

На правах рукописи

Гущина Олеся Игоревна

**ОСТРЫЕ КОРОНАРНЫЕ СОБЫТИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ,
ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗ**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ложкина Наталья Геннадьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Сафарова Айтен Фуад кызы

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В. С. Моисеева медицинского института, профессор кафедры

доктор медицинских наук, профессор

Кашталап Василий Васильевич

федеральное государственное бюджетное научное учреждение «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», отдел клинической кардиологии, заведующий отделом; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита диссертации состоится «___»_____2025 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.04, созданного на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 6.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте <https://rsmu.ru>

Автореферат разослан «___»_____2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Гордеев Иван Геннадьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Пандемия COVID-19, с самого начала своего непредсказуемого распространения по всему миру, остается в центре внимания медицинского сообщества, привлекая к обсуждениям о ее текущем воздействии и долгосрочных последствиях. Несмотря на выработку иммунных ответов среди населения и широкое внедрение вакцинации, новые случаи заболевания COVID-19 продолжают регистрироваться, и существует опасность появления новых вариантов вируса SARS CoV-2, которые могут нести различные эпидемиологические угрозы (Ramesh S. M. et al., 2021).

Особенно тревожны сочетания COVID-19 с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые значительно увеличивают риск тяжелых осложнений и смертности среди зараженных (Buja L. M. et al., 2020, Guan W. et al., 2020). Случаи острых коронарных синдромов (ОКС), когда они происходят на фоне инфекции SARS CoV-2, могут иметь клинические особенности, существенно отличающиеся от традиционных проявлений этого сердечного заболевания, что требует особого клинического подхода и внимания медицинских специалистов. Проявления острого коронарного синдрома могут быть скрыты симптомами тяжёлой вирусной инфекции, и наоборот – признаки инфекции могут маскироваться под острый коронарный синдром (Brown A. et al., 2021, Tedeschi D. et al., 2021, Коков Л. С. и др., 2022). Понимание влияния COVID-19 на течение ОКС может помочь ранней диагностике и разработке целевых терапевтических стратегий и определяет важность изучения патогенеза, стратификации риска, выбора оптимальной персонализированной терапии и оценки отдаленного прогноза острых коронарных событий на фоне инфекции, вызванной SARS CoV-2. В этом случае в ранней диагностике и лечении может помочь поиск нового набора биомаркеров. Одна из стратегий, которая сравнительно недавно стала использоваться для выявления молекулярных механизмов, вовлечённых в сердечно-сосудистые заболевания, основывается на метаболомном подходе (Amiri Pournalijan M. et al., 2019, Ichi I. et al., 2006).

В соответствии с вышеизложенным, острые коронарные события, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией, представляют собой специфический фенотип, требующий новых подходов к диагностике и лечению, учитывая их взаимосвязь с повышенной смертностью и риском осложнений. Изучение этого фенотипа имеет решающее значение для оптимизации клинической практики и планирования здравоохранения в условиях пандемии.

Степень разработанности темы диссертации

С началом пандемии SARS CoV-2 в исследованиях была продемонстрирована связь COVID-19 и ССЗ (Deng, S. Q. et al., 2020, Tan Z. C. et al., 2020). У пациентов, инфицированных

SARS CoV-2 на фоне ранее существовавшего сердечно-сосудистого заболевания, наблюдается повышенный риск тяжелого течения инфекции и смерти (Brown A. et al., 2021, Kang Y. et al., 2020).

Инфаркт миокарда (ОИМ) является относительно частым осложнением у пациентов с COVID-19. В комплексном обзоре Garcia M. et al. в *European Heart Journal* сообщается о распространенности ОИМ у пациентов с COVID-19 от 2 % до 10 % в зависимости от исследуемой популяции и тяжести COVID-19 (Garcia M. et al 2020). Отмечен высокий уровень смертности в этой группе больных (Kumar N. et al. 2021).

При установлении клинического диагноза серьезной трудностью является позднее и часто нетипичное проявление симптомов заболевания, в том числе запоздалое изменение показателей, указывающих на повреждение миокарда. Исследование White H. et al. (2020) продемонстрировало, что повышенные уровни тропонина являются высокочувствительными и специфичными для диагностики ОИМ. Однако в контексте COVID-19 эти биомаркеры могут быть искажены системным воспалением и другими сопутствующими заболеваниями. В данном случае в ранней диагностике и лечении может помочь поиск нового набора биомаркеров. Комбинация традиционных сердечных биомаркеров со специфическими биомаркерами COVID-19 может обеспечить более комплексную оценку пациентов. Обзор Garcia et al. (2021) подчеркивает важность интеграции таких биомаркеров для повышения точности диагностики и стратификации риска. Например, повышенные уровни тропонина при высоком уровне D-димера и СРБ могут указывать на более высокий риск тромбоэмболических осложнений и худшие результаты (Lippi G. et al. 2020, Kotecha T. et al. 2021). Однако требуется поиск более специфических показателей, проверка этих биомаркеров в более крупных когортах и изучение их потенциала в руководстве терапевтическими вмешательствами.

Гипотеза исследования

Выявление предикторов неблагоприятного госпитального и постгоспитального исхода у больных с острым коронарным синдром в сочетании с SARS CoV-2 инфекцией на основе оценки клинических, биохимических, функциональных и метаболомных показателей будет способствовать оптимизации их ведения.

Цель исследования

Поиск предикторов неблагоприятного госпитального и постгоспитального исхода у больных с острым коронарным синдром в сочетании с SARS CoV-2 инфекцией с оценкой клинических, биохимических, функциональных и метаболомных показателей.

Задачи исследования

1. Определить влияние различных клинических, биохимических, функциональных параметров на течение острого коронарного синдрома в сочетании с SARS CoV-2 инфекцией.

2. Произвести оценку факторов риска неблагоприятного отдаленного исхода острого коронарного синдрома в сочетании с SARS CoV-2 инфекцией.
3. Создать способ оценки риска госпитального летального исхода у больных с острым коронарным синдромом в сочетании с SARS CoV-2 инфекцией
4. Провести метаболомный скрининг у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с SARS CoV-2 и выделить ключевые метаболиты – предикторы госпитального периода.

Научная новизна

Представлены клиничко-анамнестические характеристики пациентов с ОКС, произошедшим на фоне острой SARS-COV 2 инфекции, а также особенности клинического течения ОКС на госпитальном этапе, особенности метаболомного профиля указанной категории пациентов, а также годовые исходы после референсного события.

Установлены предикторы летального исхода на госпитальном этапе: у пациентов оценены различные факторы риска тяжелого течения острого коронарного события в сочетании с SARS-COV 2 инфекцией.

Установлены связанные с неблагоприятным прогнозом факторы (летальный исход, а также комбинированная конечная точка) в течение госпитализации и по прошествии года после референсного события у пациентов, перенесших острый коронарный синдром в сочетании с COVID-19: возраст пациента, наличие любой формы фибрилляции предсердий, исключая впервые возникшую, повышенный уровень ферритина, гипоальбуминемия, анемия как остро возникшая в момент госпитализации так и присутствующая на момент поступления, дефицит железа, острое почечное повреждение (ОПП), предшествующая хроническая болезнь почек (ХБП) любого класса, тяжелое или крайнее тяжелое течение SARS-COV 2 инфекции.

Была создана сложная регрессионная модель, которая позволяет с высокой точностью предсказывать вероятность летального исхода в стационаре у пациентов с острыми коронарными синдромами (ОКС), переносящих инфекцию SARS-CoV-2. При разработке модели учтены различные факторы, способные влиять на исход заболевания. Среди них - возраст пациента, предсердная фибрилляция (за исключением впервые диагностированной или возникшей на фоне ОКС), с течением инфекции COVID-19 от тяжелой до крайне тяжелой формы, а также острое повреждение почек, наличие в анамнезе хронической болезни почек, показатели ферритина и альбумина в сыворотке крови, а также уровень глюкозы при госпитализации. Эта мультимодель, совмещающая эти параметры, является инструментом для медицинских специалистов, обеспечивающим повышенную точность в прогнозировании исходов для пациентов, сочетающих ОКС с инфекцией SARS-CoV-2.

Проведён анализ метаболомного профиля пациентов с острым коронарным синдромом,

протекающим на фоне инфекции SARS-CoV-2. Определены метаболиты, связанные с высоким риском летального исхода в этой группе больных: обширное представительство группы церамидов (девятнадцать соединений), а также пять метаболитов класса сфингомиелинов (SM) и четыре метаболита класса гликозилцерамидов (GC). В подгруппе с летальным исходом уровни церамидов значительно ниже, чем в подгруппе выживших пациентов, что указывает на парадоксальную реакцию метаболической системы организма на острое коронарное событие в сочетании с COVID-19.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании проведенного анализа определена связь ряда факторов с неблагоприятным госпитальным прогнозом у лиц с ОКС с сопутствующей SARS CoV-2 инфекцией. Оценены риски годичной комбинированной конечной точки (включающей смерть от всех причин, тромбоз стента, повторный инфаркт миокарда, ишемический инсульт).

Реализован калькулятор в виде табличного процессора Excel на основе разработанной математической модели определения риска госпитальной летальности у больных с ОКС и сопутствующей SARS CoV-2 инфекцией. Данный инструмент, предназначенный для практикующих врачей, позволяет проспективно выявлять группу пациентов с высоким риском, что способствует индивидуализированному подходу к лечению и мониторингу, включая пребывание в палатах интенсивной терапии.

Разработанная прогностическая модель позволяет определить пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода на этапе госпитализации при определённом сочетании клинических и лабораторных показателей. Полученные результаты могут послужить основой для создания методов диагностики, а также комплексных лечебных и профилактических мер, направленных на повышение выживаемости среди этой группы пациентов.

Изучены перспективные в качестве скрининговых метаболиты плазмы крови, ассоциированные с риском высокой летальности у лиц с острым коронарным синдромом в сочетании с новой коронавирусной инфекцией.

Методология и методы диссертационного исследования

Исследование зиждется на научно-исследовательских работах российских и зарубежных авторов, посвященных изучению ишемической болезни сердца, острого коронарного синдрома и новой коронавирусной инфекции.

Проведено клиническое, инструментальное и лабораторное обследование 225 пациентов, поступивших с диагнозом острый коронарный синдром и новой коронавирусной инфекцией в региональный сосудистый центр с последующей ретроспективной и проспективной оценкой течения заболевания. Данная диссертация была выполнена с использованием ресурсов Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины и

Новосибирского государственного медицинского университета, которые входят в систему Министерства здравоохранения России. Клинические исследования основывались на практике ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1».

Этические аспекты исследования прошли одобрение со стороны Этического комитета Новосибирского государственного медицинского университета. Отбор пациентов для исследования проходил в региональном сосудистом центре при указанной клинической больнице.

Участникам исследования были проведены все необходимые медицинские обследования с использованием современного и сертифицированного оборудования, в полном соответствии с действующими на момент лечения клиническими руководствами. Диагностический комплекс включал в себя: полимеразную цепную реакцию для выявления COVID-19, полное и биохимическое исследование крови, определение D-димера в рамках коагулограммы, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ) на момент приема пациента, компьютерную томографию грудной клетки (КТ ОГК), а также коронароангиографию (КАГ) с последующей перкутанной транслюминальной баллонной ангиопластикой и установкой стента в пораженную артерию.

В момент включения в исследование у 73 человек произведен забор плазмы крови для оценки метаболомного профиля. На базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» было проведено метаболомное исследование образцов плазмы с использованием метода жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. Произведена оценка выделенных метаболитов в соответствии с клиническими исходами. Также проведена оценка анамнеза, клинического статуса, лабораторных и инструментальных показателей. Обработка результатов с использованием современных высокоточных методов медицинской статистики позволила выявить наиболее значимые независимые предикторы неблагоприятного исхода и разработать прогностическую модель, которая может быть использована на госпитальном этапе, проста в использовании и обладает хорошей прогностической точностью.

Положения, выносимые на защиту

1. Описанный метод прогнозирования исходов госпитализации для больных с острыми коронарными синдромами (ОКС), одновременно столкнувшихся с инфекцией SARS-CoV-2, включает в себя комплексный анализ ряда факторов. В числе критериев оценки находятся возраст больного, история фибрилляции предсердий (за исключением случаев, возникших непосредственно во время ОКС), степень тяжести инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (от тяжелой до крайне тяжелой), состояние почечной функции, включая острые повреждения и

хронические заболевания почек, указанные в анамнезе, а также показатели таких биомаркеров, как ферритин, альбумин в сыворотке крови и уровень глюкозы на момент поступления в больницу. Этот подход демонстрирует весьма высокий показатель прогностической вероятности, составляющий 94,6 %, с коэффициентом точности 0,95 (Кточ = 94,6 %), что подчеркивает его надежность и значимость в клинической практике.

2. Метаболомными предикторами госпитального летального исхода являются церамиды Ceramide (d18 : 1/22 : 0), Ceramide (d18 : 1/24 : 0 OH), Ceramide (d18 : 1/24 : 0 OH), Ceramide (d18 : 1/22 : 2 OH), Ceramide (d18 : 1/23 : 0 OH), Ceramide (d18 : 1/25 : 0 OH), Ceramide (d18 : 1/20 : 1 OH), Ceramide (d18 : 1/22 : 0 OH), Ceramide (d18 : 1/24 : 1 OH), Ceramide (d18 : 1/20 : 0 OH), Ceramide (d18 : 1/18 : 0 OH), Ceramide (d18 : 1/26 : 1 OH), Ceramide (d18 : 1/16 : 0 OH), Ceramide (d18 : 1/26 : 2 OH), Ceramide (d18 : 1/16 : 1 OH), Ceramide (d18 : 1/24 : 2 OH), Ceramide (d18 : 1/18 : 0 OH), Ceramide (d18 : 1/18 : 1 OH), Ceramide (d18 : 1/18 : 1 OH), метаболиты класса сфингомиелинов (SM (d18 : 1/22 : 0 OH), SM (d18 : 1/22 : 2 OH), SM (d18 : 1/24 : 0 OH), SM (d18 : 1/16 : 2 OH), SM (d18 : 1/18 : 2 OH) и четыре метаболита, относящихся к классу гликозилцерамидов (GC (18 : 1/22 : 0 OH), GC (18 : 1/24 : 1 OH), GC (18 : 1/20 : 0 OH), GC (18 : 1/16 : 0 OH), 5-Hydroxyindoleacetic acid.

Степень достоверности

Необходимый объем выборки, рассчитанный с помощью формулы, описанной в работах В. И. Юнкерова и др., подтверждает достоверность полученных данных:

Минимальный объем выборки равен 98 наблюдениям. Статистический анализ проводился с использованием пакета программ «Statistical Package for the Social Sciences» (SPSS), версия 22.0.

Апробация работы

Ключевые положения были представлены и рассмотрены на Российской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых учёных «Авиценна-2021» (Новосибирск, 2021); XXV Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2023); III Всероссийской конференции с международным участием «Математика в медицине» (Красноярск, 2023); IV Всероссийской конференции с международным участием «Математика в медицине» (Новосибирск, 2024); Десятой Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 300-летию Российской академии наук и 100-летию со дня рождения академика РАМН Казначеева Влаиля Петровича.

Диссертационная работа апробирована на заседании межлабораторного семинара ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск, 2024) и на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ФГБНУ ВО «Новосибирский

государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2024).

Диссертация выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» по теме «Влияние неинфекционных и инфекционных факторов риска на развитие коморбидной патологии в онтогенезе», номер государственной регистрации 122032200241-5 и в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБНУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках государственного задания Минздрава России «Влияние различных стратегий лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома», номер государственной регистрации АААА-А18-118030790009-4 и утверждена на заседании Ученого совета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (21.12.2021)

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты в виде калькулятора расчета риска неблагоприятного госпитального исхода используются в работе Регионального сосудистого центра на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 8 статей размещены в журналах и изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ и 1 свидетельство о регистрации базе данных. Причем 2 публикации вошли в международную систему реферативного учета и цитирования Scopus.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 107 страницах машинописного текста и состоит из обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений и условных обозначений. Библиография, насчитывает 136 наименований, большая часть (90 %) относится к последним пяти годам, и значительное количество (75 %) составляют работы, опубликованные за рубежом. Наглядность и доступность представления научных данных достигаются за счет включения в текст 14 таблиц и 5 рисунков.

Личный вклад автора

В рамках научной работы автор проявил активность во многих аспектах исследования. Проведен аналитический обзор литературных источников. Самостоятельно осуществлялся отбор пациентов для участия в исследовании и последующая работа с ними, включая заполнение, ведение и курацию медицинской документации. Автор лично проводил

телефонные интервью с пациентами и занимался анализом данных, поступающих из электронной системы медицинской информации (МИС). Лично выполнялась обработка и анализ полученных данных, формирование интерпретаций и выводов на их основе, написание текста диссертации и последующее оформление рукописи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение диссертационной работы одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 139 от 25.10.2021г.). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

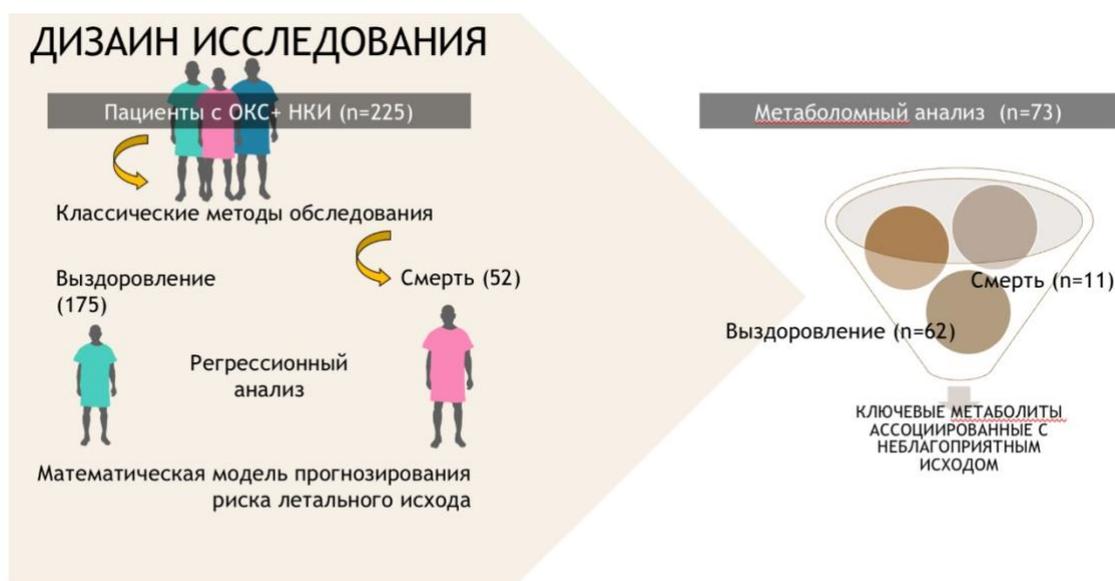


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Характеристика больных и дизайн исследования

Исследование было организовано как открытое, сплошное, проспективное, нерандомизированное с использованием метода параллельных групп и охватывало пациентов с ОКС, поступавших в отделение неотложной кардиологии Городской клинической больницы № 1 в период с 2021 по 2023 годы и у которых обнаруживалась новая коронавирусная инфекция развившаяся не более чем за 28 дней до или в течение 14 дней после развития острого коронарного события.

В рамках исследования было обследовано 225 пациентов, поступивших в региональный сосудистый центр. Для 73 пациентов, помимо общепринятого комплекса диагностических мероприятий, были взяты пробы плазмы крови с последующей заморозкой при температуре – 70 °С для выполнения метаболомного анализа. В группу исследования вошли 135 мужчин и 93 женщины со средним возрастом ($67,9 \pm 11,8$) года. Обследуемые были разделены на две группы: группа с благоприятным исходом (выздоровление) и группа внутригоспитального

летального исхода. В исследовании не проводилась рандомизация относительно терапевтических методик – вмешательства проводились строго в соответствии с имеющимися клиническими протоколами и рекомендациями, принятыми на момент начала наблюдения. Пациенты получали назначенное лечение в течение всего периода исследования, составлявшего один год.

Материальной базой для выполнения работы являлись: ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1 (Региональный сосудистый центр № 1). Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, А метаболомные исследования осуществлялись на лабораторных площадках Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет».

Критерии включения: в исследование допускались мужчины и женщины в возрасте от 18 до 90 лет с диагнозом острый коронарный синдром (ОКС) как с элевацией, так и без элевации сегмента ST. Пациенты также обязаны были иметь верифицированный диагноз SARS-CoV-2 инфекции, выявленной за 28 дней до или в течение 14 дней после появления симптомов ОКС; необходимо было наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: в случае отсутствия подписанного согласия, наличия злокачественных новообразований, тяжёлых аутоиммунных заболеваний, терминальной стадии соматической патологии (например, цирроз печени, хроническая болезнь почек стадии ХБП С4 и выше), пациентов на программном гемодиализе, а также у пациентов с существующими психическими расстройствами.

В рамках исследования были установлены три контрольные точки: первая – день включения в исследование (день поступления в стационар); вторая – момент выписки из больницы или дата смерти пациента; третья – через один год после включения в исследование.

Всем пациентам проводилась оценка общих лабораторных показателей, гемостазиограмма, эхокардиография (ЭХО-КГ) при поступлении в стационар, компьютерная томография органов грудной клетки, коронароангиография с выполнением чрезкожной транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием инфаркт-связанной артерии по показаниям. В динамике лабораторное обследование повторялось через три, затем семь, десять дней и при выписке или смерти. КТ-ОГК повторялось в динамике через семь дней после первого исследования у пациентов с верифицированной пневмонией. Произведены повторные

контакты для оценки годовичного прогноза (телефонное интервью). Произведена оценка электронной медицинской документации выписанных пациентов.

Методы исследования: Общеклиническое обследование больных проведено в соответствии с актуальными на момент курации российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда и COVID-19. В качестве дополнения к традиционным диагностическим процедурам для анализа метаболитов у 73 пациентов был взят образец плазмы крови. Процесс отбора образцов предусматривал сбор венозной крови в специализированные вакуумные пробирки.

Методы статистического анализа

При статистическом анализе данных использовали пакет программ SPSS 22.0. Кроме того, использовался специализированный калькулятор для вычисления отношения шансов, разработанный на основе методов математической регрессии. Для выявления значимых предикторов персонифицированного риска использована многофакторная линейная регрессия, применялись как прямой, так и обратный метод шагового отбора переменных.

Оценка метаболитов

Исследуемые образцы после сбора были разделены на две основные категории: первую составляли пациенты, успешно прошедшие лечение, вторую – пациенты, скончавшиеся во время пребывания в стационаре. Был проведен анализ плазменных проб обеих групп с целью выявления ведущих метаболитов.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходно при включении в исследование у пациентов было изучено порядка 120 клиничко-анамнестических, инструментальных и лабораторных параметров, установлен ряд факторов, ассоциированных с высокой летальностью у пациентов с ОКС в сочетании с COVID-19. В 85 % случаев пациенты с ОКС имели симптомное течение COVID-19. В группе летального исхода не отмечено бессимптомного или легкого течения SARS CoV-2 инфекции. Старшая возрастная группа имела худшие прогнозы выживаемости как при ОКС в целом, так и при COVID-19. В группе неблагоприятного исхода средний возраст составлял $(75,7 \pm 10,1)$ года. Примечательно, что не отмечено существенных гендерных различий в группе неблагоприятного исхода. У обследуемой группы так же не наблюдалось разницы в ОКС с подъемом ST.

Группы достоверно различались по тяжести ОЧН. Так ОЧН Killip \geq II среди погибших пациентов составила 52,9 % (27 человек) ($p < 0,001$).

В группе позитивного прогноза пневмония встречалась реже 63,2 % ($n = 110$) по результатам мультиспиральной компьютерной томографии. В группе неблагоприятного госпитального исхода поражение легочной ткани по результатам МСКТ регистрировалось

в 98 % случаев ($n = 50$) ($p < 0,001$). Однако любой объём поражения легочной ткани по результатам МСКТ оказывал влияние на смертность ($r = 0,3191$; $p < 0,05$). Дополнительно отметим также, что ни объём поражения на момент поступления, ни динамика через 7–10 дней не отражает реальный объём происходящих патологических процессов, если принимать во внимание скорость их развития.

Группы не имели значимых различий по сопутствующей гипертонической болезни или сахарному диабету. Однако, уровни гликемии венозной крови при поступлении коррелировали с прогнозом ($r = 0,3040$; $p < 0,05$) и достоверно различались в группах пациентов с летальным исходом и выживших.

Любая форма фибрилляции предсердий, исключая впервые выявленную, достоверно ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом. Так в группе неблагоприятного исхода она встречалась в 35,2 % случаев ($r = 0,1977$; $p < 0,05$).

Группы достоверно различались по наличию анемии (как диагностированной при поступлении, так и развившейся в момент госпитализации) ($p < 0,001$). Анемия любого генеза коррелировала с неблагоприятным прогнозом ($r = 0,35$; $p < 0,05$). Уровни сывороточного железа достоверно различались, в группе неблагоприятного прогноза они были ниже и составляли в среднем ($6,45 \pm 4,5$) мкмол/л ($p < 0,001$).

Серьезное влияние на прогноз пациентов, испытывающих острые коронарные события, оказывала почечная патология. Предшествующая ХБП в данных анамнеза связана с летальным исходом. Острое почечное повреждение (ОПП) было диагностировано у 10,9 % пациентов, переживших заболевание, и у 78,4 % пациентов, скончавшихся в результате заболевания, что говорит о сильной корреляции между ОПП и неблагоприятным результатом (коэффициент корреляции $r = 0,64$; $p < 0,05$), подчеркивая роль почечной функции в прогнозировании исходов инфекции.

Существенные различия отмечены так же в нутритивном статусе указанных групп. Так средние цифры альбумина составили ($31,9 \pm 5,1$) г/л в группе выздоровевших и ($24,1 \pm 4,3$) г/л в группе умерших. Снижение уровня альбумина было связано с риском смерти ($r = -0,554$; $p < 0,001$).

В результате наблюдения пациентов с летальным исходом было обнаружено, что у них чаще встречались сниженные уровни фракции выброса и систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана. Кроме того, у этих больных были зафиксированы увеличенные значения давления в легочной артерии, что указывает на присутствие легочной гипертензии.

Для группы умерших был характерен более высокий уровень воспалительных маркеров. Уровень С-реактивного белка при поступлении в группе 1 составил в среднем ($72,1 \pm 57,0$) мг/л, а в группе 2 – ($98,4 \pm 94,0$) мг/л ($p = 0,0243$). Уровень СРБ на 7-е сутки в группе выживших

(105,9 ± 71,1) мг/л, а у пациентов с летальным исходом (185,7 ± 105,3) мг/л. Высокие уровни СРБ коррелировали с неблагоприятным прогнозом ($r = 0,3786$). Показатели ферритина в группе 1 в среднем составляли (270,7 ± 224,2) мкг/л, а в группе 2 – (786,5 ± 373,5) мкг/л и ожидаемо ассоциировались со смертностью ($r = 0,6346$). Существенно различались между групп и имели связь со смертностью также показатели D-димера ($p < 0,0001$; $r = 0,2454$) и прокальцитонина ($p < 0,0001$; $r = 0,4408$). Группа с неблагоприятным прогнозом отличалась более высокими показателями маркеров некроза миокарда. Средний уровень тропонина I в основной группе составил (7,4 ± 9,0) нг/мл, в контрольной группе – (4,4 ± 7,0) нг/мл ($p = 0,0147$). Параметры липидного спектра на момент поступления не продемонстрировали достоверного влияния на уровень смертности.

Отбор информативных переменных регрессионной модели

После оценки общих показателей нами был произведен отбор наиболее значимых переменных. Методом корреляционного анализа из 120 изучаемых факторов было первоочередно отобрано 22: X1 – возраст пациента в годах, X2 – пол, X3 – класс ОЧН по Killip, X4 – наличие фибрилляции предсердий, X5 – тяжесть течения SARS COV-2 инфекции (0 – легкое и среднетяжелое; 1 – тяжелое и крайне тяжелое), X6 – наличие пневмонии, X7 – анемия (как при поступлении, так и в момент госпитализации), X8 – уровень сывороточного железа, X9 – наличие острого почечного повреждения, X10 – хроническая болезнь почек в анамнезе, X11 – уровень СРБ, X12 – уровень D-димера, X13 – уровень Ферритина, X14 – прокальцитонин, X15 – альбумин, X16 – креатинин при поступлении, X17 – максимальный уровень повышения креатинина, X18 – проведенное ЧКВ, X19 – фракция выброса левого желудочка (при проведении ЭХО-КГ в 1 сутки), X20 – TAPSE, X21 – РСДЛА, X22 – уровень гликемии на момент поступления.

Затем рассчитаны коэффициенты попарной корреляции для определения степени влияния переменных. Для выявления наиболее значимых предикторов неблагоприятного прогноза, а также для разработки прогностической модели для оценки риска летального исхода в госпитальном периоде был использован метод математической регрессии. Этот подход подразумевает пошаговую стратегию, начиная с модели, содержащей только одну переменную. Затем на каждом последующем шаге в модель добавляется новая переменная, которая обладает наивысшей информативностью и значимостью на данном этапе.

В итоге было получено логистическое уравнение регрессии:

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-[-11,463 + 0,094X_1 + 1,663X_4 + 3,627X_5 + 2,723X_9 + 2,250X_{10} + 0,05X_{13} - 0,168X_{15} + 0,2145X_{22}]}}$$

Однолетние исходы у больных с острым коронарным синдромом и сопутствующей SARS CoV-2 инфекцией

После выписки было продолжено наблюдение за включенными пациентами. Частота комбинированной конечной точки, включающей смерть от всех причин, тромбоз стента, ЧТКА со стентированием по поводу нестабильной стенокардии, повторный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, составила через 12 месяцев после выписки 13,8 % (n = 24). Из них смерть составила 45,8 % (n = 11).

Выполнено так же построение прогнозной модели методом логистической регрессии с целью определение высокого риска неблагоприятного исхода (смерть от всех причин, тромбоз стента, ЧТКА со стентированием по поводу нестабильной стенокардии, повторный инфаркт миокарда, ишемический инсульт) в течение 6 месяцев после выписки из стационара. Из анализируемых переменных были выделены 38: X1 – возраст пациента в годах, X2 – наличие подъёма сегмента ST по данным ЭКГ при первичной госпитализации, X3 – постинфарктный кардиосклероз в анамнезе при первичной госпитализации, X4 – хроническая болезнь почек в анамнезе, X5 – уровень фибриногена на момент поступления в стационар (при первичной госпитализации).

Метаболомный скрининг у пациентов с острым коронарным синдромом и SARS CoV-2 инфекцией

В рамках проведенного исследования метаболомный анализ был выполнен для 73 пациентов. Результаты показали, что смертность в данной выборке составила 15,07 % (n = 11). На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных, подтверждающих выводы основной части исследования, был выполнен анализ ключевых метаболитов. При сравнении средних значений обнаружена насыщенность выбранных метаболитов группами церамидов (19 соединений), а также пятью метаболитами класса сфингомиелинов и четырьмя метаболитами класса гликозилцерамидов.

Следующим этапом были определены ключевые метаболиты в исследуемых подгруппах больных. При сравнении средних значений показателей выявлено «насыщение» выделенных метаболитов группой церамидов (19 соединений, таблица 1), а также пять метаболитов класса сфингомиелинов (SM) и четыре метаболита, относящиеся к классу гликозилцерамидов (GC).

Таблица 1 – Значения ключевых метаболитов в исследуемых группах

Метаболит	MW*	Кратность (летальн./нелетальн.)
Ceramide (d18 : 1/22 : 0)	4	0,503
Ceramide (d18 : 1/24 : 0)	9	0,531
Ceramide (d18 : 1/24 : 0 OH)	11	0,579
Ceramide (d18 : 1/22 : 2 OH)	12	0,564
Ceramide (d18 : 1/23 : 0) or Ceramide (d18 : 1/22 : 1 OH)	12	0,529
Ceramide (d18 : 1/25 : 0)	13	0,524
GC (18 : 1/22 : 0)	13	0,486
GC(18 : 1/24 : 1)	15	0,356
Ceramide(d18 : 1/20 : 1 OH)	18	0,621
Ceramide(d18 : 1/22 : 0 OH)	18	0,685
Ceramide(d18 : 1/24 : 1)	19	0,450
Ceramide(d18 : 1/20 : 0)	21	0,658
Ceramide(d18 : 1/18 : 0)	23	0,695
Ceramide(d18 : 1/26 : 1)	23	0,702
SM(d18 : 1/22 : 0 OH)	23	0,663
Ceramide(d18 : 1/16 : 0 OH)	24	0,712
Ceramide(d18 : 1/26 : 2)	24	0,653
Ceramide(d18 : 1/16 : 1 OH)	25	0,731
Ceramide(d18 : 1/24 : 2 OH)	27	0,641
SM(d18 : 1/22 : 2)	27	0,683
3-Phosphoglyceric acid	28	0,456
Ceramide(d18 : 1/18 : 0 OH)	28	0,680
SM(d18 : 1/24 : 0)	28	0,569
Ceramide(d18 : 1/18 : 1 OH)	29	0,719
Ceramide(d18 : 1/18 : 1)	29	0,738
Corticosterone	29	0,594
GC(18 : 1/20 : 0)	29	0,648
SM(d18 : 1/16 : 2 OH)	29	0,750
SM(d18 : 1/18 : 2 OH)	30	0,686
Plasmalogen(p18 : 0/22 : 6)	31	0,655
5-Hydroxyindoleacetic acid	32	1,788
GC(18 : 1/16 : 0)	32	0,561

Примечание: *MW – значение U статистики Манна – Уитни

Сравнительный анализ метаболитов показал, что в образцах пациентов, скончавшихся от заболевания, содержание всех метаболитов было значительно ниже, за исключением 5-гидроксииндолуксусной кислоты, уровень которой увеличился более чем в полтора раза. Нормализованные значения площадей пиков церамидов в двух исследуемых группах были представлены на рисунке 2, подтверждая эти наблюдения.

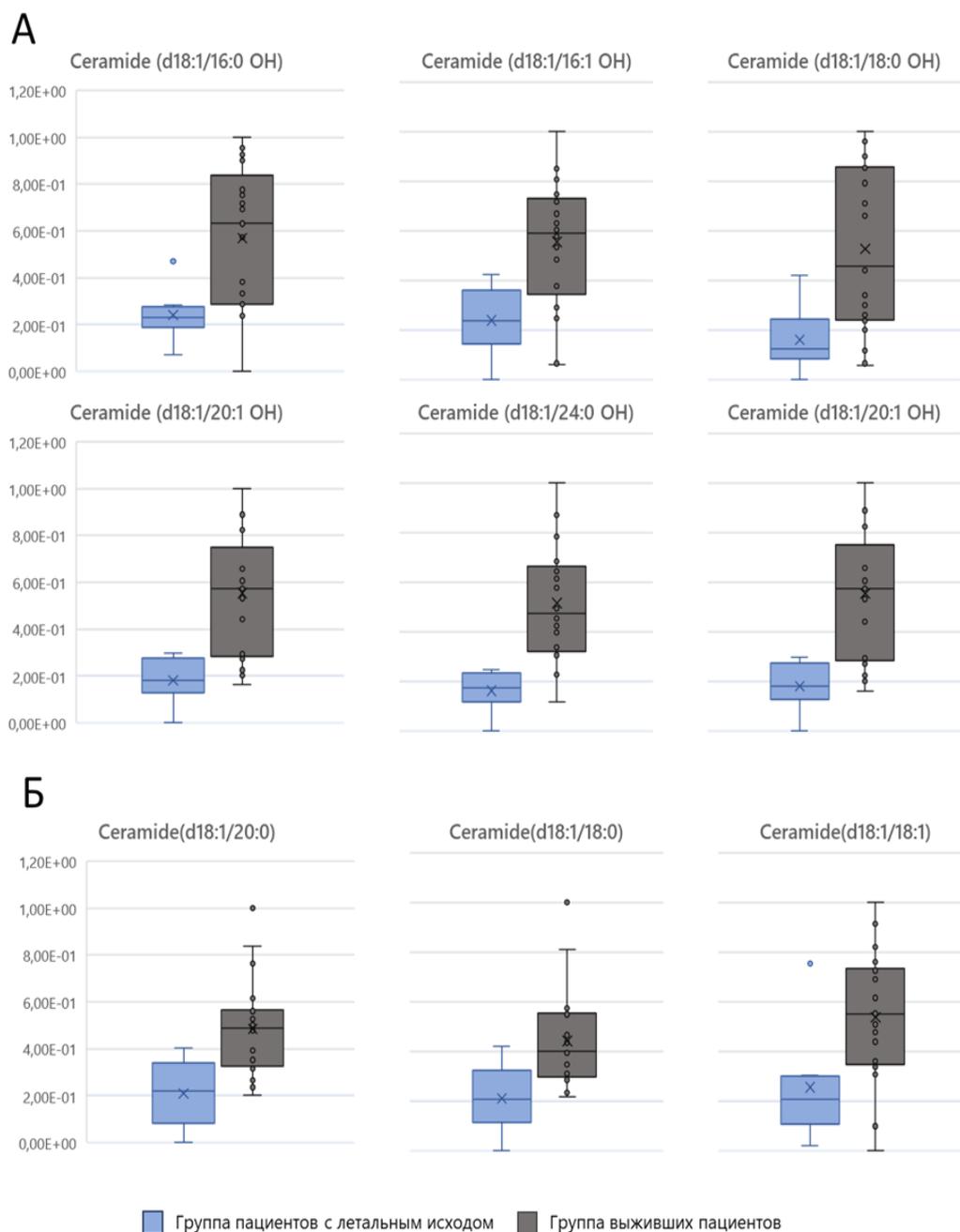


Рисунок 2 – Содержание церамидов (Ceramide) в исследуемых группах:
 А) Гидроксилированные церамиды; Б) Церамиды, не имеющие в химической структуре гидроксильных групп

В настоящем исследовании отмечен парадоксальный ответ метаболической системы на острое коронарное событие в сочетании с COVID-19: в подгруппе летальных исходов уровни церамидов существенно ниже, чем в подгруппе выживших (пример сравнения содержания церамида (d18:1/22:0) в группах приведен на рисунке 3).

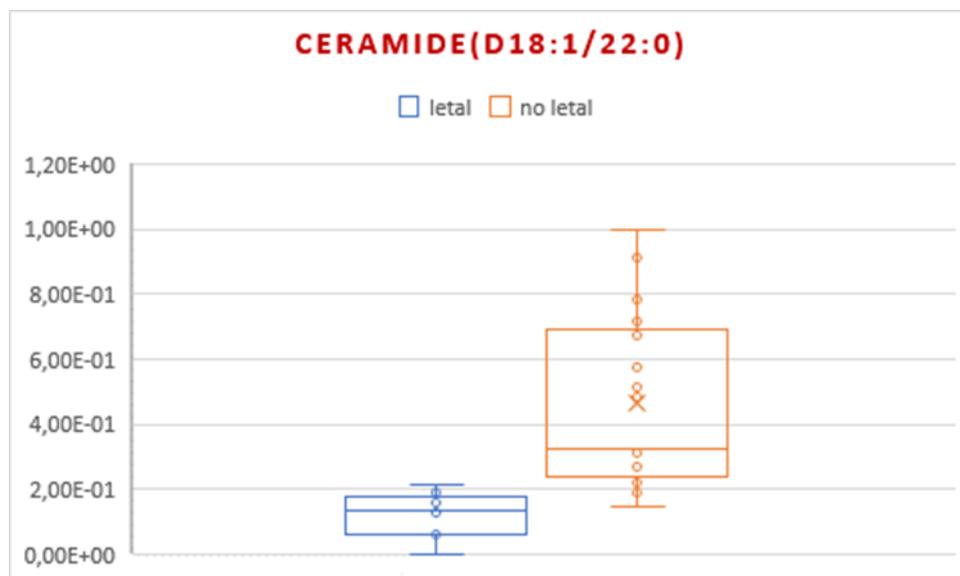


Рисунок 3 – Диаграмма нормализованных значений уровня церамида d18:1/22:0 в исследованных группах

В ходе исследования было выявлено единственное исключение среди анализируемых метаболитов: уровень 5-гидроксииндолуксусной кислоты у пациентов с летальным исходом значительно превышал норму, причем увеличение было более чем в полтора раза. Особенностью церамидов является их взаимосвязь с уровнями сфингомиелинов и сфингозина, двух других ключевых метаболитов в сфинголипидном метаболизме.

Предположительно снижение синтеза церамидов при летальном исходе может быть обусловлено истощением запасов их предшественников — метаболитов, которые участвуют в их производстве. Пониженный уровень этих важных строительных блоков мог быть следствием влияния неструктурных белков вируса SARS-CoV-2, который, по-видимому, воздействует на метаболизм церамидов и их предшественников. Это влияние может иметь решающее значение для исхода заболевания и представляет собой важную область для дальнейшего изучения в контексте реакции организма на инфекцию SARS-CoV-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научное исследование подтвердило важность создания инструментов для предсказания риска неблагоприятного исхода, в том числе летальности, у пациентов с острым коронарным

синдромом (ОКС), перенёсших инфекцию SARS-CoV-2. Был проведён глубокий анализ различных типов данных о пациентах, включая их анамнез, клиническую картину, результаты лабораторных анализов, инструментальных исследований и метаболический профиль. Целью анализа было не только изучение госпитальных исходов, но и прогнозов на год вперёд.

Методика многофакторного регрессионного анализа позволила разработать модель оценки риска госпитальной летальности для больных с ОКС, осложнённых инфекцией SARS-CoV-2. Ключевые параметры модели включают в себя возраст пациента, наличие фибрилляции предсердий, степень тяжести инфекционного процесса, острое повреждение почек, хроническую болезнь почек (ХБП), уровни ферритина, альбумина и гликемии на момент поступления.

Разработанная модель была запрограммирована в табличном процессоре Excel, что облегчает врачам различных специализаций – будь то приёмное отделение, специализированные отделы или отделения интенсивной терапии – возможность быстро и просто оценить индивидуальный риск летального исхода для каждого пациента.

Хотя роль метаболического профилирования в качестве предиктора летальных исходов всё ещё остаётся предметом научных дискуссий и не стала частью повседневной клинической практики, сравнительный анализ метаболитов в плазме крови показал значимое снижение их уровней у скончавшихся пациентов. Исключением стала 5-гидроксииндолуксусная кислота, концентрация которой в группе летальных исходов превышала норму более чем в полтора раза. Эти результаты намекают на потребность в дополнительном изучении метаболических изменений и их влияния на результат лечения пациентов с ОКС, страдающих от SARS-CoV-2.

ВЫВОДЫ

1. У больных острым коронарным синдромом в сочетании с SARS CoV-2 инфекцией с фатальным госпитальным исходом значимая корреляция отмечалась с классом острой сердечной недостаточности по Killip ($p < 0,0001$), тяжестью инфекции SARS CoV-2 ($r = 0,5927$, $p < 0,01$), наличием фибрилляции предсердий ($p < 0,01$), наличием поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки ($r = 0,3191$, $p < 0,05$), более низкими показателями фракции выброса левого желудочка, оценки систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана.

2. Лабораторными предикторами фатального госпитального исхода острого коронарного синдрома в сочетании с SARS CoV-2 инфекцией является высокий уровень С-реактивного белка ($r = 0,3786$), ферритина ($r = 0,6346$), D-димера и прокальцитонина в сыворотке крови ($r = 0,2454$, $p < 0,0001$); наличие анемии ($r = 0,35$; $p < 0,05$) и гипоальбуминемии (соответственно $(24,1 \pm 4,3)$ и $(31,9 \pm 5,1)$ г/л, $p < 0,0001$).

3. Разработан подход оценки риска госпитальной летальности у больных острым

коронарным синдромом и SARS CoV-2 инфекцией, включающий в себя возраст пациента, наличие фибрилляции предсердий, тяжелое и крайне тяжелое течение SARS CoV-2 инфекции, наличие острого почечного повреждения, хроническую болезнь почек, уровень ферритина, уровень альбумина, уровень гликемии на момент поступления, который обладает хорошей прогностической точностью ($K_{чув} = 94,1$; $K_{спец} = 97,0$; $K_{точ} = 95,5$).

4. В исследовании выделены 28 метаболитов, содержание которых достоверно различалось в исследуемых группах: Ceramide(d18:1/22:0), Ceramide(d18:1/24:0), Ceramide(d18:1/24:0 OH), Ceramide(d18:1/22:2 OH), Ceramide(d18:1/23:0), Ceramide(d18:1/25:0), Ceramide(d18:1/20:1 OH), Ceramide(d18:1/22:0 OH), Ceramide(d18:1/24:1), Ceramide(d18:1/20:0), Ceramide(d18:1/18:0), Ceramide(d18:1/26:1), Ceramide(d18:1/16:0 OH), Ceramide(d18:1/26:2), Ceramide(d18:1/16:1 OH), Ceramide(d18:1/24:2 OH), Ceramide(d18:1/18:0 OH), Ceramide(d18:1/18:1 OH), Ceramide(d18:1/18:1)), метаболиты класса сфингомиелинов (SM(d18:1/22:0 OH), SM(d18:1/22:2), SM(d18:1/24:0), SM(d18:1/16:2 OH), SM(d18:1/18:2 OH)) гликозилцерамиды (GC(18:1/22:0), GC(18:1/24:1), GC(18:1/20:0), GC(18:1/16:0), 5-Hydroxyindoleacetic acid; отмечен парадоксальный ответ метаболической системы организма на острое коронарное событие в сочетании с COVID-19: в подгруппе с летальными исходами уровни церамидов значительно ниже, чем в подгруппе выживших; исключение составила только 5-гидроксииндолуксусная кислота, для которой наблюдалось повышение уровня более чем в 1,5 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Может быть рекомендован следующий способ оценки риска госпитальной летальности у больных острым коронарным синдромом в сочетании с SARS CoV-2 инфекцией: определение возраста пациента X_1 в виде полных лет на момент оценки; оценивают наличие фибрилляции предсердий, где значение X_4 указывают равным 1, при отсутствии фибрилляции предсердий – равным 0; при наличии у пациента тяжелого или крайне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции X_5 указывают равным 1, при отсутствии – равным 0; при наличии острого почечного повреждения X_9 указывают равным 1, при отсутствии – равным 0; при наличии хронической болезни почек в анамнезе значение X_{10} указывают равным 1, при ее отсутствии – равным 0; X_{13} – уровень ферритина указывается в нг/мл; X_{15} – уровень альбумина заполняется в г/л; X_{22} – гликемия при поступлении заполняется в виде значения указанного в ммоль/л.

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1 + e^{-[-11.463 + 0.094X_1 + 1.663X_4 + 3.627X_5 + 2.723X_9 - 2.250X_{10} + 0,05X_{13} - 0,168X_{15} + 0,2145X_{22}]}}$$

При величине $\hat{p}(X)$, равной или превышающей 0,5, прогнозируют повышенный риск

летального исхода, а при величине $\hat{p}(X)$ менее 0,5 прогнозируют благоприятный прогноз.

Для удобства использовался калькулятор, запрограммированный в табличном процессоре Excel.

2. Для определения риска неблагоприятного госпитального исхода рекомендуется исследование метаболомного профиля пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с SARS CoV-2 инфекцией с оценкой следующих метаболитов: Ceramide(d18:1/22:0), Ceramide(d18:1/24:0), Ceramide(d18:1/24:0 OH), Ceramide(d18:1/22:2 OH), Ceramide(d18:1/23:0), Ceramide(d18:1/25:0), Ceramide(d18:1/20:1 OH), Ceramide(d18:1/22:0 OH), Ceramide(d18:1/24:1), Ceramide(d18:1/20:0), Ceramide(d18:1/18:0), Ceramide(d18:1/26:1), Ceramide(d18:1/16:0 OH), Ceramide(d18:1/26:2), Ceramide(d18:1/16:1 OH), Ceramide(d18:1/24:2 OH), Ceramide(d18:1/18:0 OH), Ceramide(d18:1/18:1 OH), Ceramide(d18:1/18:1), метаболиты класса сфингомиелинов (SM(d18:1/22:0 OH), SM(d18:1/22:2), SM(d18:1/24:0), SM(d18:1/16:2 OH), SM(d18:1/18:2 OH) гликозилцерамиды (GC(18:1/22:0), GC(18:1/24:1), GC(18:1/20:0), GC(18:1/16:0), 5-Hydroxyindoleacetic acid.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Инфекция SARS-COV-2 ускоряет атеросклероз и приводит к инфаркту миокарда: гипотеза или объективная реальность? / Н. Г. Ложкина, **О. И. Гущина**, Н. Е. Евдокимова, О. М. Пархоменко // **Медико-фармацевтический журнал Пульс**. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 95–102.
2. **Гущина, О. И.** Сердечно-сосудистые заболевания в сочетании с вирусной инфекцией SARS-COV-2: течение и прогноз / О. И. Гущина, Н. Г. Ложкина // **Атеросклероз**. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 97–105.
3. Ложкина, Н. Г. Влияние инфекции SARS-COV-2 на течение и прогноз острого коронарного синдрома / Н. Г. Ложкина, **О. И. Гущина**, О. М. Пархоменко // **Медико-фармацевтический журнал Пульс**. – 2022. – Т. 24, № 5. – С. 42–45.
4. Ложкина, Н. Г. Влияние инфекции SARS-COV-2 на течение и развитие инфаркта миокарда / Н. Г. Ложкина, **О. И. Гущина** // **Кардиологический вестник**. – 2022. – Т. 17, № 2–2. – С. 9–10.
5. **Гущина, О. И.** Оценка риска госпитальной летальности у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с инфекцией SARS-COV-2 / **О. И. Гущина**, Н. Г. Ложкина // **Атеросклероз**. – 2023. – Т. 19, № 3. – С. 277–279.
6. Ложкина, Н. Г. Особенности течения острого коронарного синдрома на фоне новой коронавирусной инфекции по данным Регионального сосудистого центра № 1, Новосибирск / Н. Г. Ложкина, **О. И. Гущина** // **Кардиологический вестник**. – 2023. – Т. 18, № 2–2. – С. 38–39.
7. Оценка риска госпитального летального исхода у пациентов с острым

коронарным синдромом и инфекцией SARS-COV-2: вызовы и перспективы / Н. Г. Ложкина, **О. И. Гущина**, Н. В. Басов [и др.] // **Атеросклероз**. – 2024. – Т. 20, № 2. – С. 136–144.

8. **Гущина, О. И.** Острый коронарный синдром и коронавирусная инфекция: пересечение двух пандемий / **О. И. Гущина**, Н. Г. Ложкина, Ю. Е. Воскобойников // **Медико-фармацевтический журнал Пульс**. – 2024. – Т. 26, № 1. – С. 5–11.

9. **Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2024667803.** Калькулятор определения вероятности госпитального летального исхода у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с SARS-COV2 инфекцией (г. Новосибирск) : заявл. 08.07.2024 : опубл. 30.07.2024 / **Гущина О. И.**, Ложкина Н. Г., Воскобойников Ю. Е.

10. **Свидетельство о регистрации базы данных RU 2022622746.** Характеристика случаев острых коронарных событий, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией (г. Новосибирск) : № 2022622716 : заявл. 31.10.2022 : опубл. 03.11.2022. / Ложкина Н. Г., **Гущина О. И.**

11. Влияние инфекции SARS-COV-2 на атеросклероз и развитие инфаркта миокарда / Н. Г. Ложкина, **О. И. Гущина**, А. Кобейсси, А. Б. Кадышева // **Природные ресурсы Земли и охрана окружающей среды**. – 2021. – Т. 2, № 2. – С. 44–47.

12. Lozhkina, N. G. Features of the course of myocardial infarction against the background of SARS-COV-2 infection according to the data of the regional vascular center NO. 1 Novosibirsk, Russia / N. G. Lozhkina, **O. I. Gushchina** // В сборнике: Scientific research of the sco countries: synergy and integration. Proceedings of the International Conference. Beijing, 2022. С. 17–21.

13. Особенности течения острого коронарного синдрома с подъёмом сегмента ST на фоне новой коронавирусной инфекции по данным Регионального сосудистого центра № 1, Новосибирск / Н. Г. Ложкина, **О. И. Гущина**, Г. Н. Роман [и др.] // **Природные ресурсы Земли и охрана окружающей среды**. – 2023. – Т. 4, № 1. – С. 41–45.

14. Ложкина, Н. Г. Построение модели оценки риска госпитальной летальности у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с SARS-COV 2 инфекцией / Н. Г. Ложкина, Ю. Е. Воскобойников, **О. И. Гущина** // В сборнике: Математика в медицине. Сборник статей III Всероссийской конференции с международным участием. Петрозаводск, 2023. – С. 86–88.

15. **Гущина, О. И.** Математическая оценка риска госпитальной летальности у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с SARS-COV 2 инфекцией / **О. И. Гущина**, Н. Г. Ложкина, Ю. Е. Воскобойников // В сборнике: **Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов. Материалы Десятой Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 300-летию Российской академии наук и 100-летию со дня рождения академика РАМН Казначеева Влаиля Петровича.** Новосибирск, 2024. – С. 26–27.

16. Церамиды как потенциально новые предикторы тяжести течения острого коронарного синдрома в сочетании с инфекцией SARS-COV-2 / Н. Г. Ложкина, **О. И. Гущина**, Н. В. Басов [и др.] // Acta Naturae (русскаяязычная версия). – 2024. – Т. 16, № 2. – С. 53–60.

17. Оценка риска летального исхода у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с SARS-COV 2 инфекцией / И. И. Митюхин, А. А. Рощенко, **О. И. Гущина** [и др.] // Глобальные проблемы современности. – 2024. – Т. 5, № 2. – С. 30–32.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
БЦА	брахиоцефальные артерии
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГБ	гипертоническая болезнь
ДИ	доверительный интервал
ДЛА	давление в лёгочной артерии
ИБС	ишемическая болезнь сердца
НКИ	новая коронавирусная инфекция
ИМ	инфаркт миокарда
ИМбпST	инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИМпST	инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
КА	коронарная артерия
КАГ	коронароангиография
КФК	креатинфосфокиназа
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ОКС	острый коронарный синдром
ОКСбп-ST	острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОКСп-ST	острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОПП	острое почечное повреждение
ОСН	острая сердечная недостаточность
ПИКС	постинфарктный кардиосклероз

ПКА	правая коронарная артерия
ПНА	передняя нисходящая артерия
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ФП	фибрилляция предсердий
ХБП	хроническая болезнь почек
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЧТКА	чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
GC	гликозилцерамиды
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
Killip	классификация острой сердечной недостаточности
SARS CoV-2	Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2
TAPSE	Оценка систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction (шкала оценки коронарного кровотока)