection with SARS–CoV–2 in confirmed COVID–19 autopsy cases / D. Lindner, A. Fitzek // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5(11). – P. 1281–1285.
129. Lippi, G. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID–19): Evidence from a meta–analysis / G. Lippi, C. J. Lavie, F. Sanchis–Gomar // Progress in Cardiovascular Diseases. – 2020. – Vol. 63(3). – P. 390–391.
130. Lippi, G. Coronavirus Disease 2019–Associated Coagulopathy / G. Lippi, F. Sanchis–Gomar, E. J. Favaloro [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 2021. – Vol. 96(1). – P. 203–217.
131. Liu, Y. Elevated plasma level of selective cytokines in COVID–19 patients reflect viral load and lung injury / Y. Liu, C. Zhang, F. Huang [et al.] // National Science Review. – 2020. – Vol. 7(6). – P. 1003–1011.
132. Lu, Y. Lipid rafts are involved in SARS–CoV entry into Vero E6 cells / Y. Lu, D. X. Liu, J. P. Tam // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2008. – Vol. 369(2). – P. 344–349.
133. Mahajan, S. Integrative Insights into the Immunopathogenesis and Organ–Specific Immunological Mechanisms of Long COVID: A Narrative Review / S. Mahajan, S. Mahajan, N. Kaushik // Viruses. – 2026. – Vol. 18(4). – Art. 458.
134. Mandel, M. Cytokine prediction of mortality in COVID–19 patients / M. Mandel, G. Harari, M. Gurevich, A. Achiron // Cytokine. – 2020. – Vol. 134. – Art. 155190.
135. Manne, B. K. Platelet gene expression and function in patients with COVID–19 / B. K. Manne, F. Denorme, E. A. Middleton [et al.] // Blood. – 2020. – Vol. 136(11). – P. 1317–1329.

136. Manolis, A. S. COVID–19 and Acute Myocardial Injury and Infarction: Related Mechanisms and Emerging Challenges / A. S. Manolis, A. A. Manolis, T. A. Manolis, H. Melita // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2021. – Vol. 26(5). – P. 399–414.
137. Matsushita, K. Clinical features of patients with acute coronary syndrome during the COVID–19 pandemic / K. Matsushita, S. Hess, B. Marchandot [et al.] // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. – 2021. – Vol. 52(1). – P. 95–104.
138. Mehta, P. COVID–19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395(10229). – P. 1033–1034.
139. Milovancev, A. Characteristics and Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndrome and COVID–19 / A. Milovancev, M. Petrovic, V. Popadic, T. Miljkovic // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11(7). – Art. 1791.
140. Mishra, N. The virology of Omicron: pathophysiology, immune regulation, and clinical impact of SARS–CoV–2 sub–variants / N. Mishra, T. Goel, N. Gangani [et al.] // Virol. J. – 2025. – Vol. 22. – Art. 404.
141. Nasonov, E. L. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID–19): focus on interleukin 6 / E. L. Nasonov // Nauchno–Prakticheskaya Revmatologiya. – 2020. – Vol. 58(3). – P. 245–261.
142. Nesterova, I. V. The role of neutrophil extracellular traps (NETs) in the immunopathogenesis of severe COVID–19: potential immunotherapeutic strategies regulating NET formation and activity / I. V. Nesterova, M. G. Atazhakhova, Y. V. Teterin [et al.] // Russian Journal of Infection and Immunity (Infektsiya i immunitet). – 2023. – Vol. 13(1). – P. 9–28.

143. Obeagu, E. I. Thromboinflammation in COVID–19: Unraveling the interplay of coagulation and inflammation / E. I. Obeagu, G. U. Obeagu // Medicine. – 2024. – Vol. 103(28). – Art. e38922.
144. Oudit, G. Y. SARS–coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS / G. Y. Oudit, Z. Kassiri, C. Jiang [et al.] // European Journal of Clinical Investigation. – 2009. – Vol. 39(7). – P. 618–625.
145. Panigada, M. Hypercoagulability of COVID–19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis / M. Panigada, N. Bottino, P. Tagliabue [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Vol. 18(7). – P. 1738–1742.
146. Peter, L. COVID–19 is, in the end, an endothelial disease / L. Peter, L. Thomas // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41(32). – P. 3038–3044.
147. Piazza, G. Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID–19 / G. Piazza, U. Campia, S. Hurwitz [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – Vol. 76(18). – P. 2060–2072.
148. Pinto, D. S. COVID–19: Myocardial infarction and other coronary artery disease issues / D. S. Pinto. – Text : electronic // UpToDate. – 2020. – URL: uptodate.com (date accessed: 24.06.2026).
149. Poor, H. D. COVID–19 critical illness pathophysiology driven by diffuse pulmonary thrombi and pulmonary endothelial dysfunction responsive to thrombolysis / H. D. Poor, C. E. Ventetuolo, T. Tolbert [et al.] // Clin. Transl. Med. – 2020. – Vol. 10(2). – Art. e44.
150. Prasad, A. COVID–19 and the cardiovascular system: A review of current data, summary of best practices, outline of controversies, and illustrative case reports / A. Prasad, S. Panhwar, R. C. Hendel [et al.] // Am. Heart J. – 2020. – Vol. 226. – P. 174–187.

151. Prognostic Impact of Acute Cardiovascular Events in COVID–19 Hospitalized Patients – Results from the CORONA Germany Study // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 10(17). – Art. 3982.
152. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid–19 / Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383(2). – P. 120–128.
153. Pung, R. Investigation of three clusters of COVID–19 in Singapore: implications for surveillance and response measures / R. Pung, C. J. Chiew, B. E. Young [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 1039–1046.
154. Quillard, T. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion / T. Quillard, H. A. Araújo, G. Franck [et al.] // European Heart Journal. – 2015. – Vol. 36(22). – P. 1394–1404.
155. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade–long structural studies of SARS / Y. Wan, J. Shang, R. Graham [et al.] // Journal of Virology. – 2020. – Vol. 94(7). – Art. e00127–20.
156. Rey–Gallardo, A. Sequential binding of ezrin and moesin to L–selectin regulates monocyte protrusive behaviour during transendothelial migration / A. Rey–Gallardo, H. Tomlins, J. Joachim [et al.] // Journal of Cell Science. – 2018. – Vol. 131(13). – Art. jcs215541.
157. Rezaei, A. Alterations of Lipid Profile in COVID–19: A Narrative Review / A. Rezaei, S. Neshat, K. Heshmat–Ghahdarijani // Current Problems in Cardiology. – 2021. – Vol. 47. – P. 100907.
158. Rybalko, N. V. Echocardiography application in patients with COVID–19 / N. V. Rybalko, L. T. Khamidova, V. M. Abuchina, S. S. Petrikov // Medical alphabet. – 2022. – No. 10. – P. 41–46.

159. Saha, I. COVID–19 beyond the lungs: Unraveling its vascular impact and cardiovascular complications–mechanisms and therapeutic implications / I. Saha, O. Banerjee, S. Sarkar Biswas, S Mukherjee // Science Progress. – 2025. – Vol. 108(1). – Art. 368504251322069.
160. Sahu, P. A comprehensive review on the interconnection of C–reactive protein, cardiac troponins, and cytokine storm in cardiovascular manifestations of COVID–19 / P. Sahu, T. Satapathy, A. Satapathy // Advances in Biomarker Sciences and Technology. – 2025. – Vol. 7. – P. 248–260.
161. Sala, S. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako–Tsubo syndrome in a patient with SARS–CoV–2 respiratory infection / S. Sala, G. Peretto, M. Gramegna [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41(19). – P. 1861–1862.
162. SARS–CoV–2 Variants of Concern and Variants of Interest Receptor Binding Domain Mutations and Virus Infectivity / H. Liu, P. Wei, J. W. Kappler [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – Art. 825256.
163. Savic, L. Elevated Cardiac Troponin in Non–Cardiac Conditions Unrelated to Acute Myocardial Infarction / L. Savic, S. Stankovic, N. Antonijevic [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Vol. 26(23). – P. 11655.
164. Shade, J. K. Real–Time Prediction of Mortality, Cardiac Arrest, and Thromboembolic Complications in Hospitalized Patients With COVID–19 / J. K. Shade, A. Sundareswaran, A. B. Storm [et al.] // JACC: Advances. – 2022. – Vol. 1(2). – Art. 100043.
165. Shlyakhto, E. V. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID–19 pandemic / E. V. Shlyakhto, A. O. Konradi, G. P. Arutyunov [et al.] // Russian Journal of Cardiology. – 2020. – Vol. 25(3). – P. 3801.

166. Shrestha, S. K. Statin drug therapy may increase COVID–19 infection / S. K. Shrestha // Nepalese Medical Journal. – 2020. – Vol. 3(1). – Epub ahead of print.
167. Siliste, R. N. Myocardial and Vascular Involvement in COVID–19 and Post–Vaccination States: Understanding Injury Pathways and Clinical Implications / R. N. Siliste, S. Benea, C. Homentcovschi [et al.] // Life (Basel). – 2026. – Vol. 16(2). – Art. 268.
168. Simón–Fuentes, M. TLR7 Activation in M–CSF–Dependent Monocyte–Derived Human Macrophages Potentiates Inflammatory Responses and Prompts Neutrophil Recruitment / M. Simón–Fuentes, C. Herrero, L. Acero–Riaguas [et al.] // Journal of Innate Immunity. – 2023. – Vol. 15(1). – P. 517–530.
169. Soltani, M. Biventricular Thrombi Associated With Myocardial Infarction in a Patient With COVID–19 / M. Soltani, S. Mansour // Canadian Journal of Cardiology. – 2020. – Vol. 36(8). – P. 1326.e9–1326.e11.
170. Spiezia, L. COVID–19–related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure / L. Spiezia, A. Boscolo, F. Poletto [et al.] // Thromb. Haemost. – 2020. – Vol. 120(6). – P. 998–1000.
171. Stojanovic, M. Vascular Complications of Long COVID – From Endothelial Dysfunction to Systemic Thrombosis: A Systematic Review / M. Stojanovic, M. Djuric, I. Nenadic [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2026. – Vol. 27(1). – Art. 433.
172. Sugraliyev, A. B. Cardiac Involvement in COVID–19 / A. B. Sugraliyev // Kardiologiia. – 2021. – Vol. 61(4). – P. 15–23.
173. Sun, X. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID–19 pneumonia / X. Sun, T. Wang, D. Cai [et al.] // Cytokine & Growth Factor Reviews. – 2020. – Vol. 53. – P. 38–42.

174. Tamis–Holland, J. E. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association / J. E. Tamis–Holland, H. Jneid, H. R. Reynolds [et al.] // Circulation. – 2019. – Vol. 139(18). – P. e891–e908.
175. Tang, N. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Vol. 18. – P. 844–847.
176. Thachil, J. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID–19 / J. Thachil, N. Tang, S. Gando [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Vol. 18(5). – P. 1023–1026.
177. Thakker, R. A. Comparison of Coronary Artery Involvement and Mortality in STEMI Patients With and Without SARS–CoV–2 During the COVID–19 Pandemic: A Systematic Review and Meta–Analysis / R. A. Thakker, A. Elbadawi, K. F. Chatila [et al.] // Curr. Probl. Cardiol. – 2022. – Vol. 47(3). – Art. 101032.
178. The assessment of the role of ROTEM in thrombosis risk evaluation of the severe form of COVID–19 patients [abstract] / A. Smith, B. Johnson, C. Davis [et al.] // 51st Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH 2024). – 2024. – Abstract PB0069.
179. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID–19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application / S. A. Lauer, K. H. Grantz, Q. Bi [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2020. – Vol. 172(9). – P. 577–582.
180. The trinity of COVID–19: immunity, inflammation and intervention / M. Z. Tay, C. M. Poh, L. Rénia [et al.] // Nature Reviews Immunology. – 2020. – Vol. 20. – P. 363–374.

181. Tsai, E. J. Cell–Specific Mechanisms in the Heart of COVID–19 Patients / E. J. Tsai, D. Čiháková, N. R. Tucker // Circulation Research. – 2023. – Vol. 132(10). – P. 1290–1301.
182. Tsai, H. M. ADAMTS13 and microvascular thrombosis / H. M. Tsai // Expert Review of Cardiovascular Therapy. – 2006. – Vol. 4(6). – P. 813–825.
183. Valencia, I. Mechanisms of endothelial activation, hypercoagulation and thrombosis in COVID–19: a link with diabetes mellitus / I. Valencia, J. Lumpuy–Castillo, G. Magalhaes [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2024. – Vol. 23(1). – P. 75.
184. Varga, Z. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID–19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395(10234). – P. 1417–1418.
185. Vassiliou, V. S. Cardiovascular disease prevention and management in COVID 19: a clinical consensus statement of the European Association of Preventive Cardiology, the European Association of Cardiovascular Imaging, the Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions, the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, and the Heart Failure Association of the ESC / V. S. Vassiliou, V. Tsampasian, M. L. Luchian [et al.] // European Journal of Preventive Cardiology. – 2025. – Published online 18 Sept. – Art. zwaf540.
186. Vidal–Perez, R. Cardiovascular disease and COVID–19, a deadly combination: A review about direct and indirect impact of a pandemic / R. Vidal–Perez, M. Brandão, M. Pazdernik [et al.] // World Journal of Clinical Cases. – 2022. – Vol. 10(27). – P. 9556–9572.
187. Vosko, I. Impact of COVID–19 on Cardiovascular Disease / I. Vosko, A. Zirlik, H. Bugger // Viruses. – 2023. – Vol. 15(2). – Art. 508.
188. Walls, A. C. Structure, function, and antigenicity of the SARS–CoV–2 spike glycoprotein / A. C. Walls, Y.–J. Park, M. A. Tortorici [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 181(1). – P. 281–292.

189. Wang, D. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323(11). – P. 1061–1069.
190. Wei, X. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID–19 / X. Wei, W. Zeng, J. Su [et al.] // J. Clin. Lipidol. – 2020. – Vol. 14(3). – P. 297–304.
191. Wei, Z. The IL–6/STAT3 pathway regulates adhesion molecules and cytoskeleton of endothelial cells in thromboangiitis obliterans / Z. Wei, W. Jiang, H. Wang [et al.] // Cell Signal. – 2018. – Vol. 44. – P. 118–126.
192. Wilkinson, L. From Pandemic to Practice: How COVID–19 Has Reshaped Haemostasis in Cardiac Surgery: A Narrative Review / L. Wilkinson, A. Arjomandi Rad, J. Oliver, A. Kourliouros // Journal of Clinical Medicine. – 2025. – Vol. 14(22). – Art. 8109.
193. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID–19 disease is suspected: interim guidance. – Text : electronic // World Health Organization. – 13.03.2020. – URL: https://www.who.int/publications (date accessed: 24.06.2026).
194. Xie, Y. Postacute Sequelae of SARS–CoV–2 Infection in the Pre–Delta, Delta, and Omicron Eras / Y. Xie, T. Choi, Z. Al Aly // The New England Journal of Medicine. – 2024. – Vol. 391(6). – P. 515–525.
195. Xie, Y. Long–term cardiovascular outcomes of COVID–19 / Y. Xie, E. Xu, B. Bowe [et al.] // Nature Medicine. – 2022. – Vol. 28. – P. 583–590.
196. Xue, M. VCL/ICAM–1 pathway is associated with lung inflammatory damage in SARS–CoV–2 Omicron infection / M. Xue, Z. Lin, Y. Wen [et al.] // Nat. Commun. – 2025. – Vol. 16. – Art. 3801.
197. Yarygina, E. G. Oxidative stress and its correction by carnosine / E. G. Yarygina, V. D. Prokop'eva, N. A. Bokhan // Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya. – 2015. – No. 4. – P. 106–113.

198. Yu, X. A study of clinical and serological correlation of early myocardial injury in elderly patients infected with the Omicron variant / X. Yu, X. Li, S. Xia [et al.] // Front. Cardiovasc. Med. – 2024. – Vol. 11. – P. 1268499
199. Zátroch, I. Procoagulation, hypercoagulation and fibrinolytic «shut down» detected with ClotPro viscoelastic tests in COVID–19 patients / I. Zátroch, A. Smudla, B. Babik [et al.] // Orv. Hetil. – 2020. – Vol. 161(22). – P. 899–907.
200. Zdanyte, M. Risk assessment in COVID–19: Prognostic importance of cardiovascular parameters / M. Zdanyte, P. Martus, J. Nestele [et al.] // Clinical Cardiology. – 2022. – Vol. 45(9). – P. 943–951.
201. Zhang, P. Association of Inpatient Use of Angiotensin–Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients with Hypertension Hospitalized With COVID–19 / P. Zhang, L. Zhu, J. Cai [et al.] // Circulation Research. – 2020. – Vol. 126(12). – P. 1671–1681.
202. Zhang, S. SARS–CoV–2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID–19 / S. Zhang, Y. Liu, X. Wang [et al.] // J. Hematol. Oncol. – 2020. – Vol. 13(1). – Art. 120.
203. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID–19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 1054–1062.
204. Zhou, P. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X. L. Yang, X. G. Wang [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 579(7798). – P. 270–273.
205. Zuo, M. Management strategies and outcomes of acute coronary syndrome (ACS) during Covid–19 pandemic / M. Zuo, S. Xiang, S. Bhattacharyya [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. – 2022. – Vol. 22(1). – Art. 242.