

БАТЕНОВА ГУЛЬНАРА БАЯХМЕТОВНА

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДШЕСТВОВАВШЕЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЕЙ,
ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ**

3.1.20 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Дедов Евгений Иванович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН
профессор

Симоненко Владимир Борисович

Филиал федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, профессор кафедры терапии неотложных состояний

доктор медицинских наук, доцент

Малинникова Елена Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра вирусологии факультета профилактической медицины и организации здравоохранения, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.04 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6 и на сайте <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
Доктор медицинских наук, профессор



Гордеев Иван Геннадьевич

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по настоящее время занимают лидирующие позиции в списке причин смертей во всем мире. От ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта умирают ежегодно почти 16 миллионов человек [WHO, 2025]. Несмотря на модернизацию технологии чрекожных коронарных вмешательств, частота развития рестеноза и тромбоза в зоне стентирования коронарной артерии остается очень высокой [Matsushita K., 2021]. Раннее выявление рестеноза и его предотвращение является важной задачей для практического здравоохранения, что обуславливает большой интерес к данному вопросу и служит основанием для проведения клинических исследований по данной проблеме [Gori T., 2019].

Исследования, проведенные во время пандемии COVID-19, показывают, что инфекция часто возникает у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), что приводит к ухудшению течения основного заболевания и увеличивает риск смерти [Matsushita K., 2021, Primessnig U., 2021]. Неблагоприятные исходы ИБС у пациентов с COVID-19 значительно выше, чем в общей популяции, что требует мониторинга сердечно-сосудистого статуса на стационарном и амбулаторном уровнях. Кроме того, во время пандемии пациенты с коронавирусной инфекцией (КВИ) столкнулись со значительными трудностями в оказании медицинской помощи при острых нарушениях коронарного кровообращения из-за удлинения времени от появления симптомов до первого визита к врачу, в результате треть пациентов не имели возможности своевременной реваскуляризации при инфаркте миокарда [Tam CF, 2021, Garcia S].

Степень разработанности темы исследования.

В настоящее время в литературных источниках нет описания единого подхода к определению связи между КВИ и развитием процесса рестенозирования коронарных сосудов, исходами острого коронарного синдрома (ОКС), изучению вклада КВИ в этот процесс наряду с традиционными факторами риска. Практически отсутствуют результаты исследований, посвященных поиску предикторов неблагоприятного течения ИБС у больных, перенесших КВИ, нет описания алгоритмов для ведения таких пациентов на амбулаторном уровне. Исследования, посвященные указанной теме, показывают только острые эффекты COVID-19. Отдаленные последствия влияния инфекции на течение и исходы ИБС в литературе не представлены.

Цель исследования: изучение особенностей диагностики и улучшение прогнозирования рестеноза коронарных артерий у пациентов с предшествующей реваскуляризацией, перенесших коронавирусную инфекцию.

Задачи исследования:

1. Клинико-эпидемиологическая характеристика, оценка факторов риска развития рестеноза коронарных артерий у пациентов с предшествовавшей реваскуляризацией, перенесших коронавирусную инфекцию
2. Оценка взаимосвязи коронавирусной инфекции с рестенозом коронарных артерий у пациентов с предшествующей реваскуляризацией.

3. Оценка ближайших и отдаленных последствий перенесенной коронавирусной инфекции у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда.
4. Разработка алгоритма прогнозирования рестеноза коронарных артерий у пациентов с предшествующей реваскуляризацией, перенесших коронавирусную инфекцию

Научная новизна диссертационного исследования. Впервые проведена комплексная оценка связи КВИ с развитием рестеноза и неблагоприятными исходами ИБС у пациентов, перенесших реваскуляризацию коронарных артерий. С помощью регрессионного анализа рассчитаны отношения шансов развития рестеноза стента с учетом различных факторов риска, определен вклад коронавирусной инфекции. Проведен сравнительный анализ течения и исходов рестеноза коронарных артерий в группах пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией и без нее. Результаты линейного регрессионного анализа дали возможность оценить наличие статистически значимой связи неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с лабораторными и клиническими показателями. Проведен анализ общей госпитальной и однолетней выживаемости с расчетом среднего времени дожития в группах исследования. Впервые проведена оценка прогностической ценности отношения нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) и тромбоцитов к лимфоцитам (ОТЛ) в отношении развития инфаркта миокарда с рестенозом у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, на основе анализа ROC кривой и расчета отношения шансов. Впервые представлены разработанные подходы к прогнозированию риска рестеноза на основе многофакторного регрессионного анализа с созданием прогностической модели. Разработан калькулятор риска и алгоритм прогнозирования рестеноза у пациентов с предшествующей реваскуляризацией.

Практическая значимость. Определены основные факторы риска и предикторы рестеноза стента коронарных артерий, которые должны учитываться при оценке состояния больного с предшествующей реваскуляризацией миокарда. К таким предикторам можно отнести наличие в анамнезе сахарного диабета, КВИ, повышение уровня D-димера, тропонина, СРБ, АСТ, АЧТВ, КФК МВ и КФК. Необходим тщательный контроль данных показателей даже при отсутствии клинических проявлений у больного. Установлено, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам имеет хорошую прогностическую ценность в отношении исходов у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда при наличии КВИ в анамнезе. Он может быть использован при оценке состояния пациентов как на амбулаторном, так и госпитальном уровнях. Результаты исследования позволили создать алгоритм прогнозирования развития рестеноза стента у лиц, перенесших КВИ. Разработанный калькулятор риска развития рестеноза стента коронарных артерий может быть полезен в работе практических врачей кардиологов и специалистов в области интервенционной кардиологии. Практическое значение результатов состоит в возможности прогнозирования осложненного течения ИБС после перенесенной КВИ.

Методология и методы исследования

Объект исследования: пациенты с предшествовавшей реваскуляризацией миокарда. Возраст пациентов – 34-94 лет. Критерии исключения из исследования: аутоиммунные системные заболевания, онкологические заболевания, больные с психическими заболеваниями и алкоголизмом, отказ о участия в исследовании. На первом этапе исследования была определена

сплошная выборка из лиц, прошедших лечение в кардиохирургическом отделении городской клинической больницы имени В.М. Буянова в период с мая 2020 г. по май 2023 г. Дизайн исследования: поперечное исследование. За весь период исследования коронароангиографию прошли 7738 человек. 4619 пациентам было выполнено стентирование коронарных артерий. Далее для оценки удельного веса рестеноза стента коронарных сосудов из данной когорты пациентов нами ретроспективно была отобрана группа из 1290 больных с повторной реваскуляризацией миокарда, из которых сбор полной информация по лабораторным и инструментальным методам и прослеживание выживаемости были проведены для 931 пациентов, которые были распределены в группы исследования. 420 пациентов, вошедших в основную группу, имели рестеноз стента коронарных артерий, приведший к повторной реваскуляризации, из них 162 больных перенесли КВИ, у 258 КВИ не была диагностирована. В контрольную группу вошли 511 пациентов с повторной реваскуляризацией миокарда без рестеноза стента. Из них 107 больных перенесли КВИ, у 404 пациентов КВИ не была диагностирована. Анализ результатов проводился с помощью специально созданного Регистра, который включал всех пациентов, вошедших в исследование. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Выписка из протокола заседания ЛЭК РНИМУ им. Н.И. Пирогова № 214 от 24 января 2022 г. Все статистические расчеты проводились с использованием программного обеспечения SPSS версии 20.0 (IBM Ireland Product Distribution Limited, Ireland).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Удельный вес лиц с перенесенной коронавирусной инфекцией группе лиц с рестенозом стента коронарной артерии оказался существенно выше, чем в группе без рестеноза. Основной вклад в развитие рестеноза коронарных артерий внесли такие факторы риска, как сахарный диабет, перенесенная коронавирусная инфекция, повышение уровня СРБ.

2. У подавляющего большинства лиц, включенных в исследование, наблюдался очень поздний и поздний рестеноз стента, только менее 9 % пациентов имели подострый рестеноз стента. У лиц, перенесших КВИ, установлено статистически значимое повышение уровней тропонина, D-димера, КФК, КФК-МВ, СРБ и АЧТВ. Риск развития инфаркта миокарда статистически значимо связан с изменением уровней глюкозы крови, СРБ, ЛПНП, КВИ, ФВ ЛЖ и ЛПВП. Установлено увеличение шансов развития ИМ с рестенозом в зависимости от роста уровня ОНЛ.

3. Среднее время дожития до неблагоприятного сердечно-сосудистого события в группе с перенесенной КВИ статистически значимо ниже, чем у лиц без КВИ как на госпитальном этапе, так и в течение года после повторной реваскуляризации. Скорректированное отношение рисков (HR) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий повышается для фактора наличия КВИ и возраста. При увеличении ФВ ЛЖ риски статистически значимо снижаются.

4. Разработанная прогностическая модель для определения вероятности развития рестеноза в зависимости от уровней СРБ, тропонина I, ЛПНП, КВИ объясняет 16,1% наблюдаемой дисперсии в определении рестеноза коронарных артерий. Данная модель легла в основу создания калькулятора риска развития рестеноза коронарных артерий и алгоритма его прогнозирования.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность кардиологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы». Материалы исследования используются в учебном процессе кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования обеспечивается соблюдением принципов доказательной медицины, использованием стандартных методов исследования и современных методов статистической обработки данных. Основные результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на: онлайн выступлении на вебинаре «Acil Tıpta. Bahar Yenilenme Günleri» в Башкент университете (Анкара, Турция) 13-14 мая 2022 года г. Анкара, Турция.; выступлении на I Международном MED-конгрессе «Человек и здоровье. Мультидисциплинарный подход в медицине» 18-19 октября 2022 года г. Семей, Казахстан; выступлении на XVI международной научно-практической конференции им. Атчабарова Б.А. «Экология. Радиация. Здоровье», посвященной 70-летию НАО «Медицинский Университет Семей» 28-29 августа 2023 года, г. Семей, Казахстан; выступлении на международной конференции по неотложной медицине, посвященной памяти д.м.н., профессора, член-корреспондента НАЕК РК Дюсупова А.З. 23 февраля 2024 года, г. Семей, Казахстан; выступлении на II Международном MED-конгрессе «Человек и здоровье. Мультидисциплинарный подход в медицине» 17-18 октября 2024 года г. Семей, Казахстан; выступлении на международной конференции по неотложной медицине «10th Euroasian Congress on Emergency Medicine & 20th Congress on Emergency Medicine», 13-17 ноября 2024 года, Анталия, Турция.

По материалам диссертации опубликовано 22 научных публикации, включая 2 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для публикаций результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 3 статьи в рецензируемых зарубежных журналах, входящих в базы данных Scopus и Web of Science, 3 статьи в журналах, рекомендуемых Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан.

Апробация диссертации проведена на заседании кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 10 от 13.05.2025 г.).

Личный вклад автора. Автором проведены определение цели, задач, разработка протокола исследования, сбор первичных данных, создание электронной базы данных, статистический анализ полученных материалов, описание результатов исследования, формулирование основных положений, выводов и заключения диссертации. Также автор активно участвовал в написании и подаче научных публикаций по исследуемой теме как в

отечественных, так и зарубежных изданиях, а также подготовке презентаций для выступления на международных конференциях.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.20 - Кардиология, пунктам паспорта 3 и 7.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 174 источника литературы (8 отечественных и 166 зарубежных). Диссертационная работа изложена на 125 страницах печатного текста и иллюстрирована 27 таблицами, 26 рисунками и 10 клиническими наблюдениями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования: пациенты с ИБС с предшествовавшей реваскуляризацией миокарда (стентирование, коронарная ангиопластика) миокарда. Возраст пациентов – 34-94 лет. Критерии исключения из исследования: лица с аутоиммунными системными заболеваниями, онкологические и гематоонкологические больные, пациенты с острыми инфекционными и воспалительными заболеваниями кроме КВИ, коагулопатиями, беременностью, психическими заболеваниями.

На первом этапе исследования была определена сплошная выборка из лиц, прошедших лечение в кардиохирургическом отделении городской клинической больницы имени В.М. Буянова с различными формами ишемической болезни сердца в период с мая 2020 г. по май 2023 г. Дизайн исследования: поперечное исследование для оценки клинических и лабораторных показателей и продольное исследование для оценки выживаемости. За весь период исследования коронароангиография выполнена для 7738 человек. Из указанного числа проведенных коронароангиографий 4619 пациентам было выполнено стентирование коронарных артерий.

Далее для оценки удельного веса рестеноза коронарных сосудов из данной когорты пациентов нами ретроспективно была отобрана группа из 1290 больных с повторной реваскуляризацией миокарда, из которых сбор полной информация по лабораторным и инструментальным методам диагностики, а также прослеживание выживаемости с помощью телефонного опроса были проведены для 931 пациентов. 420 пациентов, вошедших в основную группу, имели рестеноз стента коронарных артерий, приведшие к повторной реваскуляризации, из них 162 больных перенесли в прошлом КВИ, 258 не болели КВИ. В контрольную группу вошли 511 пациентов с повторной реваскуляризацией миокарда без рестеноза стента. Из них 107 больных перенесли КВИ, 404 пациента не болели КВИ. Анализ полученных результатов проводился с помощью специально созданного Регистра, который включал всех пациентов, прошедших реваскуляризацию миокарда в период с мая 2020 по 2023 гг. Все пациенты до- и после ЧКВ получали двойную или тройную антитромбоцитарную терапию в зависимости от показаний.

С целью оценки клинической характеристики, лабораторных анализов и данных инструментального исследования у больных, перенесших рестеноз коронарных артерий на фоне

текущей КВИ, нами проведено предварительное исследование типа серии случаев. Исследование проводилось в отделении кардиохирургии с мая 2021 г. по декабрь 2021 г. Проведен анализ медицинских записей десяти последовательных пациентов с рестенозом коронарных артерий и десяти сопоставимых по возрасту пациентов с аналогичным рестенозом коронарных артерий у лиц, не переболевших КВИ (группа сравнения). Клинические данные пациентов были собраны из электронных медицинских карт, в том числе демографические данные, клинические симптомы и признаки, сопутствующие заболевания, результаты визуализации, лабораторные результаты и клинические результаты. Данные о предыдущей реваскуляризации миокарда и коронавирусной инфекции были установлены ретроспективно в медицинских записях. У всех пациентов диагноз был установлен опытными специалистами. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией (пересмотренной в 2013 г.).

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Выписка из протокола заседания ЛЭК РНИМУ им. Н.И. Пирогова № 214 от 24 января 2022 г.

Всем пациентам, включенным в исследование, была выполнена коронарная ангиография, а также ЭКГ и ЭхоКГ. Лабораторные исследования включали общий анализ крови, определение уровня высокочувствительного тропонина-I, D-димера, креатинкиназы (КК), креатинкиназы-МВ (КК-МВ), креатинина и глюкозы сыворотки, СОЭ, С-реактивного белка, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), АЧТВ и фибриногена. На основании показателей общего анализа крови мы рассчитывали соотношения нейтрофилы/лимфоциты (ОНЛ) и тромбоциты/лимфоциты (ОТЛ) путем деления абсолютного количества нейтрофилов /тромбоцитов на количество лимфоцитов.

Статистический анализ данных. Все статистические расчеты проводились с использованием программного обеспечения SPSS версии 20.0 (IBM Ireland Product Distribution Limited, Ireland). Для качественных данных значимость различий в группах использовали критерий Хи-квадрат (χ^2). Сравнение количественных показателей проводилось с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни U для выборок с асимметричным распределением и t-критерия для выборок с нормальным распределением. Номинальные переменные сравнивались с использованием критерия согласия Пирсона χ^2 . Взаимосвязь между клиническими показателями изучалась с помощью множественного линейного регрессионного анализа. Для оценки вклада каждого из факторов риска в развитие рестеноза были рассчитаны отношения шансов. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось методом логистической регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-эпидемиологическая характеристика, оценка факторов риска развития рестеноза стента коронарных артерий у пациентов, перенесших КВИ

За весь период исследования коронароангиография выполнена для 7 738 человек, из них мужчины составили в среднем 66,04 %. Более 60 процентов всех пациентов находились в возрастной страте 50-70 лет. Для 4 619 (59,7%) пациентов выполнено стентирование коронарных артерий. Динамика соотношения коронарографии и ЧКВ со стентированием с 2020 по 2023 гг. представлена на рисунке 1.

Процент лиц с перенесенной КВИ в основной группе с рестенозом стента оказался существенно выше, чем в группе без рестеноза (38,4 % vs 20,8% соответственно) (рисунок 2).



Рисунок 1. Динамика соотношения коронарографии и ЧКВ со стентированием за 2020-2023 гг.

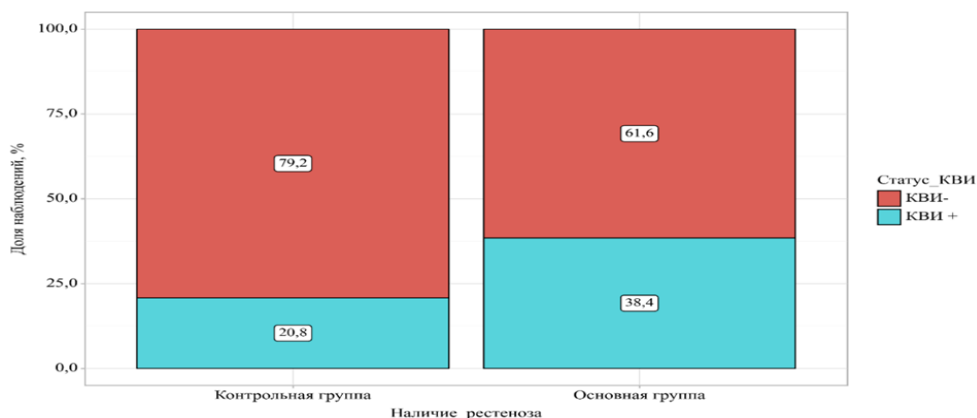


Рисунок 2. Процент перенесенной КВИ в основной и контрольной группе.

Для определения факторов, ассоциированных с рестенозом стента коронарных артерий, мы провели сравнительный анализ факторов риска в объединенной исследуемой группе (N=931). Наблюдалось преобладание лиц мужского пола более чем в три раза. Средний возраст всех лиц, вошедших в исследование, составил $64,31 \pm 8,19$ лет. Для женщин этот показатель составил $67,07 \pm 10,48$ лет, для мужчин - $63,39 \pm 9,92$ лет.

Около 1/5 пациентов обеих групп имели коморбидность в виде сахарного диабета, различия не имели статистической значимости ($p=0,4$); у подавляющего большинства пациентов обеих групп наблюдалась артериальная гипертензия, КВИ статистически значимо чаще встречалась в группе с рестенозом коронарных артерий – 38,4% vs 20,8 % ($p<0,001$). В обеих группах исследования преобладали лица мужского пола (75%; 75,3 % соответственно), возраст в обеих группах был сопоставим. Медиана фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), по данным эхокардиографии, в обеих группах исследования составила 52%, без статистических значимых различий. В отношении лабораторных показателей, статистически значимые различия в группах исследования были установлены только по уровню С-реактивного белка ($p<0,003$) (таблица 1).

Таблица 1. Сравнительный анализ факторов, ассоциированных с рестенозом стента коронарных артерий.

Характеристики	Группа с рестенозом стента (N=420)		Группа без рестеноза стента (N=511)		Р	Референ- сные значения
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%		
Сахарный диабет	91	20,17	100	19,6	0,430*	
Артериальная гипертензия	414	98,6	497	97,3	0,170*	
КВИ в анамнезе	161	38,4	106	20,8	0,001*	
Мужской пол	315	75	385	75,3	0,904*	
Средний возраст	64,2 (56,0-72,4)		64,3 (56,2-72,4)		0,813**	
Фракция выброса	52,0 (45,75-57,0)		52,0 (43,0-56,0)		0,455**	
D-димер (нг/мл)	452,0 (295-619)		437,0 (293-613)		0,58**	0,0-550,0
Тропонин I (мкг/л)	0,1 (0,1-0,26)		0,1 (0,1-0,28)		0,831**	0,017-0,05
АЛТ (ЕД/л)	25,0 (17,47-35,95)		25,6 (18,0-37,9)		0,43**	0,0-32,0
АСТ (ЕД/л)	23,1 (17,38-33,51)		23,52 (17,36-36,3)		0,681**	5,0-34,0
Креатинин (мкмоль/л)	85,25 (72,0-102,0)		87,0 (72,0-102,1)		0,794**	71,0-115,0
С-реактивный белок (мг/л)	10,7 (5,97-17,55)		9,06 (4,5-17,78)		0,003	0,10-7,0
Триглицериды (ммоль/л)	1,67 (1,17-2,38)		1,6 (1,12-2,36)		0,677**	0,34-1,70
ЛПНП (ммоль/л)	2,78 (2,19-3,45)		2,78 (2,17-3,49)		0,882**	0,10-3,0
*- значимость определялась по критерию χ^2 ; ** - тест Манна-Уитни						

В таблице 2 представлены отношения шансов (ОШ) для факторов, ассоциированных с рестенозом стента коронарных артерий (N=931), полученные с помощью однофакторного регрессионного анализа. ОШ рестеноза коронарных артерий для сахарного диабета составило 1,137, однако результат не имел статистической значимости. Установлено статистически значимое повышение шансов рестеноза стента коронарных артерий для С-реактивного белка ($p=0,002$). Максимальное повышение ОШ рестеноза найдено у больных, перенесших КВИ – 2,378 ($p<0,001$).

Результаты множественного логистического регрессионного анализа свидетельствовали, что у пациентов с перенесенной КВИ шансы развития рестеноза увеличивались в 2,29 раз. При увеличении СРБ в сыворотке крови шансы развития рестеноза увеличивались в 1,17 раз.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов основной и контрольной группы в зависимости от статуса перенесенной КВИ

Таблица 3. Сравнительная характеристика социально-демографических данных групп, вошедших в исследование.

Характеристики групп исследования		Группы исследования				Статистический тест значимости различий	
		Основная		Контрольная			
		Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	χ^2	p-оценка
Исход	Выписан	401	95,5	497	97,3	3,59	0,166
	Умер	19	4,5	14	2,7		
Пол	Мужской	315	75	385	75,3	0,01	0,904
	женский	105	25	126	24,7		
Сахарный диабет		91	21,7	100	19,6	0,62	0,430
Артериальная гипертензия		414	98,6	497	97,3	1,88	0,170

*- значимость определялась по критерию t-теста Стьюдента

В основной группе на момент включения в исследование больше половины пациентов имели очень поздний рестеноз стента (более года от предыдущего стентирования): 231 (55,0%), 152 (36,2%) пациента имели поздний рестеноз стента (от одного месяца до одного года после стентирования), 37 (8,8%) имели подострый рестеноз стента (до одного месяца после предшествующего стентирования). В более половины случаев в обеих группах вмешательства проводились на ПМЖВ, на втором месте была ПКА, затем ОВ. Статистически значимых различий в группах исследования относительно локализации стентов не было установлено. В 326 (33,1%) случаях наблюдалось многососудистое поражение коронарных сосудов, при этом проводилась имплантация двух и более стентов.

Далее мы провели сравнение результатов клинических данных и лабораторных анализов в группах сравнения в зависимости от наличия в анамнезе коронавирусной инфекции. С этой целью мы разделили основную и контрольную группы на подгруппы лиц с перенесенной КВИ и без КВИ: группа 1 – лица с рестенозом и КВИ, группа 2 – с рестенозом без КВИ, группа 3 – с повторной реваскуляризацией миокарда без рестеноза с КВИ и группа 4 – с повторной реваскуляризацией миокарда без рестеноза без КВИ. По таким показателям, как возраст, пол, наличие коморбидных заболеваний и фракция выброса левого желудочка по данным ЭхоКГ, не было найдено статистически значимых различий. В отношении лабораторных показателей были установлены статистически значимые различия по уровню тропонина ($p < 0,001$), в том числе по группам исследования между уровнем в группе с рестенозом и КВИ в сравнении с группами без рестеноза с КВИ, с рестенозом без КВИ и в группах с реваскуляризацией без КВИ и с рестенозом без КВИ. Уровень D-димера имел статистически значимые различия в группах с перенесенным КВИ в сравнении с группами без КВИ. Такая же тенденция была обнаружена для КФК, КФК-МВ, СРБ и АЧТВ (таблица 4).

Таблица 4. Клинико-лабораторная характеристика пациентов основной и контрольной группы в зависимости от статуса перенесенной КВИ.

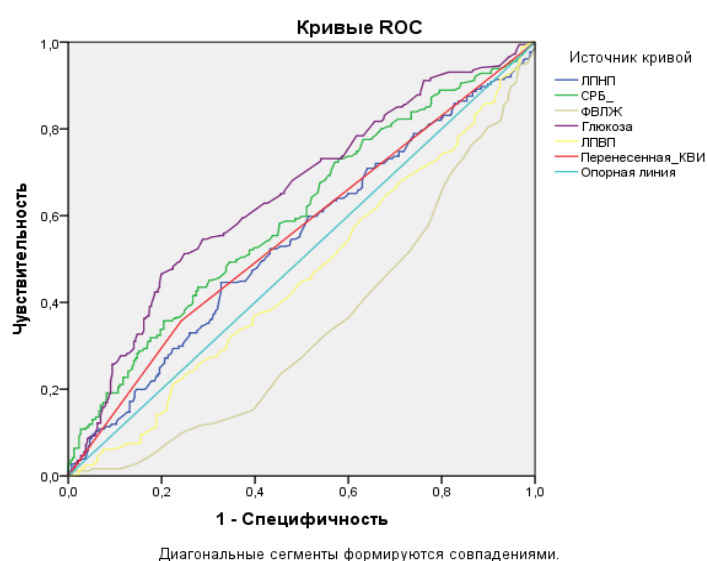
Признаки	Основная группа (Me, Q1-Q3)		Контрольная группа (Me, Q1-Q3)		p*
	КВИ+ (группа 1)	КВИ- (группа 2)	КВИ+ (группа 3)	КВИ- (группа 4)	
Возраст	64 (59-70)	63 (57-72,5)	65 (60-69)	64 (57-72)	0,992
Мужской пол	115 (71,4%)	200 (77,2%)	78 (73,6%)	307 (76,0%)	0,556
АГ	158 (98,1%)	256 (98,8%)	105 (99,1%)	391 (96,8)	0,241**
СД	39 (24,2%)	52 (20,1%)	28 (26,4%)	72 (17,8%)	0,142**
ФВ ЛЖ	51 (45,0-56,0)	53 (46,0-58,0)	52 (46,0-57,0)	51,5 (45,0-56,0)	0,354
Тропонин I мкг/л	0,1 (0,1-3,39)	0,1 (0,1-0,12)	0,1 (0,1-0,62)	0,1 (0,1-0,22)	0,001 P3-1=0,001 P4-1=0,005 P3-2=0,037
d-димер нг/мл	490,0 (350,6-719,0)	415,0 (287,5-574,0)	489,0 (346,75-694,0)	418,0 (283,75-597,25)	0,001 P2-1=0,005 P4-1=0,006 P3-2=0,02 P4-3=0,021

КФК (ЕД/л)	199,0 (147,0-374,0)	183,0 (102-268,0)	196,5 (158,25-364,0)	183,2 (102,0-284,0)	0,001 P2-1=0,003 P4-1=0,005 P3-2=0,003 P4-3=0,005
КФК-МВ (ЕД/л)	22,6 (17,3-48,1)	17,8 (14,1-24,4)	23,65 (16,92-45,75)	18,25 (14,78-29,55)	0,001 P2-1=0,001 P4-1=0,001 P3-2=0,001 P4-2=0,002
Тромбоциты 109/л	237,0 (201,0-272,0)	231,0 (194,0-272,0)	231,5 (195,5-271,0)	230,5 (193,0-272,0)	0,466
СРБ мг/л	12,45 (4,8-19,3)	9,8 (4,79-28,3)	10,2 (4,9-21,7)	6,8 (3,5-11,0)	0,001 P2-1=0,001 P3-2<0,001 P4-2=0,001
Фибриноген г/л	3,32 (2,75-4,18)	3,10 (2,5-3,73)	3,22 (2,71-4,12)	3,18 (2,6-3,8)	0,039 P2-1=0,039
АЧТВ	31,3 (26,76-34,7)	28,0 (24,8-33,0)	31,2 (26,55-34,33)	29,0 (25,3-33,73)	0,001 P2-1=0,003 P3-2=0,026
Креатинин мкмоль/л	83,5 (72-103)	86,0 (72-101,0)	79,85 (69,93-95,2)	88,0 (74,0-103,0)	0,055
АЛТ ЕД/л	27,4 (18,99-37,2)	22,27 (17,0-34,15)	25,05 (17,21-34,0)	25,65 (18,0-38,0)	0,102
АСТ ЕД/л	25,00 (18,3-39,0)	21,9 (17,0-32,0)	25,45 (18,5-40,5)	23,04 (17,27-35,0)	0,009 P2-1=0,021
Лейкоциты 10 ⁹ /л	8,4 (6,5-10,9)	7,87 (6,5-9,9)	8,01 (6,37-9,93)	8,3 (6,73-10,86)	0,132
Гемоглобин (г/л)	141,0 (128,0-152,0)	142,0 (132,0-153,0)	140,0 (128,0-153,5)	143,0 (132,0-153,0)	0,394
МНО	1,0 (0,91-1,1)	0,99 (0,92-1,1)	1,0 (0,9-1,13)	1,0 (0,93-1,1)	0,862
Триглицериды ммоль/л	1,6 (1,12-2,2)	1,7 (1,2-2,45)	1,60 (1,11-2,40)	1,60 (1,12-2,34)	0,802
ЛПВП ммоль/л	0,98 (0,88-1,2)	1,02 (0,9-1,24)	1,0 (0,88-1,25)	1,02 (0,9-1,24)	0,783
Глюкоза ммоль/л	6,18 (5,44-8,51)	6,1 (5,4-7,38)	6,35 (5,42-8,8)	6,01 (5,4-7,37)	0,078
Мочевина ммоль/л	5,9 (4,8-7,5)	5,8 (4,8-7,3)	5,8 (4,7-6,88)	5,8 (4,79-7,3)	0,773
Нейтрофилы %	65,69 ± 11,1	64,35 ± 10,28	66,09 ± 11,06	65,96 ± 10,22	0,234***
Лимфоциты %	24,4 (19,4-33,3)	25,8 (20,7-31,6)	25,0 (17,55-32,05)	24,25 (19,68-31,6)	0,590
ЛПНП ммоль/л	2,85 (2,15-3,4)	2,74 (2,2-3,46)	3,0 (2,22-3,49)	2,7 (2,17-3,48)	0,658
*Критерий Краскела–Уоллиса; **Хи-квадрат Пирсона; *** F–критерий Фишера					

Для оценки независимой взаимосвязи развития ИМ, ассоциированного с рестенозом стента инфаркт-связанной коронарной артерии, был проведен множественный регрессионный анализ (таблица 5). Скорректированные показатели ОШ (AOR) свидетельствовали о статистически значимой положительной взаимосвязи риска развития ИМ у лиц с такими показателями, как глюкоза крови, СРБ, ЛПНП, перенесенная КВИ (1,114; 1,014; 1,199; 1,621 соответственно). ФВЛЖ и ЛПВП имели статистически значимую отрицательную связь с риском ИМ (AOR 0,954; 0,638 соответственно).

Таблица 5. Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления ИМ.

Предикторы	Нескорректированный показатель		Скорректированный показатель	
	OR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Фракция выброса ЛЖ, %	0,945; 0,93–0,960	< 0,001*	0,954; 0,938–0,969	< 0,001*
Глюкоза, ммоль/л	1,154; 1,099–1,212	< 0,001*	1,114; 1,059–1,174	< 0,001*
СРБ, г/л	1,015; 1,009–1,021	< 0,001*	1,014; 1,008–1,019	< 0,001*
ЛПНП, ммоль/л	1,158; 1,009–1,328	0,036*	1,199; 1,034–1,392	0,017*
ЛПВП, ммоль/л	0,599; 0,401–0,896	0,013*	0,638; 0,411–0,989	0,045*
Перенесенная КВИ	1,742; 1,305–2,326	< 0,001*	1,621; 1,189–2,212	0,002*
* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$); OR – отношение шансов; AOR – скорректированный показатель отношения шансов				



При оценке вероятности развития ИМ площадь под кривой (AUC) для ЛПНП составила 0,542 (0,504-0,581, $p=0,03$), для СРБ 0,6 (0,562-0,637, $p=0,0001$), глюкозы крови 0,649 (0,612-0,685, $p=0,0001$), перенесенной КВИ 0,558 (0,519-0,596, $p=0,003$). AUC для ФВ ЛЖ составила 0,343 (0,308-0,378, $p=0,0001$), для ЛПВП – 0,46 (0,422-0,498, $p=0,038$) (рисунок 3).

Рисунок 3. Оценка вероятности развития ИМ с помощью ROC-анализа.

Оценка взаимосвязи между отношениями нейтрофилов к лимфоцитам, лабораторными и клиническими показателями у лиц исследуемых групп

Целью нашего исследования послужила оценка взаимосвязи между отношениями нейтрофилов к лимфоцитам, лабораторными и клиническими показателями у лиц с повторной реваскуляризацией миокарда после перенесенной коронавирусной инфекции для прогноза клинических исходов заболевания. Было установлено, что медианные значения лабораторных показателей ОНЛ не имели статистически значимых различий в основной и контрольной группах. Результаты парного линейного регрессионного анализа связи ОНЛ с лабораторными данными для оценки прогностических возможностей этого показателя представлены в таблице 6.

Таблица 6. Результаты парного линейного регрессионного анализа связи между ОНЛ и лабораторными показателями.

Показатель	r squared		Коэффициент		p	
	Группы исследования					
	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная
тропонин	0,026	0,027	0,062	0,062	0,001	0,001
D-димер	0,039	0,067	0,001	0,001	0,001	0,001
КФК	0,01	0,019	0,001	0,001	0,203	0,002
КФК-МВ	0,007	0,006	0,005	0,003	0,28	0,09
Тромбоциты	0,008	0,0013	0,001	0,001	0,917	0,773
IgG	0,014	0,001	0,0011	0,001	0,892	0,626
IgM	0,06	0,003	-0,118	-0,304	0,455	0,302
СРБ	0,017	0,031	0,024	0,022	0,007	0,001
Фибриноген	0,013	0,001	-0,001	0,01	0,872	0,965
АЧТВ	0,06	0,001	0,013	0,007	0,343	0,56
Креатинин	0,087	0,022	0,011	0,009	0,001	0,001
АЛТ	0,05	0,063	0,031	0,028	0,001	0,001
АСТ	0,051	0,017	0,014	0,008	0,001	0,004

Статистически значимая положительная связь показателя как в основной группе, так и в контрольной группе была установлена в отношении тропонина, D-димера, С-реактивного белка, креатинина, АЛТ и АСТ. В отношении КФК статистически значимая связь была найдена только в контрольной группе лиц без рестеноза.

Результаты линейного регрессионного анализа связи между ОНЛ и клиническими показателями демонстрируют наличие статистически значимой положительной связи показателя с развитием ИМ у пациентов как основной ($p=0,004$), так и контрольной групп ($p<0,001$) и обратной связи с ФВЛЖ в группах исследования ($p=0,001$; $p<0,036$ соответственно) (таблица 7).

Таблица 7. Результаты регрессионного анализа связи между ОНЛ и клиническими показателями.

Показатель	Коэффициент регрессии В		Доверительный интервал				р	
	Группы исследования							
	Основная	Контрольная	Основная		Контрольная		Основная	Контрольная
			Нижняя граница	Верхняя граница	Нижняя граница	Верхняя граница		
Смертность	-0,716	-0,414	-1,683	0,25	-1,464	0,636	0,146	0,439
ИМ	1,183	1,386	0,375	1,991	0,696	2,075	0,004	0,000
Количество стентирований	0,054	-0,08	-0,445	0,553	-0,531	0,363	0,832	0,712
ФВЛЖ	-0,071	-0,072	-0,112	-0,03	-0,108	-0,036	0,001	0,000

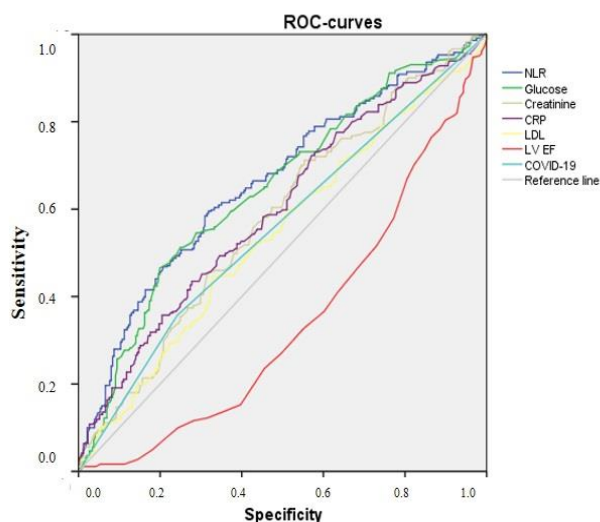


Рисунок 4. ROC-кривая и AUC для модели развития ИМ в зависимости от лабораторных и клинических показателей.

Оценка ближайших последствий текущей коронавирусной инфекции у больных с рестенозом коронарных артерий

Оценка связи текущей острой коронавирусной инфекции с развитием рестеноза коронарных артерий проведена нами в исследовании типа серии случаев за период с мая 2021 г. по декабрь 2021 г. Всем больным после проведения коронарной ангиографии была проведена ангиопластика коронарных артерий со стентированием. После стабилизации и улучшения состояния девять из десяти пациентов с коронавирусной инфекцией были переведены в инфекционные отделения, один пациент умер. Средний возраст пациентов в группе исследования составил 65,7 лет (от 46 до 80 лет); в группе сравнения – 66,2 лет. Все пациенты группы исследования были госпитализированы по поводу острого нарушения коронарного кровообращения, требующего реваскуляризации миокарда, из них в семи случаях наблюдался STEMI и в трех случаях NSTEMI. Только в одном случае была диагностирована COVID-ассоциированная пневмония (КТ 3) со смертельным исходом. У другого пациента установлен повторный случай КВИ с интервалом в 11 месяцев после перенесенной COVID-ассоциированной пневмонии на фоне легочного фиброза и хронической дыхательной недостаточности III степени.

Признаки острой дыхательной недостаточности, сопровождающиеся снижением сатурации кислородом, тахикардией и тахипноэ, наблюдались у шести пациентов исследуемой группы. Все пациенты получали кислородную поддержку. Признаки респираторного дистресс-синдрома отмечены у двух пациентов. В группе сравнения наблюдалось снижение сатурации кислорода у трех пациентов ($P = 0,218$). Предыдущая реваскуляризация миокарда у лиц исследуемых групп проводилось в сроки от 8 дней до 14 лет. У трех пациентов фракция выброса по данным эхокардиографии была сохранена; у трех пациентов она была умеренно снижена; у остальных пациентов она была значительно снижена. В большинстве случаев рестеноза его локализацией была ПМЖВ; в трёх случаях это была ПКА; в четырех случаях это была ОВ. В группе сравнения преобладающей локализацией рестеноза была ПМЖВ (пять случаев), а в

Площадь под ROC-кривой для AUC для ОНЛ составила 0,664 при 95% ДИ от 0,627 до 0,700 ($p < 0,001$). Для уровня глюкозы площадь под ROC-кривой для AUC составила 0,649, ДИ [0,612; 0,685]; для креатинина – 0,581, ДИ [0,543; 0,618]; для СРБ – 0,600, ДИ [0,562; 0,637]; для ЛПНП – 0,542, ДИ [0,504; 0,581]; а для КВИ – 0,558, ДИ [0,519; 0,596]. Площадь под ROC-кривой для ФВЛЖ составила 0,343, ДИ [0,308; 0,378] (рисунок 4).

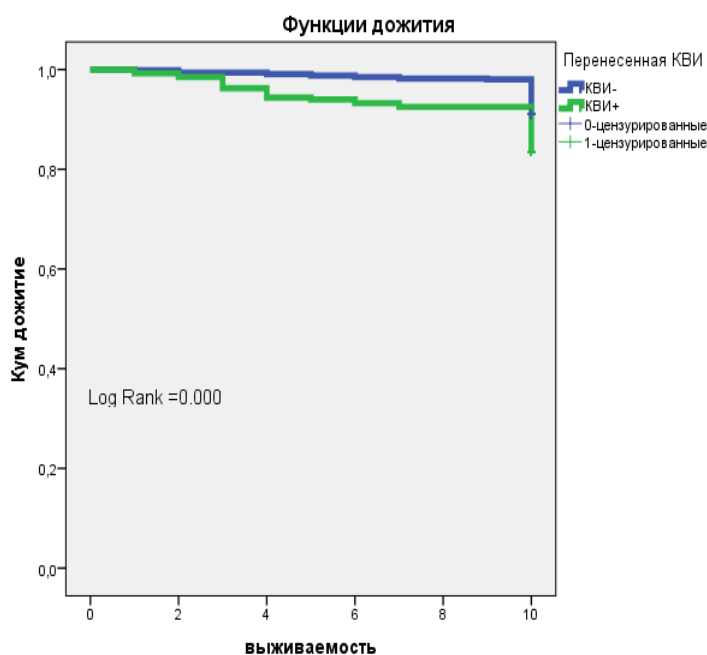
четырёх случаях это была ПКА. Снижение фракции выброса левого желудочка в группе сравнения было установлено в пяти случаях. Статистически значимые различия этого показателя в исследуемых группах не установлены ($P=0,56$).

В трёх случаях отмечался умеренный лейкоцитоз на фоне высокого уровня сердечных маркеров. Высокий D-димер был обнаружен только в двух случаях острой инфекции. Почти у всех пациентов наблюдалась тенденция к повышению уровня ЛПНП до верхней границы нормальных значений, тогда как уровень ЛПВП находился на уровне нормальных величин или ниже нижней границы нормы. Для уровня фибриногена различия в группах исследования были значимыми ($p=0,019$).

Таким образом, проведенный нами анализ 10 случаев рестеноза на фоне острой коронавирусной инфекции демонстрировал отсутствие статистически значимых различий по основным клиническим, лабораторным показателям и данным инструментального обследования за исключением показателей фибриногена и IgG, которые были статистически значимо выше в основной группе исследования.

Оценка общей госпитальной выживаемости у больных с повторной реваскуляризацией коронарных артерий

Нами был проведен анализ общей госпитальной выживаемости у исследуемых лиц ($N=931$) в зависимости от наличия КВИ по методу Каплана-Мейера. Среднее время дожития у лиц с



перенесенной КВИ ($N=269$) составило $9,53 \pm 0,106$ (95% ДИ $9,32-9,74$) дней, в группе без КВИ ($N=662$) – $9,89 \pm 0,032$ (95% ДИ $9,83-9,96$). Различия общей выживаемости на госпитальном этапе, были статистически значимы ($\chi^2=12,144$; $p<0,001$) (рисунок 5). В группе лиц с перенесенной КВИ было зафиксировано 20 случаев с летальным исходом (7,5 %), тогда как у лиц, не перенесших КВИ – 13 случаев (2,0 %) ($p<0,001$).

Рисунок 5. Кривая общей госпитальной выживаемости в зависимости от наличия текущей КВИ.

При оценке функции риска развития летального исхода в зависимости от наличия КВИ на госпитальном этапе было установлено четырехкратное превышение риска неблагоприятного исхода в группе лиц, перенесших КВИ.

Оценка отдаленных последствий текущей коронавирусной инфекции у больных с повторной реваскуляризацией коронарных артерий

При оценке выживаемости исследуемых пациентов (N=931) в течение года в зависимости от наличия КВИ в анамнезе по методу Каплана-Мейера среднее время дожития до неблагоприятного сердечно-сосудистого события в группе лиц с перенесенной КВИ (N=269) составило $316,7 \pm 6,982$ (95% ДИ 303,0-330,4) дней, в группе лиц без КВИ (N=662) этот показатель составил $340,14 \pm 3,243$ (95% ДИ 333,8-346,5) дней. Различия в группах сравнения были статистически значимыми ($\chi^2 = 11,611$; $p < 0,001$). В группе лиц, перенесших COVID-19, было зафиксировано 44 случая неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (16,5%), у лиц, не перенесших COVID-19 – 59 случаев (8,9%) ($p < 0,001$). Оценка функции риска развития неблагоприятного исхода в зависимости от наличия КВИ в течение года показала двукратное превышение риска смерти в группе лиц, перенесших КВИ.

Характеристика выживаемости пациентов в зависимости от наличия рестеноза коронарных артерий и КВИ в течение года представлена на рисунке 6. Пациенты в данной ситуации распределены на четыре группы: 1) с рестенозом коронарных артерий и перенесенной КВИ; 2) пациенты с рестенозом без КВИ; 3) пациенты с повторной реваскуляризацией коронарных артерий без рестеноза с КВИ; 4) пациенты с повторной реваскуляризацией коронарных артерий без рестеноза без КВИ.

В первой группе средняя величина времени дожития оказалась минимальной – $309,5 \pm 9,4$ дней [95% ДИ 290,9; 328,01]; в третьей группе этот показатель составлял $327,7 \pm 10,1$ дней [95% ДИ 307,9; 347,4]; во второй и четвертой группах пациентов без перенесенной КВИ в анамнезе средние значения времени дожития были максимальными и практически одинаковыми – $340,9 \pm 5,1$ [95% ДИ 330,9; 350,9] и $339,6 \pm 4,2$ [95% ДИ 331,4; 347,9] соответственно.

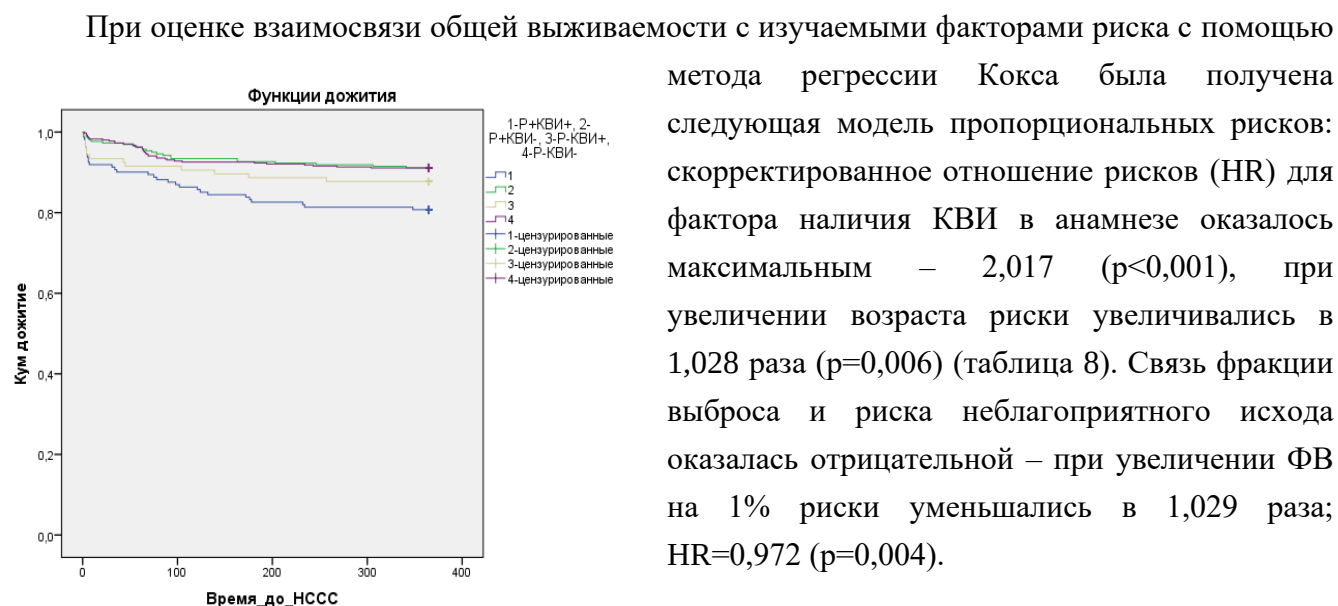


Рисунок 6. Характеристика функции дожития пациентов в зависимости от наличия рестеноза коронарных артерий и КВИ в течение года.

Таблица 8. Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от влияния отдельных факторов.

Фактор риска	Нескорректированный риск		Скорректированный риск	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
Наличие КВИ	1,948; 1,319 – 2,879	<0,001*	2,017; 1,364 – 2,981	<0,001*
Фракция выброса ЛЖ	0,972; 0,954 – 0,991	0,004*	0,972; 0,953 – 0,991	0,004*
Возраст	1,028; 1,008 – 1,049	0,005*	1,028; 1,008 – 1,048	0,006*

Основными факторами риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после реваскуляризации миокарда послужили факт перенесенной КВИ, возраст пациента и снижение фракции выброса левого желудочка.

Разработка алгоритма прогнозирования рестеноза коронарных артерий у пациентов с предшествующей реваскуляризацией, перенесших КВИ.

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития рестеноза в зависимости от С-реактивного белка, тропонина I, ЛПНП, КВИ методом бинарной логистической регрессии, поскольку результаты проведенного множественной логистической регрессии показали статистически значимые данные именно по этим показателям. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Модель объясняет 16,1% наблюдаемой дисперсии в определении рестеноза коронарных артерий (таблица 9).

Таблица 9. Характеристика связи предикторов модели с вероятностью выявления рестеноза.

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
С-реактивный белок	1,009; 1,003 – 1,014	0,002*	1,008; 1,002 – 1,014	0,009*
Тропонин I	1,07; 1,004 – 1,012	0,034*	1,04; 1,001 – 1,018	0,042*
ЛПНП	1,018; 1,007 – 1,024	0,019*	1,014; 1,005 – 1,019	0,036*
Перенесенная КВИ	2,378; 1,779 – 3,180	< 0,001*	2,348; 1,745 – 3,155	< 0,001*

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

Прогностическая модель легла в основу создания калькулятора риска развития рестеноза коронарных артерий в программе Excel. Основными индикаторами для расчета риска послужили наличие КВИ, уровень тропонина, СРБ и ЛПНП. При значении $p > 0,477$ риск рестеноза увеличивается обратно показателю (рисунок 7). На основании данных нами был разработан алгоритм по ведению больных с рестенозом стента у пациентов с перенесенной COVID-19 (рисунок 8).

СРБ	Тропонин I	ЛПНП	Перенесенная КВИ	z	e-z	p
66,4	3,7	4,1	1	0,7647	0,46547	0,68237
0,5312	0,0259	0,1476	0,853			

Риск развития рестеноза при $p > 0,477$

Рисунок 7. Калькулятор расчета риска развития рестеноза у пациентов с предшествующей реваскуляризацией миокарда



Рисунок 8. Алгоритм по ведению больных с реваскуляризацией коронарных артерий с перенесенной КВИ.

Выводы

1. Удельный вес лиц с перенесенной коронавирусной инфекцией в группе лиц с рестенозом стента коронарной артерии оказался существенно выше, чем в группе без рестеноза (38,4 % vs 20,8%). Максимальное повышение шансов рестеноза коронарных артерий наблюдалось у больных, перенесших коронавирусную инфекцию (ОШ=2,378, $p<0,001$); повышение уровня СРБ приводило к их росту в 1,09 раз ($p<0,001$); для сахарного диабета ОШ=1,137. Для признака КВИ в анамнезе площадь под кривой (AUC) составила $0,588\pm0,019$ [95% ДИ 0,551; 0,625] ($p<0,001$). Для СРБ AUC составила $0,556\pm0,018$ [95% ДИ 0,519; 0,593] ($p=0,003$).

2. В основной группе на момент включения в исследование 55 % пациентов имели очень поздний рестеноз стента, 36,2% имели поздний рестеноз стента, 8,8% имели подострый рестеноз стента. Результаты нашего исследования позволяют сделать вывод о наличии статистически значимой положительной связи между вероятностью развития инфаркта миокарда и перенесенной коронавирусной инфекцией, повышением уровней С-реактивного белка, ЛПНП и глюкозы в крови, а также снижением ФВ ЛЖ и ЛПВП. Установлены статистически значимые различия в группах исследования в зависимости от перенесенной коронавирусной инфекции по уровням таких лабораторных показателей, как D-димер ($p<0,001$), КФК ($p<0,001$), КФК-МВ ($p<0,001$), СРБ ($p<0,001$) и АЧТВ ($p<0,001$). Для фибриногена и АСТ статистически значимые различия были найдены в основной группе между подгруппами с КВИ и без КВИ ($p=0,039$; $p=0,009$ соответственно). Эти данные позволяют судить о неблагоприятной роли перенесенной коронавирусной инфекции в процессе формирования рестеноза стента коронарных артерий.

3. Оценка ближайших последствий перенесенной КВИ показала, что среднее время дожития в группе с перенесенной КВИ составило $9,53\pm0,106$ (95% ДИ 9,32-9,74) дней, в группе

пациентов, не перенесших КВИ – $9,89 \pm 0,032$ (95% ДИ 9,83-9,96). Различия общей выживаемости на госпитальном этапе были статистически значимы ($\chi^2=12,144$; $p<0,001$). Установлено четырехкратное превышение риска неблагоприятного исхода в группе лиц, перенесших КВИ. При оценке отдаленных последствий установлено двукратное превышение риска смерти в группе лиц, перенесших КВИ. В группе лиц с рестенозом, перенесших КВИ, средняя величина времени дожития оказалась минимальной – $309,5 \pm 9,4$ дней [95% ДИ 290,9; 328,01]; в группе без рестеноза, но с КВИ в анамнезе этот показатель составлял $327,7 \pm 10,1$ дней [95% ДИ 307,9; 347,4], тогда как в группах лиц без КВИ он не имел статистически значимых различий ($340,9 \pm 5,1$ [95% ДИ 330,9; 350,9] и $339,6 \pm 4,2$ [95% ДИ 331,4; 347,9] соответственно). Скорректированное отношение рисков для фактора наличия КВИ в анамнезе оказалось максимальным – 2,017 ($p<0,001$), при увеличении возраста риски увеличивались в 1,028 раза ($p=0,006$).

4. Разработана прогностическая модель для определения вероятности развития рестеноза в зависимости от СРБ, тропонина I, ЛПНП, КВИ методом бинарной логистической регрессии. Модель явилась статистически значимой, она объясняет 16,1% наблюдаемой дисперсии в определении рестеноза коронарных артерий. Площадь под ROC-кривой составила $0,606 \pm 0,019$ с 95% ДИ: 0,570 – 0,643. Данная модель легла в основу создания калькулятора риска развития рестеноза коронарных артерий (индикаторами для расчета риска послужили наличие КВИ в анамнезе, уровень тропонина, СРБ и ЛПНП), а также алгоритма его прогнозирования.

Практические рекомендации

1. При ведении пациентов с реваскуляризацией в анамнезе необходимо учитывать, что риски развития рестеноза внутри стента возрастают при наличии в анамнезе коронавирусной инфекции, сахарного диабета, повышении уровня таких лабораторных показателей, как D-димер, высокочувствительный тропонин-I, СРБ, КФК, КФК-МВ, АСТ, фибриноген и АЧТВ.

2. Пациентам, перенесшим реваскуляризацию миокарда в прошлом, при наличии коронавирусной инфекции в анамнезе, на амбулаторном этапе необходим тщательный контроль перечисленных лабораторных и инструментальных показателей, имеющих связь с неблагоприятными исходами, даже при отсутствии клинических проявлений.

3. Долгосрочное мониторинг состояния здоровья у лиц, перенесших в прошлом реваскуляризацию миокарда после COVID-19, должно включать проведение ЭКГ через каждые три месяца и мониторинг ЭКГ по Холтеру через 6 месяцев, а также мониторинг лабораторных показателей. В сомнительных случаях перед коронарной ангиографией целесообразно применить визуализирующие методы диагностики. Контрольная коронарография через 6-12 месяцев может быть рекомендована вне зависимости от наличия или отсутствия симптомов.

4. Необходим тщательный мониторинг за принимаемой антитромботической терапией с определением приверженности к лечению и проведением активов на дому для оценки комплаентности пациента. Данная группа пациентов должна участвовать в реабилитационных программах для улучшения прогноза.

5. Учитывая, что показатель ОНЛ демонстрировал высокую прогностическую способность в отношении развития неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда в прошлом при наличии коронавирусной инфекции в анамнезе, при оценке их состояния как на амбулаторном, так и госпитальном уровне необходимо проводить расчет этого показателя.

6. Для оценки риска развития рестеноза коронарных артерий целесообразно применять разработанный методом бинарной логистической регрессии калькулятор расчета риска развития рестеноза у пациентов с предшествующей реваскуляризацией миокарда. Основными индикаторами для расчета риска послужили наличие коронавирусной инфекции в анамнезе, уровень высокочувствительного тропонина I, ЛПНП и СРБ.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Батенова Г.Б. Оценка прогностической способности отношения тромбоцитов к лимфоцитам у пациентов с реваскуляризацией миокарда после коронавирусной инфекции / Г.Б. Батенова, Е.И. Дедов, А.Ю. Орехов, Д.Г. Ыгиева, М.Р. Пивин, Л.М. Пивина // Клиническая медицина. – 2025. – Т. 103, № 5. – С. 361–368.
2. Батенова Г.Б. Оценка связи клинических и лабораторных показателей с перенесенной коронавирусной инфекцией у больных с рестенозом коронарных артерий / Г.Б. Батенова, Е.И. Дедов., А.Ю. Орехов, А.А. Дюсупов, Д.Г. Ыгиева, М.Р. Пивин, А.М. Манатова, Л.М. Пивина // Архив внутренней медицины.– 2025.-№ 1.- С. 42-56.
3. Pivina L. Peculiarities of in-Stent Thrombosis and Restenosis in Coronary Arteries Post-COVID-19: A Systematic Review of Clinical Cases and Case Series. / L.Pivina, G.Batenova, N.Omarov, D.Ygiyeva, A.Messova, G Alibayeva, U.Jamedinova, R.Kurumbayev, M.Pivin // Open Access Emergency Medicine. – 2025. – № 17 – P. 15-30.
4. Pivina L. Assessment of the Predictive Ability of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with In-Stent Restenosis after COVID-19. / L. Pivina, G. Batenova, D. Ygiyeva, A. Orekhov, M. Pivin, A. Dyussupov // Diagnostics. – 2024. – Т.14. - №20. – С. 2262.
5. Батенова Г.Б. Restenosis of Coronary Arteries in Patients with Coronavirus Infection: Case Series / Г.Б. Батенова, Л.М. Пивина, Е.И. Дедов // Case Rep Med. – 2023.- № 9.- С.3000420.
6. Батенова Г.Б. Coronary Heart Disease and Coronavirus Disease 2019: Pathogenesis, Epidemiology, Association with Myocardial Revascularization / Г.Б. Батенова, Е.И. Дедов, И.Г. Никитин, О.А. Эттингер // Open Access Maced J Med Sci. – 2022. – № 10(F). С. 319-325.
7. Батенова Г.Б. Association between COVID-19, stent thrombosis, and restenosis / Г.Б. Батенова, Е.И. Дедов, И.Г. Никитин, О.А. Эттингер // Наука и Здравоохранение. – 2022. – Т.24. – № 5. – С. 12-19.
8. Батенова Г.Б. In-stent thrombosis and restenosis of the coronary arteries in patients with coronary heart disease after coronavirus infection / Г.Б. Батенова, Л.М. Пивина, Е.И. Дедов // Наука и Здравоохранение. – 2024. – Т.24. – № 1. – С. 118-124.
9. Батенова Г.Б. Epidemiological aspects of in-stent thrombosis and restenosis of coronary arteries in patients with previous revascularization after coronavirus infection / Г.Б. Батенова, Л.М. Пивина, Е.И. Дедов // Наука и Здравоохранение. – 2024. – Т.24. – № 2. – С. 97-103.

10. Батенова Г.Б. Ишемическая болезнь сердца и COVID-19: патогенез, эпидемиология, ассоциация с реваскуляризациями миокарда / Г.Б. Батенова, Е.И. Дедов // Сборник тезисов III Всероссийского конгресса клинической медицины с международным участием им. С.С. Зимницкого, 8-9 декабря 2022 года, КГМА, Россия. – С. 14-15.
11. Ыгиева Д.Г. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in patients undergoing myocardial revascularization with non-ST elevation acute coronary syndrome / Д.Г. Ыгиева, Г.Б. Батенова // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2022. – 78:S1–S163.
12. Батенова Г.Б. Ассоциация между рестенозированием коронарных артерий и коронавирусной инфекцией: серия случаев / Г.Б. Батенова, Е.И. Дедов, И.Г. Никитин, О.А. Эттингер // Сборник тезисов XVI международная научно-практическая конференция им. Атчабарова Б.А. «Экология. Радиация. Здоровье», 28-29 августа 2023 года, г. Семей, Казахстан. – С. 60-61.
13. Батенова Г.Б. Ишемическая болезнь сердца и коронавирусная инфекция: патогенез, эпидемиология, связь с реваскуляризацией миокарда / Г.Б. Батенова, Е.И. Дедов, И.Г. Никитин, О.А. Эттингер // Сборник тезисов XVI международная научно-практическая конференция им. Атчабарова Б.А. «Экология. Радиация. Здоровье», 28-29 августа 2023 года, г. Семей, Казахстан. – С. 61-62.
14. Пивина Л.М. Создание регистра для изучения связи между перенесенной коронавирусной инфекцией и повторной реваскуляризацией миокарда у лиц с ишемической болезнью сердца / Л.М. Пивина, Г.Б. Батенова, Д. Кривобоков // Сборник тезисов III Международной научно-практической конференции «Современная фармация: новые подходы в образовании и актуальные исследования», 27 октября 2023 года, г. Астана, Казахстан. – С. 256-257.
15. Батенова Г.Б. Оценка последствий COVID -19 у пациентов с рестенозом и тромбозом стентов коронарных артерий на основе создания специализированного регистра / Г.Б. Батенова, Л.М. Пивина, Е.И. Дедов // Сборник тезисов международной конференции по неотложной медицине, посвященной памяти д.м.н., проф., член-корр. НАЕК РК А.З. Дюсупова, 23.02.2024 года, г. Семей, Казахстан. – С. 40-41.
16. Пивина Л.М. Особенности тромбозов и рестенозов стентов у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции: систематический обзор клинических случаев/Л.М. Пивина, Г.Б. Батенова, Е.И. Дедов // Сборник тезисов международной конференции по неотложной медицине, посвященной памяти д.м.н., проф., член-корр. НАЕК РК А.З. Дюсупова 23.02.2024 года, г. Семей, Казахстан. – С. 105-106.
17. Pivina L. Survival Analysis of Patients with Coronary Artery Stent Restenosis After Coronavirus Infection/ L.Pivina, G. Batenova, A.Orekhov, // 10th Eurasian Emergency Medicine Congress» ECG and Cardiovascular Emergencies, Antalya, Turkey. – P.197.
18. Batenova G. Evaluation of Clinical and Laboratory Parameters in Patients with History of Coronavirus Infection with Restenosis of Coronary Arteries/ G. Batenova, L.Pivina, A.Orekho, // 10th Eurasian Emergency Medicine Congress» ECG and Cardiovascular Emergencies, Antalya, Turkey. – P.197.
19. Батенова Г.Б. Оценка связи клинических и лабораторных показателей с перенесенной коронавирусной инфекцией у больных с рестенозом коронарных артерий/ Батенова Г.Б., Пивина

Л.М., Орехов А.Ю. // Сборник тезисов II международного MED-конгресса «Человек и здоровье. Мультидисциплинарный подход в медицине» 17-18 октября 2024 года, г. Семей. – С.23-25.

20. Пивина Л.М. Оценка прогностической способности отношения нейтрофилов к лимфоцитам у лиц с реваскуляризацией миокарда, перенесших коронавирусную инфекцию / Пивина Л.М., Батенова Г.Б., Орехов А.Ю. // Сборник тезисов II международного MED-конгресса «Человек и здоровье. Мультидисциплинарный подход в медицине» 17-18 октября 2024 года, г. Семей. – С.61-63.

21. Пивина Л.М. Анализ выживаемости пациентов с рестенозом стента коронарных артерий после перенесенной коронавирусной инфекции/ Пивина Л.М., Батенова Г.Б., Орехов А.Ю. // Сборник тезисов II международного MED-конгресса «Человек и здоровье. Мультидисциплинарный подход в медицине» 17-18 октября 2024 года, г. Семей. – С.63-65.

22. Ыгиева Д.Г. Эпидемиологические аспекты рестеноза коронарных артерий у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию/ Ыгиева Д.Г., Батенова Г.Б., Пивина Л.М. // Сборник тезисов II международного MED-конгресса «Человек и здоровье. Мультидисциплинарный подход в медицине» 17-18 октября 2024 года, г. Семей. – С.132-133.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания	АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ОТЛ – отношения тромбоцитов к лимфоцитам
КВИ – коронавирусная инфекция	ОКС – острый коронарный синдром
COVID-19 – коронавирусная инфекция	КАГ – коронарная ангиография
АЛТ – аланинаминотрансфераза	ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
АСТ – аспартатаминотрансфераза	ОШ – отношение шансов
СРБ – С-реактивный белок	СД – сахарный диабет
КФК – креатинфосфокиназа	АГ – артериальная гипертензия
IgG – иммуноглобулин G	КК – креатинкиназа
IgM – иммуноглобулин M	AUC – площадь под кривой
ОНЛ – отношения нейтрофилов к лимфоцитам	Roc – receiver operating characteristic curve