

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Батенова Гульнара Баяхметовна

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

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Дедов Евгений Иванович
доктор медицинских наук, доцент

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
I. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ РЕСТЕНОЗА И ТРОМБОЗА СТЕНТА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19 У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ МИОКАРДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1 Реваскуляризация миокарда как способ лечения и профилактики нарушений проходимости коронарных артерий. Проблема рестеноза стентов коронарных сосудов.....	13
1.1.1 Характеристика рестеноза стента коронарных артерий.	13
1.1.2 Факторы риска развития рестеноза и тромбоза стента коронарных артерий	17
1.2 Влияние коронавирусной инфекции на течение ИБС (патогенетические основы, эпидемиология).....	20
1.3 Лабораторные проявления COVID-19	27
1.4 Повреждение миокарда при COVID-19 у пациентов с предшествовавшей реваскуляризацией.....	28
1.5 Прогностические риски в отношении течения ИБС у пациентов с коронавирусной инфекцией, перенесших реваскуляризацию миокарда	30
1.6 Систематический обзор публикаций по рестенозу стентов у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию.....	32
II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.1 Характеристика объекта исследования	45
Рисунок 5 – Схема отбора групп пациентов для проведения диссертационного исследования.....	47
2.2 Характеристика объекта исследования рестеноза коронарных артерий на фоне текущей коронавирусной инфекции	48
2.3 Этическое одобрение исследования.....	48
2.4 Характеристика лабораторных и инструментальных методов исследования.....	48
2.5 Статистическая обработка данных.....	49
III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА РЕСТЕНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.....	51
3.1 Клинико-эпидемиологическая характеристика, оценка факторов риска развития рестеноза коронарных артерий у пациентов с предшествовавшей реваскуляризацией, перенесших КВИ.....	51
3.2 Оценка взаимосвязи коронавирусной инфекции с рестенозом коронарных артерий у пациентов с предшествующей реваскуляризацией	58

3.2.1 Клинико-лабораторная характеристика пациентов основной и контрольной группы в зависимости от статуса перенесенной КВИ.....	58
3.2.2 Оценка взаимосвязи между отношениями нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам, лабораторными и клиническими показателями у лиц исследуемых групп.....	66
3.3 Оценка последствий перенесенной коронавирусной инфекции у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда.....	74
3.3.1 Оценка ближайших последствий текущей коронавирусной инфекции у больных с рестенозом коронарных артерий.....	74
3.3.2 Оценка отдаленных последствий текущей коронавирусной инфекции у больных с рестенозом коронарных артерий.....	85
3.4 Разработка алгоритма прогнозирования рестеноза коронарных артерий у пациентов с предшествующей реваскуляризацией, перенесших коронавирусную инфекцию.....	88
IV. ОБСУЖДЕНИЕ.....	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	103
ВЫВОДЫ.....	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	1099
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	110
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания по настоящее время занимают лидирующие позиции в списке причин смертей во всем мире. От ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта умирают ежегодно почти 12 миллионов человек. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за предстоящие 10 лет этот показатель возрастет до 23,6 миллиона человек [94].

На сегодняшний день лидирующие позиции среди инвазивных методов лечения ИБС занимают чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). Несмотря на модернизацию технологии ЧКВ, частота развития рестеноза и тромбоза в зоне стентирования коронарной артерии остается очень высокой [18]. Причиной окклюзии в большинстве случаев служит не атеросклероз, а фиброз или тромбоз в зоне стентирования коронарной артерии. 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 [19, 20].

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) привела к многочисленным госпитализациям, смертям и экономическим трудностям по всему миру. Высокая инфекционность COVID-19 привела к быстрой передаче этого вируса за пределы Китая, что привело к пандемии [21]. Появление нового вируса, официально известного как тяжелый острый респираторный синдром-коронавирус-2 (SARS-CoV-2), стало огромной проблемой для медицинских работников и ученых по всему миру [132]. Поражение органов дыхания, варьирующее от легкого гриппоподобного заболевания до потенциально смертельного острого респираторного дистресс-синдрома или пневмонии, ассоциированной с COVID, является доминирующим клиническим проявлением COVID-19 [161]. Однако сердечно-сосудистые проявления этой инфекции были менее изучены. Как и в случае респираторных инфекций, ранее существовавшие ССЗ и факторы риска их развития повышают уязвимость к COVID-19. Согласно результатам опубликованных исследований, у пациентов с COVID-19 развиваются острое повреждение сердца, аритмии, дефекты свертывания крови и острый инсульт, инфаркт, что может привести к неблагоприятным исходам [149].

Исследования, проведенные во время пандемии, показывают, что коронавирусная инфекция (КВИ) часто возникает у пациентов с ИБС, что приводит к обострению основного заболевания и увеличивает риск смерти [123]. 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. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) является одним из наиболее значимых смертельных

осложнений коронавирусной инфекции.

Кроме того, во время пандемии пациенты с коронавирусной инфекцией 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 (ИМ) [150].

Исследования показывают, что окклюзия стента стала значительно более распространенным явлением во время пандемии COVID-19, составляя до 21% случаев установки стента [62]. Однако ограничением таких исследований является небольшое количество исследуемых групп пациентов, а данные о прогностическом влиянии предыдущей реваскуляризации миокарда у пациентов с КВИ на течение ИБС на сегодняшний день остаются очень скудными [128, 61]. По-прежнему недостаточно данных о распространенности, клиническом течении и прогнозе ИБС у пациентов с предшествующей реваскуляризацией, перенесших КВИ.

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, представляют собой в подавляющем большинстве описание отдельных случаев либо серии случаев и охватывают очень короткий период времени непосредственно в период пандемии, а, следовательно, показывают только острые эффекты COVID-19 в отношении исходов ОКС или ИМ. Отдаленные последствия влияния данной инфекции на течение и исходы ИБС до настоящего времени в имеющейся 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 в этот процесс.

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, которые подтверждают значимый вклад перенесенной коронавирусной инфекции в развитие рестеноза стента коронарных артерий.

Впервые созданы калькулятор риска развития рестеноза стента коронарных артерий и алгоритм прогнозирования рестеноза у пациентов с предшествующей реваскуляризацией. В алгоритм включены принципы ведения данной группы больных на амбулаторном и госпитальном уровнях с учетом наличия коронавирусной инфекции в анамнезе, коморбидных состояний и оценки лабораторных показателей, демонстрировавших связь с развитием повторного инфаркта миокарда с рестенозом стента коронарных сосудов.

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, по данным нашего исследования, можно отнести наличие в анамнезе КВИ, сахарного диабета, повышение уровня таких лабораторных

показателей, как D-димер, тропонин, СРБ, АСТ, АЧТВ, КФК МВ и КФК. Необходим тщательный контроль данных показателей, имеющих связь с неблагоприятными исходами, даже при отсутствии клинических проявлений у больного.

Установлено, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам, представляющий собой легкодоступный показатель воспаления, имеет хорошую прогностическую ценность в отношении исходов у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда в прошлом при наличии КВИ в анамнезе, и, соответственно, может быть использован в практическом здравоохранении при оценке состояния пациентов как на амбулаторном, так и госпитальном уровнях и планировании их ведения. Результаты проведенного 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.

Решаемая в исследовании проблема является обоснованием нового перспективного для внутренней медицины направления по изучению механизмов развития осложнений у больных ИБС, перенесших коронавирусную инфекцию. Практическое значение полученных результатов состоит в возможности прогнозирования осложненного течения ИБС после перенесенной коронавирусной инфекции и своевременного назначения скорректированной терапии.

Методология и методы исследования

Объект исследования: пациенты с предшествовавшей реваскуляризацией (стентирование, коронарная ангиопластика) 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 с различными формами ишемической болезни сердца в период с мая 2020 г. по май 2023 г. Дизайн исследования: поперечное исследование. После стратификации риска всем пациентам была проведена коронароангиография (КАГ). За весь период исследования коронароангиографию прошли 7738 человек. Из указанного числа проведенных коронароангиографий 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 диагностики, а также прослеживание жизненного статуса с помощью телефонного опроса были проведены для 931 пациентов, которые были распределены в группы исследования. 420 пациентов, вошедших в основную группу, имели рестеноз или тромбоз стента коронарных артерий, приведшие к повторной реваскуляризации, из них 162 больных перенесли в прошлом коронавирусную инфекцию, 258 не имели этой инфекции. В контрольную группу вошли 511 пациентов с повторной реваскуляризацией миокарда без рестеноза или тромбоза стента. Из них 107 больных перенесли коронавирусную инфекцию, 404 пациента не имели в анамнезе данной инфекции.

Анализ полученных результатов проводился с помощью специально созданного Регистра, который включил всех пациентов, прошедших реваскуляризацию миокарда в период с мая 2020 по 2023 гг. после перенесенной КВИ. Регистр послужил инструментом для прослеживания информации о жизненном статусе и самооценке состояния здоровья пациентов, включенных в группы исследования, на протяжении года от момента включения 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 участники подписали форму информированного согласия.

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 перенесенная коронавирусная инфекция, повышение уровня СРБ и сахарный диабет.

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 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 лечебного факультета 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.

Апробация работы

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 г., 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 международной конференции по неотложной медицине «10th Euroasian Congress on Emergency Medicine & 20th Congress on Emergency Medicine», 13-17 ноября 2024 года, Анталия, Турция;

- Выступлении на II Международном MED-конгрессе «Человек и здоровье. Мультидисциплинарный подход в медицине» 17-18 октября 2024 года г. Семей, Казахстан.

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

Публикации:

По материалам диссертации опубликовано 22 научных публикации, включая 3 статьи в рецензируемых зарубежных журналах и 2 статьи в отечественном издательстве, входящих в базы данных Scopus и Web of Science, 5 статей в журналах, рекомендуемых Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, а также 12 тезисов в сборнике тезисов международных конференций, включая 2 тезиса в сборнике, изданном в дальнем зарубежье и 1 тезис в издании, индексируемом в базе Web of Science.

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.

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 источников литературы (8 отечественных и 166 зарубежных). Диссертационная работа изложена на 125 страницах печатного текста и иллюстрирована 27 таблицами, 26 рисунками и 10 клиническими наблюдениями.

I. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ РЕСТЕНОЗА И ТРОМБОЗА СТЕНТА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19 У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ МИОКАРДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Чрескожные коронарные вмешательства являются в настоящее время самыми распространенными инвазивными методами оказания медицинской помощи при остром коронарном синдроме. В 2019 году в мире было проведено более пяти миллионов таких вмешательств [99]. Одним из наиболее грозных осложнений стентирования коронарных сосудов является рестеноз и тромбоз стентов, распространенность которых достигает 20-25% [84]. Данная проблема важна для системы здравоохранения во всех странах мира, поскольку она приводит к росту показателей смертности от инфаркта миокарда [152].

Реваскуляризация коронарных сосудов как хирургический метод лечения ИБС была внедрена в практику в конце прошлого века дополнительно к терапевтическому лечению. Она включает в себя три способа: стентирование голометаллическими стентами, стентами с лекарственным покрытием и аортокоронарное (маммакоронарное) шунтирование. Применение голометаллических стентов явилось причиной серьезного осложнения – рестеноза внутри стентов, который наблюдался до 30% случаев [158].

На смену данным стентам пришли стенты с лекарственным покрытием, основным отличием которых явилось снижение воспалительных изменений в стенке, более быстрое заживление раневой поверхности и эндотелизация места повреждения сосуда стентом. Внедрение стентов с лекарственным покрытием было отмечено снижением частоты тромботических осложнений и рестеноза коронарных сосудов до 2-10% случаев чрескожного коронарного вмешательства. Из них в 5-10% случаев наблюдается развитие острого инфаркта миокарда (8,5% ИМ с подъемом ST; 18,7% ИМ без подъема ST) и в приблизительно половине случаев появляются симптомы нестабильной стенокардии. В случае рестеноза стента коронарного сосуда даже его реимплантация стентом с лекарственным покрытием приводит к рестенозу стентированного сегмента или полной его окклюзии в 15% случаев в течение первого года [153, 137].

Полная или частичная окклюзия коронарных сосудов внутри стента в долгосрочном периоде может быть вызвана тромбозом, рестенозом и вновь развившимся атеросклерозом. При этом рестеноз, развившийся в сроки до 1 года, связан в большей степени с пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток сосудов, приводящими к формированию неоинтимальной гиперплазии. В то же время развитие неоатеросклероза в стенках стента рассматривается как основной фактор, отвечающий за развитие долгосрочных коронарных осложнений в период более года после имплантации стента, как рестеноза, так и тромбоза [105].

Пандемия, вызванная COVID-19, привела к многочисленным госпитализациям, смертельным исходам и экономическим трудностям во всем мире [108]. Появление нового вируса, официально известного как тяжелый острый респираторный синдром-коронавирус-2 (SARS-CoV-2), стало огромной проблемой для медицинских работников и ученых во всем мире [149]. Высокая вирулентность, заражение окружающих даже во время бессимптомной фазы и относительно высокая инфекционность привели к быстрой передаче этого вируса за пределы Китая, что привело к пандемии. Первый случай COVID-2019 произошел 8 декабря 2019 года в китайской провинции Хубэй [161].

Поражение дыхательной системы от легкого гриппоподобного состояния до потенциально летального острого респираторного дистресс-синдрома или ковидной пневмонии является доминирующим клиническим проявлением COVID-19 [130]. При этом сердечно-сосудистые проявления этой инфекции изучены в меньшей степени. Как и при других инфекциях органов дыхания, существовавшие ранее сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний повышают уязвимость к COVID-19. Кроме того, коронавирусная инфекция может усугубить бессимптомно протекающие сердечно-сосудистые заболевания и даже спровоцировать сердечные осложнения *de novo*. Она обладает высоким сродством к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ 2), который сконцентрирован в легких и сердечно-сосудистой ткани, что приводит к поражению сердечно-сосудистой системы [127].

В некоторых исследованиях было показано, что существовавшие ранее сердечно-сосудистые заболевания являются фактором риска тяжелой инфекции. Так, согласно результатам опубликованных исследований, у пациентов с COVID-19 с большой вероятностью могут развиваться острое сердечное повреждение, аритмии, дефекты свертывания крови, острый инсульт, что может привести к неблагоприятным исходам [123]. Поскольку пандемия COVID-19 продолжается до настоящего времени, для всеобъемлющего исследования последствий коронавирусной инфекции в отношении сердечно-сосудистой системы необходимо проведение большого количества исследований высокого качества.

Коронавирусная инфекция способствует тромбообразованию артериальных и венозных сосудов, выступает в качестве провоцирующего фактора развития острого коронарного синдрома (инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии). Гиперкоагуляционный риск может привести к возникновению тромбоза стента, который прогрессирует при наличии других факторов риска [119].

Исследования, проведенные в период пандемии, показывают, что коронавирусная инфекция часто встречается у пациентов с ишемической болезнью сердца, что приводит к утяжелению течения основного заболевания и увеличивает риск их смерти [117, 173].

Известно, что лица, перенесшие реваскуляризацию миокарда (стентирование, АКШ, коронарная ангиопластика и т.д.) имеют повышенный уровень смертности как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [117]. Однако данные о прогностическом влиянии предыдущей реваскуляризации миокарда у пациентов с инфекциями SARS-CoV-2 на течение ИБС до настоящего времени остаются весьма скудными. Так, анализ данных многоцентрового регистра сердечно-сосудистой хирургии Сан-Паулу показал 60% сокращение объема реваскуляризирующих процедур во время пандемии COVID-19. Риск смертности во время этих процедур у пациентов с коронавирусной инфекцией имел 11-кратное повышение (95% ДИ: 2,2–54,9) в сравнении с 2019 годом. 2/3 операций были экстренными процедурами. У пациентов, у которых COVID-19 развился в послеоперационном периоде, уровень госпитальной летальности достигал 38,5% [164].

Однако до настоящего времени недостаточно данных о распространенности, клиническом течении и прогнозе ИБС у пациентов с предшествовавшей реваскуляризацией, перенесших коронавирусную инфекцию.

На пике пандемии COVID-19 из-за высокой нагрузки на систему здравоохранения и резко возросшей потребности в ресурсах значительно снизилась активность интервенционной кардиологии во всем мире, сократилось количество процедур катетеризации сердца [132]. При этом повысилась потребность повторных кардиохирургических вмешательств по поводу рестеноза коронарных сосудов на фоне коронавирусной инфекции. Понимание факторов риска для тромбоза и рестеноза стента имеет особую важность для в отношении лиц, подверженных риску неблагоприятных исходов, особенно у пациентов пожилого возраста с предварительно реваскуляризированным миокардом при наличии ассоциированных заболеваний, перенесших коронавирусную инфекцию. Такие пациенты требуют тщательного наблюдения, приоритетного лечения и профилактики.

1.1 Реваскуляризация миокарда как способ лечения и профилактики нарушений проходимости коронарных артерий. Проблема рестеноза стентов коронарных сосудов.

1.1.1 Характеристика рестеноза стента коронарных артерий.

Золотым стандартом лечения ишемической болезни сердца при остром нарушении проходимости коронарных сосудов является реваскуляризация миокарда с помощью установки стентов, баллонной ангиопластики или аортокоронарного шунтирования [113]. Достижения в области реваскуляризации миокарда, активное внедрение в практику стентов с лекарственным покрытием и эффективная антитромботическая терапия привели к тому, что рестеноз коронарных сосудов в последние годы стал редким явлением [38].

Реваскуляризация миокарда – восстановление просвета коронарных артерий при помощи хирургической операции. К таким операциям относятся чрескожное коронарное вмешательство (стентирование и ангиопластика). В результате совершенствований технологий чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), снизилась смертность от ИБС. В то же время широкое распространение ЧКВ привело к формированию проблемы повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий независимо от качества проведенного вмешательства. Основными причинами возвратной ишемии миокарда после ЧКВ являются рестеноз, тромбоз стента, неполная реваскуляризация, прогрессирующий атеросклероз венечных артерий [2; 159].

Ежегодно во всем мире выполняется около 5 миллионов чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Осложнения, связанные со стентированием, возникают относительно редко, но представляют серьезную проблему для жизни пациента. Одним из грозных осложнений является тромбоз и рестеноз стента. Летальность при этом составляет 5-45%, частота рецидивов 15-20% в течение 5 лет [160].

Тромбоз стента - редкое, тяжелое осложнение коронарных вмешательств с высокой смертностью. Тромбозом стента принято считать наличие острой ишемии миокарда после имплантации стента при наличии ангиографического признака окклюзирующего и неокклюзирующего тромбоза [109]. Факторы, приводящие к тромбозу стента, индивидуальны для каждого пациента. К ним относятся: структура эндотелия, гиперчувствительность, воспалительные реакции, реология крови, реактивность тромбоцитов, факторы свертывания крови, физические и механические свойства стента и влиянием этих различных факторов на гидродинамику кровотока. Проведенные исследования показывают, что устранение факторов риска приводит к существенному снижению случаев тромбоза стента как в ранние, так и в поздние сроки после его имплантации.

Согласно классификации Academic Research Consortium (2006), тромбозы стентов разделяются на острый (до 24 ч после стентирования), подострый (от 24 ч до 30 дней), поздний (от 30 дней до 1 года) и очень поздний (более 1 года после стентирования) [44, 38].

По клиническому течению выделяют следующие типы: 1) определенный (подтвержденный ангиографически) тромбоз стента, когда симптомы соответствуют острому коронарному синдрому; 2) вероятный тромбоз стента, когда наблюдается внезапная сердечная смерть или инфаркт миокарда в бассейне стентированного сосуда в течение 30 дней после стентирования без ангиографического подтверждения; 3) возможный тромбоз стента, когда наблюдается необъяснимая смерть через месяц и более после имплантации стента [49].

Большинство окклюзий стентов развиваются в течение первых 30 дней после ЧКВ. Ожидаемая частота раннего тромбоза стента составляет ~ 1%, позднего тромбоза стента – 0,2% - 0,6%. Однако, наиболее тревожным является тот факт, что при остром тромбозе стента уровень смертности составляет от 20% до 45% и частота инфаркта миокарда (ИМ) от 50% до 70%. Кроме того, около 20% пациентов с тромбозом стента будут иметь повторный эпизод в течение 2 лет [126]. Частота раннего и позднего тромбоза стента в стентах без лекарственного покрытия и с лекарственным покрытием аналогична, однако частота очень позднего тромбоза стента выше в стентах с лекарственным покрытием первого поколения [33].

Частота развития тромбозов стентов в последние годы имеет тенденцию к снижению за счет применения более эффективной двойной и тройной антиагрегантной терапии [91]; она находится в диапазоне от 1 до 4 % от всех случаев стентирования коронарных артерий [56]. Однако, несмотря на редкость этого осложнения, тромбозы стентов зачастую представляют собой катастрофическое событие, связанное с полной окклюзией просвета и необходимостью быстрого принятия решения о повторной реваскуляризации сосуда [43, 109]. Для пациентов с комплексными поражениями коронарных сосудов (поражение левой коронарной артерии при наличии более двух очагов поражения, при длине поражения более 3 см, наличие тромба после АКШ) рекомендуется проведение двойной антиагрегантной терапии в течение более 12 месяцев [166].

В отношении частоты тромбоза стентов данные, полученные различными авторами, не совпадают, что связано с проведением исследований в различные временные интервалы. Так, в 2001 году появились сведения о том, что при использовании голометаллических стентов при проведении двойной антитромботической терапии и дилатации сосуда под давлением частота тромбозов стентов составляла не более 1%, однако при многососудистых поражениях сосудов показатели тромбоза стентов достигали 3 % [133]. Считалось, что практически все случаи тромбозов стентов встречаются в течение первого месяца после стентирования, однако позже появились доказательства наличия поздних форм тромбоза при использовании голометаллических стентов [158].

Что касается стентов с лекарственными покрытиями, первоначально их использование рассматривалось как превентивное вмешательство, снижающее риск тромбоза стента [157, 103, 144], однако после периода проведения двойной агрегантной терапии риск тромбоза стентов возрастал и сохранялся на протяжении двух последующих лет [116, 38]. Кроме того, систематический обзор с метаанализом, опубликованный в 2006 году, свидетельствовал о повышенном риске смертности от инфаркта миокарда при применении стентов с сиролимусовым покрытием в сравнении с голометаллическими стентами [109].

Рестеноз – это сужение в стентированном участке с затруднением коронарного кровотока при проведении контрольной коронароангиографии. Рестеноз внутри стента представляет собой снижение просвета сосуда после чрескожного коронарного вмешательства, ангиографически определяемое как уменьшение проходимости стента на 50% и более [82; 100].

После имплантации стента, рестеноз развивается в основном в течение первых трех месяцев. [1]. Рестеноз происходит за счет гиперплазии интимы в стенте, которая приводит к ишемии миокарда. С введением коронарных стентов с лекарственным покрытием вероятность рестеноза и, следовательно, повторных вмешательств существенно снизилась [71]. Распространенность рестеноза после имплантации голометаллических коронарных стентов составляет приблизительно 20-35%; напротив, использование стентов с лекарственным покрытием привело к дальнейшему уменьшению появления рестеноза до 5%-10% [120].

Исследования, основанные на полученных ангиографических данных, показывают, что неоинтимальная гиперплазия после имплантации голометаллических коронарных стентов (Bare Metal Stent - BMS) достигает своего максимума через 6 месяцев после имплантации стента. После стентирования стента с лекарственным покрытием (Drug Eluting Stent - DES) динамика развития рестеноза выглядит несколько иначе. В значительной серии наблюдений, основанной на оценке ангиографических результатов, исследователи обнаружили, что процесс эндотелизации стента с лекарственным покрытием продолжается в отдаленных сроках наблюдения от 6-8 месяцев до 2 лет и проявляется наличием участков металлической структуры стента, не покрытых эндотелием. Как правило, в зоне имплантации коронарного стента происходит обнажение эндотелиального слоя, кровоизлияние под интиму, разрыв интимы и баротравма внутренней мембраны эластического слоя [148]. При этом у отдельных пациентов выраженность повреждения артериальной стенки при имплантации стента различается, что обусловлено морфологическими особенностями строения стенки сосуда. Наиболее выраженное повреждение наблюдают в случае значительных атеросклеротических изменений коронарных артерий с фиброзом и включениями кальция. В результате в зоне повреждения артериальной стенки установленным коронарным стентом развивается воспаление. Далее, в места микроповреждений артерии происходит миграция клеток – медиаторов воспаления – нейтрофилов, моноцитов и одновременно с этим накопление большого количества тромбоцитов, а в более поздней фазе - макрофагов и лимфоцитов. Накопление активированных лейкоцитов в зоне имплантации стента обуславливает секрецию цитокинов

воспаления, которые, в свою очередь, индуцируют миграцию гладкомышечных клеток (ГМК) из меди в интиму, а также их аккумуляцию и пролиферацию [40, 145].

1.1.2 Факторы риска развития рестеноза и тромбоза стента коронарных артерий

Одним из установленных и хорошо изученных факторов риска рестеноза коронарных артерий внутри стента является хроническая почечная недостаточность на фоне хронической болезни почек (ХБП). Основным патогенетическим механизмом такого рестенозирования при этом служит кальцификация сосудов за счет трансдифференцировки гладкомышечных клеток артерий. Кальцификация у больных с ХБП наблюдается в значительно более раннем периоде, чем у лиц общей популяции (на 10-20 лет раньше); ее распространенность у данной категории больных достигает 80% [57]. Она может быть ассоциирована как с системным нарушением кальциево-фосфорного метаболизма, так и с локальным повреждением тканей сосудов. Перевод пациентов на гемодиализ усугубляет процесс кальцификации с увеличением показателя ее распространенности до 100% [104, 106].

Кальцификация коронарных сосудов приводит к увеличению их жесткости, что, в свою очередь, затрудняет раскрытие стента и раздувание баллона. Эти проблемы могут быть отслежены с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования (УЗИ). Неполное раскрытие стента приводит к нарушению кровотока в сосуде, ассоциированного с воспалительной реакцией, в виде накопления цитокинов и факторов роста, тромбообразования и адгезии лейкоцитов, экспрессии эндотелиальных генов, что в дальнейшем может вызвать неоинтимальный рост [51, 54]. Еще одним фактором нарушения кровотока в коронарном сосуде может служить нарушение целостности конструкции стента, обусловленное также повышенной жесткостью сосудистой стенки. Травматизация сосуда таким стентом сопровождается местным воспалением, субинтимальными кровоизлияниями, обнажением эндотелия, выходом лекарственного вещества из покрытия стента, активации гладкомышечных клеток сосудов с их избыточной пролиферацией и миграцией и, в конце концов, к гиперплазии неоинтимальной ткани. Переломы стентов встречаются в 2,6-2,9 % всех случаев стентирования, в таких случаях рестеноз развивается до 50%. Существует мнение, что избыточная дилатация стента, также способная вызвать повреждение коронарного сосуда и нарушение целостности полимерного покрытия, способна вызвать развитие рестеноза стента [75].

Кальцинирование и избыточная жесткость коронарных сосудов зачастую приводит к повреждению полимерного покрытия стента при его прохождении через извитые участки сосуда. При этом происходит неравномерное высвобождение лекарственного вещества из

покрытия стента, снижается антипролиферативная и противовоспалительная способность лекарственного покрытия, что увеличивает риск развития рестеноза [54, 74].

Лекарственные покрытия стентов предназначены для равномерного выделения препаратов, способных тормозить пролиферацию гладкомышечных клеток, оказывать противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, в месте повреждения сосуда при стентировании. Известно, что мутации некоторых генов способны привести к развитию лекарственной устойчивости к таким препаратам, как рапамицин (мутации mTOR или FKBP12; белков, регулируемых mTOR, включая S6K1, 4E-BP1, PP2A-родственные фосфатазы и p27 (Kip1), p53) или паклитаксел, который предотвращает деполимеризацию микротрубочек (мутация β -тубулина, сверхэкспрессия интерлейкина 6, экспрессия гена mdr-1) [3, 26].

В случае стентирования голометаллическими стентами предиктором рестенозирования стента может служить повышенный уровень С-реактивного пептида, а также матриксная металлопротеиназа (ММП) и ингибитор активатора плазминогена (РАI-1) [55, 113]. Однако в отношении применения стентов с лекарственным покрытием С-реактивный белок не может рассматриваться предиктором рестеноза, поскольку высвобождающиеся лекарственные вещества могут нивелировать воспалительную реакцию.

Еще одним триггером процесса рестенозирования могут служить аллергические реакции на такие металлы, как никель и молибден, входящие в состав голометаллических стентов. В этом случае имеет место эозинофильное воспаление окружающих стент тканей. При использовании стентов с лекарственным покрытием также возможно развитие гиперсенситивной реакции как на само лекарственное вещество, так и на полимер или металлическую основу стента [38].

Вызывает интерес тот факт, что начало применения стентов с лекарственным покрытием ознаменовалось снижением показателей развития ранних рестенозов, однако появилась проблема более частого выявления поздних осложнений в виде неоатеросклеротических бляшек в стентах, для которых характерна ранняя инфильтрация пенистых макрофагов в месте поражения [38]. Такие бляшки являются нестабильными. Они имеют фиброзную капсулу, липидное ядро и сопровождаются неоваскуляризацией. Основным диагностическим методом для определения природы таких бляшек является оптическая когерентная томография [78, 81].

Процесс неоинтимального роста зависит от влияния генетических факторов, определяющих воспалительные реакции. Так, в исследовании GENDER было показано, что полиморфизм бета2-адренорецептора имел ассоциацию с ростом риска рестеноза. Однако

полиморфизм в промоторе гена фактора некроза опухоли был связан со сниженным риском рестеноза [83].

Роль витамина Д в процессе атерогенеза, развития артериальной гипертензии, сахарного диабета и ИБС хорошо известна. Рецепторы к витамину Д расположены в клетках гладких мышц сосудов и эндотелия. Дефицит витамина Д может повышать экспрессию эндотелина, тканевого фактора и эпидермального фактора роста гладкомышечными клетками, что сопровождается увеличением миграции гладкомышечных клеток и ускорению роста атеросклеротической бляшки. В экспериментальном исследовании, проведенном на юкатанских свиньях, было показано, что признаки рестеноза стентов при выраженном дефиците витамина Д выявляются до 67,7% случаев, при недостаточном уровне витамина Д в диете этот показатель составлял 49,9%, а в группе с достаточным уровнем витамина Д показатель снижался до 29% [39].

Все факторы риска окклюзий стента коронарных артерий можно разделить следующим образом:

- относящиеся к самому пациенту: для ранних окклюзий это наличие диабета, перенесенный ИМ с подъемом ST, курение, тромбоцитоз, наличие анемии (OR<5 для всех перечисленных факторов риска), для поздних и очень поздних тромбозов к перечисленным факторам риска можно добавить конечную стадию хронической болезни почек, низкую фракцию выброса, принадлежность к афро-американцам, пожилой возраст (OR<5 для всех перечисленных факторов риска); OR=5-10 для злокачественных новообразований, заболеваний периферических артерий; OR> 10 для нарушений двойной антиагрегантной терапии и генетического полиморфизма;

- относящиеся к повреждению коронарного сосуда: локализация в левой передней нисходящей коронарной артерии, сосуды малого диаметра, изъязвленное или аневризматическое поражение, пролонгированное поражение или несколько имплантированных стентов, поражение в области бифуркации артерии, базовая степень кровотока по TIMI 0–1, АКШ трансплантатом из подкожной вены (OR<5 для всех перечисленных факторов риска); наличие рестеноза внутри стента с лекарственным покрытием, географический промах, бифуркация или поражение типа С (OR=5-10 для всех перечисленных факторов риска); постпроцедурный поток TIMI <3 (OR>10) [58].

- относящиеся к стентам: толщина стойки и площадь основания стента, неполная эндотелизация, воспалительные реакции (OR<5 для всех перечисленных факторов риска); стент малого диаметра (OR 5-10) [56].

- относящиеся к процедуре стентирования: отсутствие назначения тиенопиридинов (клопидогрель); отсутствие применения гепарина перед вмешательством; повреждение

нескольких сосудов; применение нескольких стентов; применение гликопротеин IIb/IIIa ингибиторов; техника «overlapping» (имплантация стентов внахлест); остаточный стеноз при применении стентов с лекарственным покрытием (OR<5 для всех перечисленных факторов риска); применение низких доз бивалирудина (OR 5-10); недостаточный размер стента или неправильное его расположение; диссекция сосуда; остаточный стеноз или неполное расширение сосуда или стента (OR>10) [57].

1.2 Влияние коронавирусной инфекции на течение ИБС (патогенетические основы, эпидемиология)

Новый бета-коронавирус с оболочечной РНК вызывает SARS-CoV-2. Семь видов этих бета-коронавирусов вызывают инфекции у людей, четыре из которых проявляются в виде легких симптомов гриппа, а остальные три приводят к потенциально смертельным заболеваниям (Тяжелый острый респираторный синдром, Ближневосточный респираторный синдром, COVID-19). Органы дыхания являются основной мишенью для SARS-CoV-2, но также есть пути поражения сердечно-сосудистой системы [87].

COVID-19 — это не просто респираторная инфекция, а системное заболевание, которое наносит вред всему организму, включая сердце и сосуды. Пандемия коронавирусной инфекции внесла свой вклад в наши представления о факторах риска тромбоза и рестеноза внутри стентов коронарных сосудов. Коронавирусная инфекция способствует процессу тромбообразования коронарных сосудов и является фактором риска развития острого коронарного синдрома (инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии) [110].

Исследования китайских ученых, проведенные в начальный период пандемии COVID-19, демонстрировали высокие показатели острого воспалительного повреждения миокарда, достигавшие 17-19,7% от всех пациентов с COVID-19. Надо учесть, что острое повреждение миокарда при COVID-19 не всегда сопровождается ишемическими проявлениями, однако во всех случаях было отмечено повышение уровня сердечных маркеров, таких как тропонин, чей уровень имел прямую корреляцию с тяжестью коронавирусной инфекции [135, 69]. Так, в исследовании Wang D (2020) было показано, что среди лиц с COVID-19, находящихся на лечении в реанимационных отделениях, удельный вес пациентов с повышенным уровнем тропонина достигал 25 % [156].

Несмотря на имеющиеся свидетельства выраженного снижения показателей проведения реваскуляризации миокарда в период пандемии COVID-19 [132], исследования, проведенные после ее окончания, показывают, что показатель тромбообразования стентов во время пандемии COVID-19 увеличился даже до 8,1–21%, однако исследования были неоднородными и проведенными в малых группах. Так, в Великобритании в 2018-2019 гг.

показатели реваскуляризации миокарда стабильно находились на уровне от 7 000 до 8 000 в месяц. В марте 2020 года, во время первого пика COVID-19, показатель проведения ЧКВ упал до 4400 случаев. Во время второго пика, осенью 2020 и зимой 2021 года, снижение показателя проведения ЧКВ было менее выражено – до 6 000 случаев в месяц. В последующие месяцы, вплоть до марта 2022 года, показатель ЧКВ оставался на уровне от 6000 до 7000 случаев в месяц. В 2021-2022 гг. наблюдался рост случаев оказания неотложной медицинской помощи с задержкой более 150 минут – только 55% пациентов получали помощь вовремя [107].

Эти данные подтверждаются результатами другого исследования, свидетелевавшего, что госпитализация пациентов с ИМ в 2020-2021 гг. снизилась более, чем на 20 %. Наблюдался рост летальности при проведении ЧКВ в период пандемии коронавирусной инфекции на 10 %. В 2021 г. среднегодовое число ЧКВ выросло до 451 на 1 млн населения, соответственно [10]. В Португалии число процедур ЧКВ снизилось во время первой вспышки COVID-19 на 36% ($p < 0,001$). Наиболее значительное снижение вмешательств наблюдалось в отношении хронического коронарного синдрома (на 59%, $p < 0,001$), тогда как в отношении ИМ с подъемом ST и ИМ без подъема ST снижение этого показателя достигло 25 % ($p = 0,019$) и 20% ($p = 0,068$) соответственно. Результаты исследования, проведенного в США, демонстрировали, что в регионах с высокой плотностью населения показатели проведения ЧКВ в начальный период пандемии снизились на 43 %, тогда как в регионах с низкой плотностью такое снижение составляло лишь 4 %. Такая ситуация была связана с тем, что население не обращалось к врачам из страха заразиться инфекцией, а также из-за значительно более долгого времени ожидания медицинской помощи и госпитализации [63].

В период пандемии КВИ у 2,2% пациентов был установлен дооперационный диагноз инфекции SARS-CoV-2 [31], при этом лица с наличием данной инфекции или перенесшие ее недавно имели повышенный риск послеоперационной смертности в сравнении с пациентами без коронавирусной инфекции [30]. Необходимо учитывать, что коронавирусная инфекция способна вызывать прямое повреждение сердечной мышцы, что способствует росту риска смертности и осложнений во время проведения ЧКВ [60, 124]. Полученные результаты позволили сделать заключение о том, что при планировании ЧКВ необходимо тщательно собирать и анализировать информацию о перенесенной коронавирусной инфекции, ее тяжести, наличии сердечно-сосудистых событий во время пандемии COVID-19, как протекал период реабилитации после инфекции. Эти данные необходимы для правильной предоперационной оценки рисков планируемой ЧКВ, оптимизации сроков проведения операции и решения вопроса о трудоспособности после вмешательства [129].

Кризис системы здравоохранения, связанный с пандемией, в большинстве стран мира привел к изменениям взглядов на стратегии и алгоритмы оказания медицинской помощи при ИМ с подъемом ST, особенно при отсутствии возможности проведения ЧКВ. Во многих странах и регионах с высокой плотностью населения, где имелись проблемы с транспортировкой больных, предпочтение отдавалось стратегии первичного тромболиза – около 76 % пациентов с ИМ с подъемом ST в начале пандемии получали первичное лечение тромболитиками с положительным эффектом в 85% случаев [61]. Однако профессиональные сообщества специалистов рекомендовали ЧКВ в качестве основного средства лечения заболевания даже во время пандемии COVID-19; эти рекомендации были основаны на результатах многоцентровых клинических исследований [154].

Рекомендации ESC по оценке сердечно-сосудистой системы и ведению пациентов, перенесших хирургические вмешательства, определило оптимальные сроки проведения ЧКВ у пациентов, перенесших COVID-19. В руководстве указано, что плановое вмешательство необходимо отложить до полного выздоровления и компенсации сопутствующих заболеваний, поскольку риски послеоперационных осложнений сохраняются до 8 недель [42]. Однако надежных данных, основанных на исследованиях, проведенных среди вакцинированных лиц, крайне мало, что не дает возможности судить о возможном влиянии вакцинации против КВИ на исходы ЧКВ. Следовательно, можно с уверенностью сказать, что плановые интервенции необходимо отложить как минимум на 7 недель после заболевания COVID-19 у пациентов, не получавших вакцинации [13]. Необходимо обращать внимание на такие симптомы, сохранившиеся после перенесенного COVID-19, как повышенная утомляемость, одышка и дискомфорт в груди, поскольку эти симптомы связаны с высокими рисками послеоперационной смертности в отдаленном периоде от заболевания [129, 124].

Согласно статистике, сердечно-сосудистые осложнения возникают более чем у 70 % людей, перенесших COVID-19. Даже спустя полгода после выздоровления врачи диагностируют у пациентов серьезные сердечно-сосудистые последствия: острый коронарный синдром, аритмий, повышение АД, тромбозы и другие серьезные осложнения. В наши дни влияние перенесенной инфекции COVID-19 на развитие отдаленных последствий у лиц с кардиоваскулярной патологией остается не до конца изученной. Также остро стоит вопрос о течении заболеваний сердечно-сосудистой системы и выборе терапии после перенесенного COVID-19 [124].

У пациентов в критическом состоянии с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) сообщается о высокой частоте тромбозных и геморрагических явлений [134]. COVID-19 может привести к нарушению каскада коагуляции с дисбалансом функции тромбоцитов и регуляторных

механизмов свертывания крови и фибринолиза. Клинические проявления варьируют от повышения лабораторных маркеров и субклинических микротромбов до тромбозомболических явлений, кровотечений и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. После воспалительного триггера механизмом активации каскада коагуляции при COVID-19 является путь тканевого фактора, который вызывает опосредованную эндотоксином и фактором некроза опухоли продукцию интерлейкинов и активацию тромбоцитов. Последующая массивная инфильтрация активированными тромбоцитами может быть причиной воспалительных инфильтратов в эндотелиальном пространстве, а также тромбоцитопении [152].

Ниже приведены общие механизмы, протекающие при сердечно-сосудистых осложнениях при COVID-19 [163]:

- в первую очередь, происходит прямое повреждение миокарда. SARS-CoV-2 проникает в клетки человека путем связывания с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2), мембраносвязанной аминопептидазой, которая высоко экспрессируется в сердце и легких [170]. АПФ2 играет важную роль в нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы как у здорового человека, так и при различных заболеваниях. Связывание SARS-CoV-2 с АПФ2 может привести к изменению сигнальных путей АПФ2, что приведет к острому повреждению миокарда и легких [89];

- во-вторых, происходит системное воспаление, характеризующееся острой системной воспалительной реакцией и цитокиновым штормом, что может привести к полиорганной недостаточности [60, 86]. Исследования показали, что у пациентов с тяжелым / критическим течением COVID-19 в крови наблюдается высокий уровень провоспалительных цитокинов [171, 73, 98];

- также происходит дисбаланс в отношении потребности и снабжения миокарда кислородом. Повышение кардиометаболической потребности, связанное с системной инфекцией, в сочетании с гипоксией, вызванной острым респираторным заболеванием, может нарушить соотношение потребности и снабжения миокарда кислородом и привести к острому повреждению миокарда [57];

- еще одним грозным состоянием является разрыв бляшки и коронарный тромбоз. Системное воспаление, а также повышенное давление в следствие увеличения коронарного кровотока могут ускорить разрыв бляшки, что приведет к острому инфаркту миокарда. Протромботическая среда во время системного воспаления усугубляет ситуацию, еще больше увеличивая риски [131];

- различные противовирусные препараты, кортикостероиды и другие методы лечения, направленные на лечение COVID-19, также могут оказывать пагубное воздействие на сердечно-сосудистую систему [135];

- электролитный дисбаланс может возникнуть при любом критическом системном заболевании и вызвать аритмию, особенно у пациентов с уже имеющимся сердечным заболеванием. Особое беспокойство вызывает гипокалиемия при COVID-19 по причине взаимодействия SARS-CoV-2 с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой [26]. Гипокалиемия увеличивает уязвимость к различным тахиаритмиям.

В основе повышенного тромбообразования при коронавирусной инфекции лежит острая системная воспалительная реакция, характеризующаяся повышенным синтезом медиаторов воспаления в результате дисбаланса активации Т-клеток с нарушением регуляции высвобождения интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-17 и других цитокинов. Повышенный риск тромбообразования при этом обусловлен активацией тромбоцитов на фоне воспалительного повреждения эндотелия сосудов, что ведет к повышенному синтезу тромбосана А, тромбина и аденозиндифосфата (АДФ) с последующей кальциево-зависимой активацией процесса агрегации тромбоцитов и их адгезии к эндотелию поврежденного сосуда и между собой. Эти процессы усиливают протромботическую среду и повышают риск тромбообразования. Повышение уровня тканевого тромбопластина приводит к увеличению уровня синтеза тромбина и фибрина с возможным развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [125]. Механизмы воспаления, способные привести к повреждению и разрыву бляшки и повышенному тромбообразованию, повышают риск развития локальной микротромбоэмболии с последующим нарушением перфузии либо реперфузии в случае проведения стентирования коронарной артерии. Таким образом, COVID-19 может служить триггером формирования рестеноза внутри ранее имплантированного стента в коронарной артерии [140, 97]. Схематически указанные механизмы тромбообразования при коронавирусной инфекции указаны на рисунке 1.

Учитывая, что воспалительная реакция при COVID-19 может развиваться стремительно и непредсказуемо, очень важно найти подходы ее ранней диагностики, оценки и лечения, что может существенно сказаться на исходах заболевания [140]. Одним из таких подходов является терапевтическое воздействие на липидные рафты, которые играют важную роль в формировании воспаления, иммунитета, регуляции активации функции тромбоцитов при любой вирусной инфекции [147]. Липидные рафты представляют собой особые участки плазматической мембраны, обогащенные гликофинголипидами и холестерином. Они регулируют процессы внутри клеток, текучесть мембраны, служат центрами для сборки сигнальных молекул, регулируют перемещение мембранных

белков, рецепторов, а также нейротрансмиссию. Снижение числа липидных рафтов может оказать положительный терапевтический эффект; кроме того, можно повлиять на целевую доставку к ним лекарственных средств [95].

Во время пандемии COVID-19 наблюдалось повышение частоты возникновения тромбозов стентов коронарных артерий с 1-4 % до 21 % [58], как острого и подострого, так и позднего и очень позднего типа [122, 50, 67]. Механизм развития тромбоза коронарных сосудов при COVID-19 также связан с активацией каскада коагуляции на фоне выраженного системного воспаления. Однако при рассмотрении патогенеза тромбоза у таких больных необходимо учитывать и традиционные факторы риска, такие как тип стента (тип лекарственного покрытия или его отсутствие), нарушение положения стента в артерии с повреждением эндотелия, наличие сопутствующих заболеваний, нарушения режима двойной антиагрегантной терапии и т.д.

Анализ научных публикаций показал, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов, умерших от COVID 19, была следующей: острое поражение сердца (52%), гипертония (51%), аритмия (37%), сердечная недостаточность (27%), ишемическая болезнь сердца (23%) и другие сердечно-сосудистые заболевания (23%) (рисунок 2) [101].

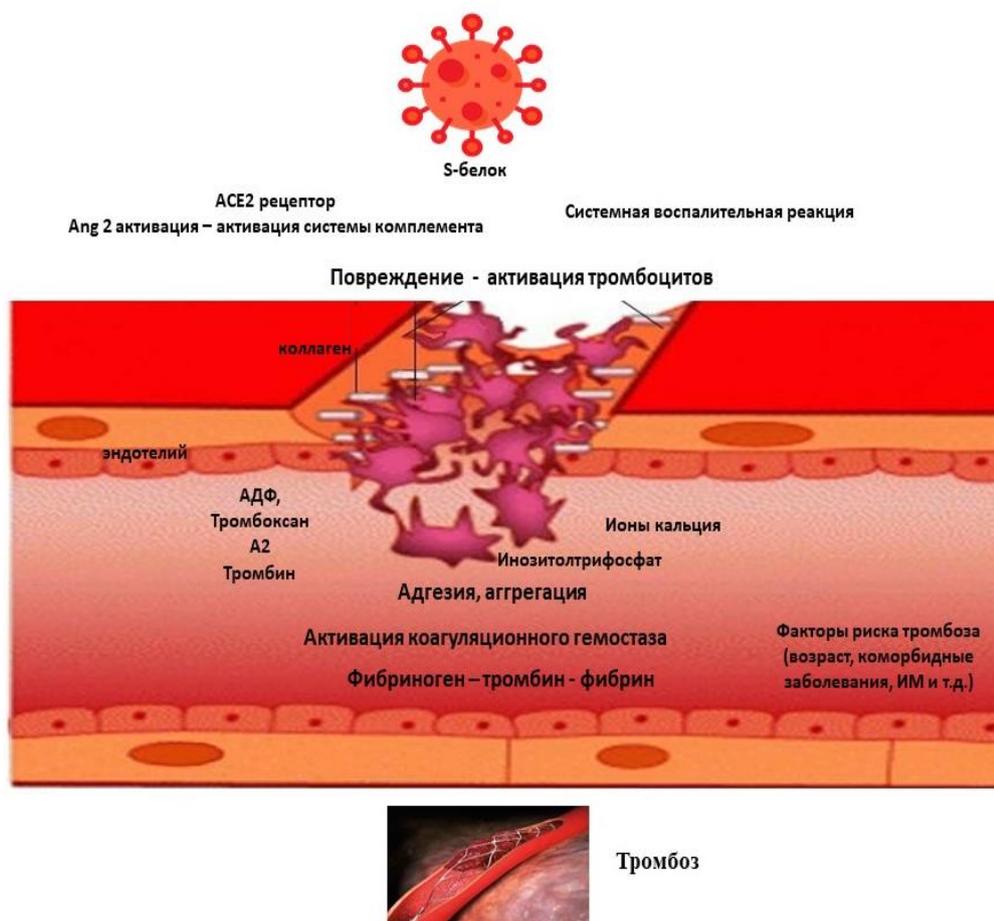


Рисунок 1. Патогенез тромбообразования в стенте на фоне коронавирусной инфекции.

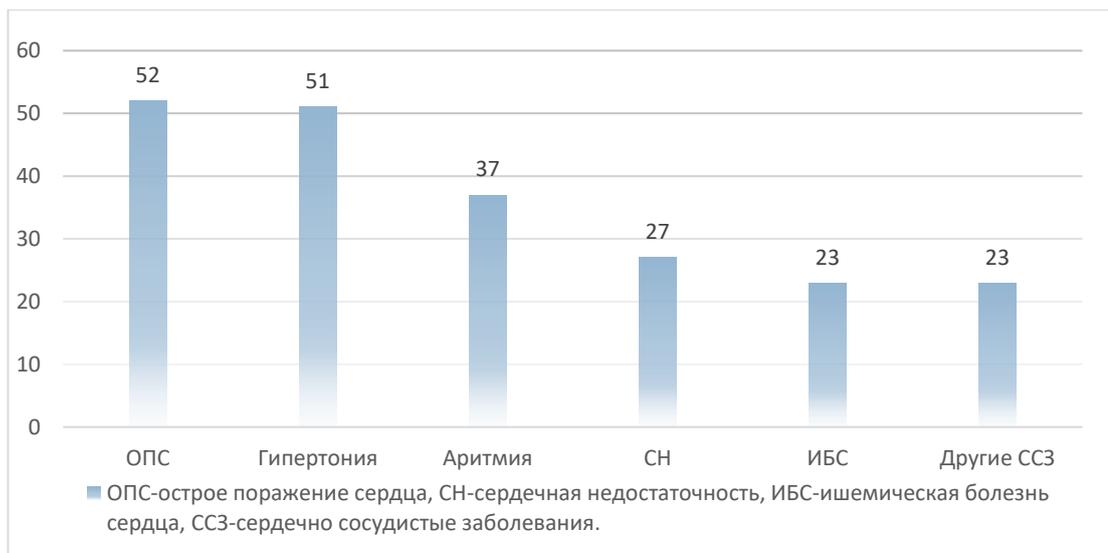


Рисунок 2. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов, умерших от COVID 19 [101].

Результаты анализа исследований осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с COVID-19 показаны на рисунке 3. Наиболее частым осложнением инфекции служило прогрессирование АГ, наблюдающееся у 30% пациентов [101].

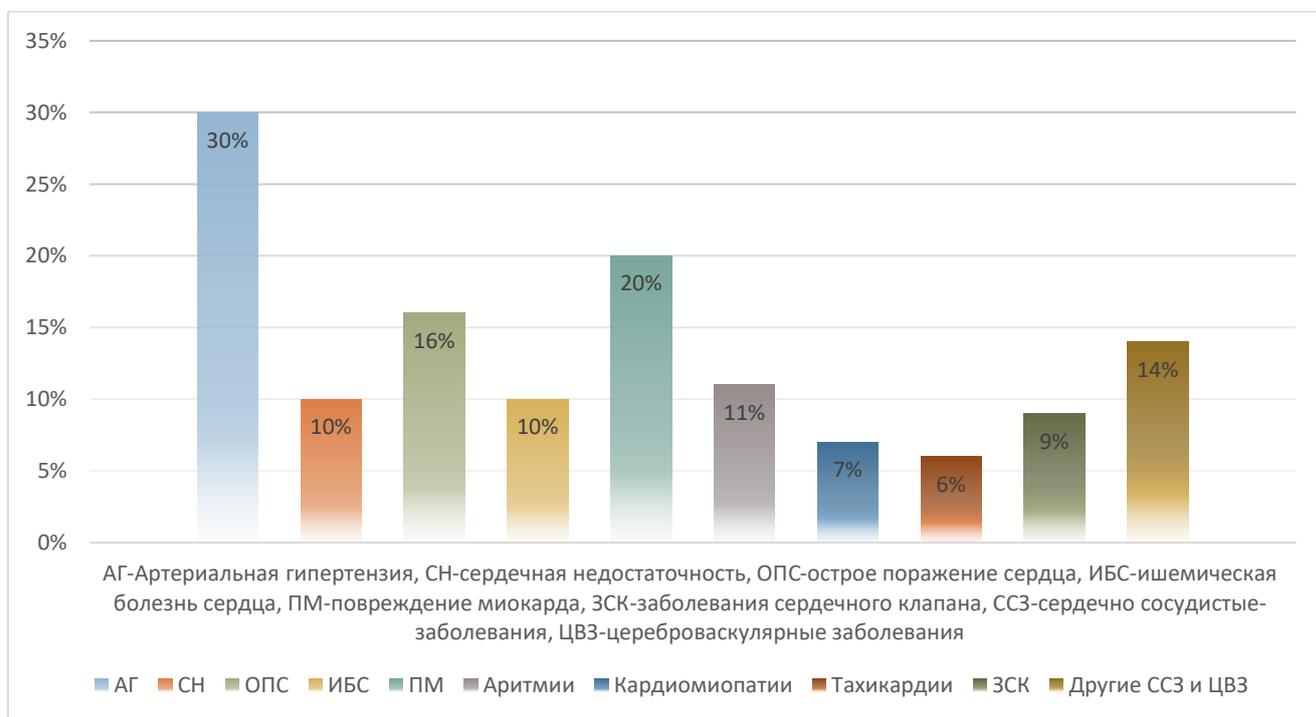


Рисунок 3. Распространенность осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с COVID-19 [101].

1.3 Лабораторные проявления COVID-19

Тяжелое течение коронавирусной инфекции характеризуется повышением некоторых биохимических показателей, отвечающих за воспалительные реакции (ферритин, С-реактивный протеин), тромбообразование (D-димер, фибриноген, удлинение ПВ), повреждение мышечной ткани миокарда (тропонин, креатинфосфокиназа). Уровни ферритина в сыворотке важны для иммунного ответа, который повышается при тяжелых случаях COVID-19, а повышенные уровни ферритина могут вызвать цитокиновый шторм, оказывая прямое иммунодепрессивное и провоспалительное действие [102, 72]. Определение высокочувствительного тропонина I важно в диагностике сердечного повреждения, поскольку тропонин I представляет собой белок сердечной мышцы. Коагулограмма демонстрирует возможные нарушения в свертываемости крови. После перенесенной COVID-19 частым осложнением является тромбообразование, которое приводит к тромбозам, инфарктам, инсультам.

D-димер является продуктом распада фибринового сгустка. Повышенный уровень D-димера наблюдается при тромбозах, тромбоэмболиях, сердечной недостаточности, коронавирусной инфекции и т.д. Высокая концентрация этого лабораторного показателя является предиктором летального исхода. С-реактивный белок повышается с начала заболевания COVID-19. Его основные функции — ограничение поврежденных тканей, нейтрализация воспалительного агента, запуск механизмов репарации для восстановления повреждений. Повышение активности клеточных ферментов крови (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ)), связаны с тяжелым течением и худшим прогнозом, риск летального исхода у таких пациентов повышался. Причинами повышения при воспалительных процессах являются нарушение проницаемости мембраны клеток, нарушение целостности клеток. Повышение креатинфосфокиназы (КФК) обусловлено развитием воспалительной реакции в мышечной ткани.

В исследовании, проведенном испанскими учеными в серии случаев из пациентов с реваскуляризацией миокарда (стентированием) в анамнезе, перенесших COVID-19, были описаны случаи тромбоза стента, связанные с гиперкоагуляцией на фоне вируса COVID-19. В данном исследовании наблюдались следующие изменения в лабораторных анализах: повышение показателей D-димера (более 500 mg/l у 100% пациентов), повышение С-реактивного белка (более 5 mg/l у 100% пациентов), повышение ферритина (более 400 ng/ml у 75% пациентов), лимфоцитопения (у 50% пациентов), повышение тропонина у 100% пациентов, снижение скорости клубочковой фильтрации у 75 % пациентов [116].

Группа американских ученых исследовали 5700 пациентов, поступивших с COVID-19. Они наблюдали следующие изменения в анализах пациентов: лимфопения (60% пациентов), повышение показателя D-димера (56%), ферритина (76%), С-реактивного белка (79%), лактатдегидрогеназы (70%) [127]. В исследовании из больницы Уханя у 187 пациентов наблюдалось лейкоцитоз, увеличение нейтрофилов и снижение лимфоцитов с высокими уровнями тропонина Т [54].

Лимфопения была также у 40% госпитализированных пациентов с COVID-19 в Сингапуре [168]. Отношение количества нейтрофилов к количеству лимфоцитов, является маркером воспаления, который может предсказать вероятность смерти у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [96]. Показано, что показатель отношения нейтрофилов к лимфоцитам является независимым предиктором исхода стабильной ишемической болезни сердца, смертности у пациентов с острым коронарным синдромом, а также прогностическим маркером исхода фибрилляции предсердий после аортокоронарного шунтирования и стентирования [47]. Более того, ОНЛ идентифицирован в метаанализе, как прогностический биомаркер для пациентов с сепсисом [70, 66].

У пятидесяти (75,8%) пациентов с прогрессированием заболевания во время госпитализации был ОНЛ $\geq 2,973$ [92], что может указывать на тяжесть инфекции COVID-19 [162]. Бинарный логистический анализ выявил повышенный ОНЛ $\geq 2,46$ (95% доверительный интервал (ДИ): 1,98–4,57) как независимый фактор неблагоприятного клинического исхода COVID-19 [165].

Подобно отношению нейтрофилов к лимфоцитам, соотношение тромбоцитов к лимфоцитам (ОТЛ) представляет собой еще один маркер воспаления, имеющий прогностическое значение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Его увеличение коррелирует с повышенным количеством и функцией тромбоцитов, снижением числа лимфоцитов, свидетельствуя об усилении воспалительной функции тромбоцитов за счет секреции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, [79, 166].

1.4 Повреждение миокарда при COVID-19 у пациентов с предшествовавшей реваскуляризацией

Проведенные исследования показывают, что пациенты с предшествующей реваскуляризацией миокарда, перенесшие коронавирусную инфекцию, имеют более высокий риск развития тяжелых осложнений. Так, польские ученые в своем исследовании пришли к выводу, что тромбоз стента чаще встречается у пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями и у больных со сложным атеросклеротическим поражением, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, диффузными и

бифуркационными поражениями мелких артерий, требующими установки более одного стента. Во время SARS-CoV-2 инфекции цитокиновый шторм возникает через 5-10 дней после появления симптомов, что приводит к повреждению эндотелия, активации тромбоцитов и коагуляционному каскаду. Наличие стента в коронарной артерии следует рассматривать как локальный фактор стаза, который завершает триаду Вирхова [140].

По результатам исследования Giustino G и соавт., которое включало 305 пациентов с предшествовавшей реваскуляризацией, перенесших коронавирусную инфекцию, поражение миокарда наблюдалось у 190 больных (62,3%). По сравнению с пациентами без повреждения миокарда у пациентов с повреждением миокарда было больше электрокардиографических проявлений, более высокие воспалительные биомаркеры и повышенная распространенность основных эхокардиографических аномалий, которые включали нарушения движения стенки левого желудочка, глобальную дисфункцию левого желудочка, диастолическую дисфункцию левого желудочка II или III степени и перикардальные выпоты [51].

В исследовании итальянских ученых, включавшем более 1000 госпитализированных пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19, 54,8% пациентов имели артериальную гипертензию как один из факторов риска сердечно-сосудистых патологий, у 44,6% пациентов в анамнезе была ишемическая болезнь сердца, 2,3% были с предшествующей хирургической реваскуляризацией миокарда. Среди пациентов с реваскуляризацией миокарда в анамнезе внутрибольничная смертность была выше, чем у пациентов без коронарных стентов (41,0% против 19,3%, $p < 0,001$). Исходя из этого можно сделать вывод, что среди госпитализированных пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией внутрибольничная смертность была выше у пациентов с предшествующей реваскуляризацией миокарда, чем у пациентов без предшествовавшей реваскуляризации [54].

Турецкие ученые в 2020 году в своем исследовании, включившем 50 пациентов, обнаружили, что не было никаких существенных различий между выжившими и невыжившими в отношении операции аортокоронарного шунтирования, чрескожного коронарного вмешательства и коронарного стентирования в анамнезе. Они пришли к выводу, что протромботическая коагулопатия, опосредованная эндотелиальным взаимодействием с SARS-CoV-2, также может играть роль в неблагоприятном прогнозе при COVID-19 [9].

На данный момент не до конца изучены точные причины, приводящие к острому повреждению миокарда, но есть предположения, что они связаны с взаимодействием между коронавирусной инфекцией и сердечно-сосудистой системой прямым либо косвенным путями.

1.5 Прогностические риски в отношении течения ИБС у пациентов с коронавирусной инфекцией, перенесших реваскуляризацию миокарда

Неблагоприятные исходы ИБС у пациентов с COVID-19 намного выше, чем в общей популяции, что обуславливает необходимость мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы на госпитальном и амбулаторном уровнях у пациентов с COVID-19, имеющих установленный диагноз ИБС или потенциальные сердечно-сосудистые заболевания. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) является одним из наиболее значимых фатальных осложнений коронавирусной инфекции. Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) являются распространенной процедурой в современной кардиологической практике. Одним из редких, но наиболее серьезных осложнений ЧКВ (стентирование, аортокоронарное шунтирование, коронарная ангиопластика и т.д.) является тромбоз стента (около 1-4% всех случаев), который может привести к повторному инфаркту миокарда и смерти пациента [37, 113]. Тромбоз стента может возникнуть рано (в течение 30 дней после вмешательства), поздно (в течение года) или очень поздно (более 1 года после имплантации стента) [32]. Хорошо известно, что одним из наиболее распространенных осложнений COVID-19 является тромбоземболия [100].

В систематическом анализе, включившем 447 пациентов с ИМпСТ на фоне COVID-19, совокупная распространенность смертности была оценена в 25,0%. Снижение фракции выброса левого желудочка отмечалось у 60–88% пациентов. Многососудистое поражение отмечалось в 17,9-69,0 % случаев. В 24% - 83% случаев оказались необходимыми процедуры реваскуляризации миокарда. Остановка сердца на фоне инфаркта миокарда отмечалась до 28,2% случаев [146]. Кроме того, у пациентов с коронавирусной инфекцией наблюдались значительные затруднения в оказании медицинской помощи при острых нарушениях коронарного кровообращения за счет пролонгации времени от появления симптомов до первого контакта с врачом, в результате чего треть больных не имели возможности получения своевременной реваскуляризации миокарда. Первичный исход ИМпСТ на фоне COVID-19, включающий внутрибольничную смерть, кардиогенный шок, устойчивую желудочковую тахикардию или фибрилляцию у таких пациентов также был значительно хуже [150].

Аналогичные результаты были получены в исследовании, включившем 50 пациентов с ИМпСТ, госпитализированных для первичного чрескожного коронарного вмешательства на пике вспышки COVID-19 в Италии [112]. При поступлении тест на COVID-19 был положительным у 48% пациентов. При поступлении они имели значительно более низкие показатели сатурации кислородом, большую потребность в кислородной поддержке (62,5% против 26,9%) и более высокую частоту дисфункции миокарда (фракция выброса <30% у

45,8% против 19,2%). Всем больным выполнена экстренная ангиография и ЧКВ. Несмотря на более высокую частоту стойкого тромбоза в группе COVID-19 (47,6% против 11,5%), результат ЧКВ был аналогичным в обеих группах исследования. Внутрибольничная летальность составила 41,7% и 3,8% у пациентов с положительным и отрицательным результатом на COVID-19 соответственно. Дыхательная недостаточность была ведущей причиной смерти (80%) в группе пациентов с COVID-19 [115].

Предшествующие процедуры реваскуляризации миокарда существенно повышают риск смертности у пациентов с коронавирусной инфекцией, как показали результаты исследования, проведенного итальянскими учеными в 2021 году. Было установлено, что реваскуляризация в анамнезе присутствует примерно у 2-5% пациентов с COVID-19. Несмотря на относительно низкую распространенность перенесенной реваскуляризации в анамнезе среди пациентов с COVID-19, это событие значительно увеличивает риск краткосрочной смертности, отношения шансов при этом находились в диапазоне от 1,8 до 12,8 [173]. Это утверждение подтверждают результаты нескольких зарубежных исследований, которые продемонстрировали, что клинические исходы у пациентов с COVID-19 тесно связаны с сопутствующими заболеваниями у пациентов [29]. Выявление факторов риска, связанных с неблагоприятным исходом у пациентов с COVID-19, остается критически важным для выявления уязвимых групп населения [54]. Особенно это касается пожилых пациентов с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями и реваскуляризацией в анамнезе, которым необходимо уделять пристальное внимание лечению, профилактике и тщательному мониторингу в случае инфицирования [139]. Такой мониторинг следует проводить на основе создания специализированных многоцентровых регистров пациентов с ИБС с интервенционными вмешательствами в анамнезе, перенесших COVID-19 [41, 78, 111].

Анализ литературных источников, касающихся клинических исследований по теме влияния коронавирусной инфекции на формирование внутрисстенного тромбоза или рестеноза, показал, что такие исследования в абсолютном большинстве представлены описанием отдельных случаев или сериями случаев. Поэтому для получения максимально исчерпывающей информации по изучаемой теме нами был проведен систематический обзор случаев и серий случаев in-stent тромбоза и рестеноза у лиц, предварительно перенесших реваскуляризацию миокарда.

1.6 Систематический обзор публикаций по рестенозу стентов у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию

При выполнении систематического обзора нами были проведены поиск, изучение и анализ литературных источников, касающихся:

- актуальности проблемы пациентов с реваскуляризацией миокарда с перенесенной коронавирусной инфекцией,
- изучения эпидемиологических аспектов тромбоза и рестеноза коронарных артерий у пациентов с предшествовавшей реваскуляризацией, перенесших коронавирусную инфекцию,
- взаимосвязи коронавирусной инфекции с тромбозом и рестенозом коронарных артерий у пациентов с предшествующей реваскуляризацией.
- изучения ближайших и отдаленных последствий перенесенной коронавирусной инфекции у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда,
- вопросов ранней диагностики и профилактики тромбоза и рестеноза коронарных артерий у пациентов с предшествующей реваскуляризацией, перенесших коронавирусную инфекцию

Нами были найдены и отобраны научные публикации в базах данных доказательной медицины (PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, ResearchGate), относившиеся к указанным направлениям исследований, для последующего анализа. Мы использовали определенные поисковые фильтры, ключевые слова и критерии включения, такие как исследования, проведенные на людях, опубликованные на английском и русском языках, наличие полных текстов статей и абстрактов. В первую очередь были проанализированы исследования с высоким уровнем доказательности и хорошего методологического качества (систематические обзоры, мета-анализы, рандомизированные клинические исследования, когортные исследования), при дефиците которых анализу подвергались научные публикации, отражающие результаты поперечных исследований и обзорные статьи. Публикации для дальнейшего анализа были получены путем поиска с использованием следующих ключевых слов (дата поиска: 29 августа 2022 г.): «COVID-19», «реваскуляризация миокарда» и «COVID-19», «АКШ», «тромбоз стента» и «COVID-19». Всего было найдено 165 источников.

Кроме того, учитывая, что в современной литературе подавляющее большинство клинических исследований по рестенозу коронарных артерий, ассоциированных с коронавирусной инфекцией, были представлены описанием случаев или серий случаев, нами был проведен систематический обзор случаев и серий случаев in-stent тромбоза и рестеноза у лиц, предварительно перенесших реваскуляризацию миокарда. Для этого мы провели поиск

релевантных публикаций в базах данных PubMed и Scopus, включая отчеты о случаях, опубликованные в период с 2020 года по настоящее время. Мы использовали следующие ключевые слова: «COVID-19», «коронавирус 2019», «in-stent thrombosis», «in-stent restenosis», «thrombosis of coronary stents AND COVID-19 AND case reports». Нами были отобраны публикации на английском языке, доступные в полном тексте. Для включения мы независимо просматривали названия и аннотации публикаций, любые несоответствия устранялись консенсусом. Всего было проверено 38 полнотекстовых публикаций, проверенных вручную для отбора релевантных публикаций и дальнейшего их изучения (рисунок 4). Мы использовали чек-лист «The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA)» для написания систематического обзора и чек-лист «Equator network's Clinical Case Reporting Guideline Development (CARE)» для определения качества найденных клинических случаев (таблицы 1-4).

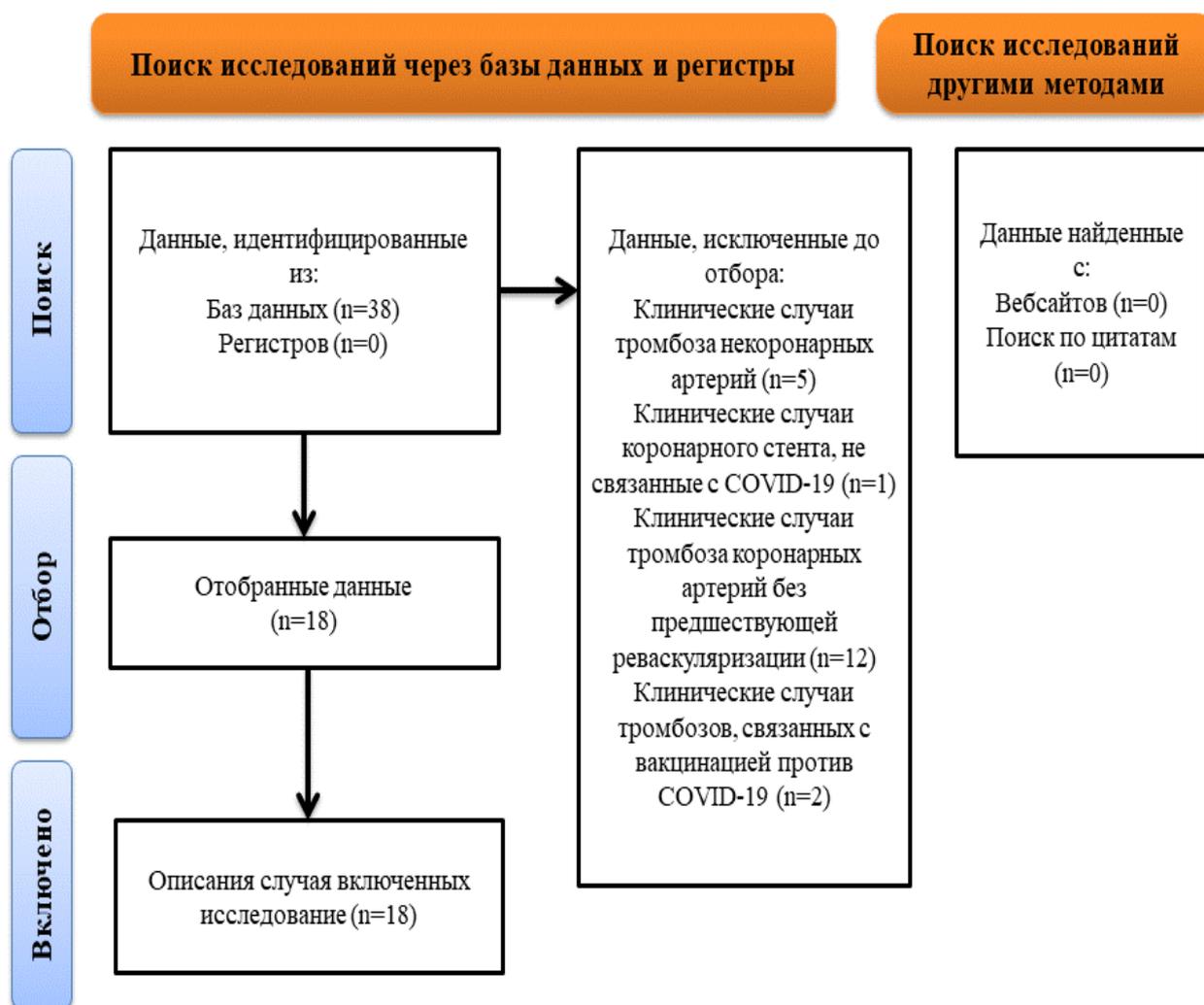


Рисунок 4. Диаграмма PRISMA по процессу поиска источников литературы.

В литературных научных источниках были найдены 18 публикаций, описывающих случаи тромбоза и рестеноза стентов у лиц на фоне коронавирусной инфекции, из которых 3 публикации представляли собой серии случаев (от 3 до 10 случаев). В общем нами было проанализировано 32 случая. 37,5 % находились в возрасте от 40 до 59 лет, 62,5 % - старше 60 лет. Все пациенты были доставлены в отделения неотложной медицины с клиническими признаками ОКС или ИМ (типичная боль в груди, гемодинамическая нестабильность, одышка) (таблица 5).

Большинство представленных случаев представляли тромботическое поражение коронарных сосудов на фоне текущей коронавирусной инфекции, только в семи случаях мы столкнулись с рестенозом имплантированных ранее стентов.

Таблица 1. Оценка качества включенных случаев внутривенного тромбоза и рестеноза коронарных артерий, связанных с COVID-19.

Ссылка	Отбор	Подтверждение		Причинно-следственная связь				Отчетность	Качество описания случая
	Вопрос 1	Вопрос 2	Вопрос 3	Вопрос 4	Вопрос 5	Вопрос 6	Вопрос 7	Вопрос 8	
Hinterseer M, 2020 [67]	да	да	да	Да	Н/д	Н/д	Да	Да	Высокий
Kunal S, 2021 [81]	да	да	да	Да	Н/д	Н/д	Да	Да	Высокий
Joshi D, 2022 [75]	Нет	да	да	Нет	Н/д	Н/д	Да	Нет	Низкий
Zaher N, 2020 [169]	да	да	да	Да	Н/д	Н/д	Да	Да	Высокий
Shinkai W, 2022 [136]	да	да	да	Нет	Н/д	Н/д	Да	Нет	Умеренный
Yildirim U, 2022 [167]	Нет	да	да	Нет	Н/д	Н/д	Нет	Нет	Низкий
Hauguel-Moreau M, 2022 [64]	да	да	да	Да	Н/д	Н/д	Да	Да	Высокий
Karic A, 2022 [77]	Нет	Нет	да	Нет	Н/д	Н/д	Нет	Нет	Низкий
Liebenberg J, 2022 [90]	да	да	да	Да	Н/д	Н/д	Да	Да	Высокий
Elkholy, K, 2021 [45]	да	да	да	Да	Н/д	Н/д	Да	Да	Высокий
Ayan M, 2020 [16]	да	да	да	Нет	Н/д	Н/д	Нет	Да	Умеренный
Sidhu N, 2022 [138]	да	да	да	Да	Н/д	Н/д	Да	Да	Высокий
Sonsoz M, 2022 [142]	да	да	да	Нет	Н/д	Н/д	Нет	Да	Умеренный
Lacour T, 2021 [83]	Нет	да	да	Да	Н/д	Н/д	Да	Нет	Умеренный
Antuñña P, 2020 [14]	да	да	да	Да	Н/д	Н/д	Нет	Нет	Умеренный

Вопрос 1. Представляет ли пациент(ы) весь опыт исследователя (центра) или метод отбора неясен до такой степени, что о других пациентах с подобной картиной не сообщалось? Вопрос 2. Было ли адекватно установлено воздействие? Вопрос 3. Был ли результат надлежащим образом установлен? Вопрос 4. Были ли исключены другие альтернативные причины, которые могли бы объяснить данное наблюдение? Вопрос 5. Был ли феномен вызова/повторного вызова? Вопрос 6. Был ли эффект «доза-реакция»? Вопрос 7. Было ли последующее наблюдение достаточно продолжительным для достижения результатов? Вопрос 8. Описан ли случай достаточно подробно, чтобы позволить другим исследователям повторить исследование или позволить практикующим специалистам сделать выводы, связанные с их собственной практикой?

Таблица 4. Оценка риска систематической ошибки для включенных отчетов о внутрисстенных тромбозах и рестенозах коронарных артерий, связанных с COVID-19.

Ссылка	Были ли четко описаны демографические характеристики пациента?	Была ли история пациента четко описана и представлена в виде временной шкалы?	Было ли четко описано текущее клиническое состояние пациента при обращении?	Были ли диагностические тесты или методы оценки и результаты четко описаны?	Было ли четко описано вмешательство или процедура(ы) лечения?	Было ли четко описано клиническое состояние после вмешательства?	Были ли выявлены и описаны нежелательные явления или непредвиденные события?	Содержит ли отчет о конкретном случае полезные рекомендации?
Hinterseer M, 2020 [67]	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Kunal S, 2021 [81]	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Нет	Да
Joshi D, 2022 [75]	Да	Да	Да	Не понятно	Не понятно	Не понятно	Нет	Да
Zaher N, 2020 [169]	Да	Не понятно	Да	Да	Да	Не понятно	Да	Да
Shinkai W, 2022 [136]	Да	Да	Нет	Да	Да	Нет	Н/д	Да
Yildirim U, 2022 [167]	Да	Да	Не понятно	Да	Да	Не понятно	Н/д	Да
Hauguel-Moreau M, 2022 [64]	Да	Да	Не понятно	Да	Да	Не понятно	Да	Да
Karic A, 2022 [77]	Да	Не понятно	Не понятно	Не понятно	Да	Да	Да	Да
Liebenberg J, 2022 [90]	Да	Не понятно	Да	Не понятно	Да	Да	Да	Да
Elkholy, K, 2021 [45]	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Ayan M, 2020 [16]	Да	Да	Да	Да	Не понятно	Да	Да	Да
Sidhu N, 2022 [138]	Да	Да	Не понятно	Да	Да	Не понятно	Да	Да
Sonsoz M, 2022 [142]	Да	Да	Нет	Не понятно	Да	Нет	Нет	Нет
Lacour T, 2021 [83]	Да	Не понятно	Не понятно	Не понятно	Не понятно	Не понятно	Не понятно	Не понятно
Antuñá P, 2020 [14]	Да	Не понятно	Не понятно	Да	Да	Не понятно	Не понятно	Не понятно

Таблица 5. Клиническая характеристика и данные инструментального обследования пациентов с рестенозом/тромбозом стента, перенесших COVID-19.

Дизайн/ страна	Возраст и пол	Данные о COVID-19	Рентген грудной клетки	SpO2	Предыдущая реваскуляризация	Текущая реваскуляризация	Коронарография	ЭхоКГ (ФВ)	ЭКГ	Факторы риска	Исход
Случай/ Германия [67]	Мужчина 65-лет	Положительный результат ПЦР-теста	Двусторонние легочные инфильтраты	78%	Стентирование маргинальной артерии и ПМЖВ четыре года назад; тромбоз стента два года назад	Аспирация тромба, стентирование	Тромб в стенте при тромбозе ПМЖВ	ФВ 35%	Элевация сегмента ST в aVR , полная блокада ПНПГ	СД, АГ, гиперлипидемия	Умер
Случай / Индия [81]	Мужчина 40 лет	Положительный результат ПЦР-теста	Двусторонние уплотнения в легких	95%	Стентирование ПМЖВ два года назад из-за ИМп СТ .	Баллонная ангиопластика и аспирация тромба	Неокклюзионный тромб в проксимальном стенте ПМЖВ	ФВ 35%	Подъем сегмента в ST V 1- V 6	нет	Выписан
Случай / Непал [75]	Мужчина 74-лет	Положительный результат ПЦР-теста	Двусторонние легочные инфильтраты	88%	Стентирование ПМЖВ 16 лет назад, тромбоз стента 8 лет назад	АКШ	Поражения трех артерий с окклюзией ПМЖВ с внутривенным тромбозом	нет	нет	СД, АГ, гипотиреоз, курение	Выписан
Серия случаев / Иран [101]	Мужчина 50-лет	Положительный результат ПЦР-теста	Без особенностей	нет	Баллонная ангиопластика и стентирование при ПМЖВ шесть лет назад	Баллонная ангиопластика и имплантация DES	Тяжелый рестеноз стента в средней части и проксимальном отделе ПМЖВ.	нет	Элевация сегмента ST в V1-V4 и aVL	Курение	Умер
	Женщина 70-лет	Положительный результат ПЦР-теста	Без особенностей	нет	Баллонная ангиопластика и стентирование 12 и 5 лет назад	Баллонная ангиопластика и имплантация DES	Тяжелый внутривенный тромбоз ПМЖВ.	ФВ 45%.	T-инверсии и депрессии ST в V1-V6	СД, АГ	Выписан
	Мужчина 54-лет	Положительный результат ПЦР-теста	Без особенностей	нет	Ангиопластика около 10 лет назад.	Баллонная ангиопластика и имплантация DES	Тромботический рестеноз стента в ПКА. Стеноз ОВ и ЛКА	нет	Элевация сегмента ST во II, III, aVF отведениях.	нет	Выписан
Случай / США [169]	Мужчина 51-года	Положительный результат ПЦР-теста	Застой в легочных сосудах	91%	Предыдущий инфаркт миокарда с DES, установленным в ПМЖВ.	Ангиопластика ЛКА с перекрытием DES. Острый ретромбоз через несколько минут. Баллонная ангиопластика	100% окклюзия ЛКА при диффузном заболевании ПМЖВ.	Расширенный левый желудочек с низкой ФВ.	Элевация ST в III, aVF, V5 и V6.	ИБС, АГ, СД	Умер
Случай / Япония [136]	Мужчина 50-лет	Положительный результат ПЦР-теста	Без особенностей	нет	Баллонная ангиопластика и имплантация DES при ПМЖВ два года назад	Баллонная ангиопластика с лекарственным покрытием	Тотальная тромботическая окклюзия DES при ПМЖВ с гомогенной неоинтимой	нет	Элевация ST в отведениях V1-4.	СД, ожирение, курение	Выписан

Случай / Турция [167]	Мужчина 69-лет	Положительный результат ПЦР-теста	Без особенностей	нет	Имплантация стента в ПМЖВ 4 месяца назад	Тромболитическая терапия при раке желудка	Массивный тромбоз стента при ПМЖВ.	ФВ 50%	Острый передний ИМпST	Рак желудка, АГ	Выписан
Случай / Франция [65]	Мужчина 65-лет	Положительный результат ПЦР-теста	Интерстициальная пневмония, вызванная COVID-19	нет	Десять лет назад из-за ИМпST были имплантированы два DES. Два года назад DES был имплантирован в среднюю часть ПМЖВ.	Два DES имплантированы в среднюю часть ПМЖВ и ОА.	Острая двойная тромботическая окклюзия в ПМЖВ и ЗПА DES	ФВ 25%	Передняя и нижняя элевация сегмента ST с зубцами Q.	Псориатический артрит, АГ, ИБС	Выписан
Случай / Босния и Герцеговина [77]	Мужчина 51-года	Положительный результат ПЦР-теста	Интерстициальная пневмония, вызванная COVID-19	нет	Пять дней назад были установлены два стента DES в ветвь промежуточной артерии и ОВ.	Срочная операция. Стюсток был удален	Острая двойная тромботическая окклюзия промежуточной ветви и ОВ	Разрыв свободной стенки ЛЖ и значительное снижение ФВ.	нет	АГ	Выписан
Случай / Южная Африка [90]	Мужчина 71-года	Положительный результат ПЦР-теста	Без особенностей	88%	Сорок шесть часов до того, как два стента DES были установлены в ОВ и ПКА.	Раздувание баллона и аспирация тромба оказались безуспешными. Внутрикoronарно вводили металл.	Подострый тромбоз стентов ОВ и ПКА.	ФВ 40–45%	Задняя элевация ST, ИМ	АГ	Умер
Случай / США [45]	Мужчина 48-лет	Положительный результат ПЦР-теста	Двусторонние интерстициальные инфильтраты легких	нет	За три дня до того, как на ПМЖВ была выполнена тромбэктомия с установкой ЭКС.	Ангиопластика стента при тромбозе и тромбэктомия очага поражения средней ПКА	100% окклюзия предшествующего стента и новая 100% окклюзия ПКА.	ФВ 40-50%	Элевация ST во II, III, aVL, aVF и V2-V5; полная АВ-блокада	СД, гиперлипидемия и курение	Умер
Серия случаев Испания [122]	Мужчина 49-лет	Положительный тест на IgG	Двусторонние интерстициальные инфильтраты легких	90%	Баллонная ангиопластика и стентирование ОВ двумя перекрывающимися стентами 30 минут назад	Интракоронарный тирофибан и проксимальное чрезмерное расширение стента	Острый тромбоз стента ОВ	ФВ 45%	боковая элевация сегмента ST ИМ	СД, ХСН	Выписан
	Мужчина 71-года	Положительный результат ПЦР-теста	Двусторонние интерстициальные инфильтраты легких	96%	Нижний ИМпST семь лет назад лечился с помощью ПКА DES	Тромбэктомия, тирофибан и 2 DES восстановили кровоток.	Очень поздний тромбоз стента ПКА	ФВ 55%	Элевация сегмента ST в прекардиальных отведениях	ХБП	Выписан
	Мужчина 85-лет	Положительно серий тест на IgM	Без особенностей	95%	ЧКВ с имплантацией DES ПМЖВ артерии 15 лет назад	Баллонная ангиопластика, тромбэктомия и тирофибан	Очень поздний тромбоз стента артерии ПМЖВ и неоатеросклероз	ФВ 30%	Передняя элевация сегмента ST с предшествующими зубцами Q	ХСН, возраст	Выписан
	Мужчина 86-лет	Положительный результат ПЦР-теста	Без особенностей	95%	DES артерии ПМЖВ вследствие ИМ два года назад	Новый DES был имплантирован в ПМЖВ.	Тромбоз стента ПМЖВ	ФВ 45%	Передняя элевация ST	СД, ХБП, ЗПА, возраст	Выписан

Случай / США [16]	Мужчина 64-лет	Положительный результат ПЦР-теста	Двусторонние инфильтраты легких	83%	Три дня назад 100% тромботическая окклюзия второй тупой маргинальной артерии, ЧКВ.	Баллонная ангиопластика и новый стент Resolute Onyx	Полная тромботическая окклюзия второй тупой маргинальной артерии.	ФВ 45-50%	Депрессия сегмента ST в боковых отведениях.	Хронический гепатит С, АГ и леченный туберкулез	Выписан
Случай / Индия [138]	Мужчина 56-лет	Положительный результат ПЦР-теста	Без особенностей	Норма	Имплантация двух стентов с эверолимусовым покрытием в ПМЖВ восемь дней назад.	ДАТ и дабигатран 110 мг после пяти дней приема эноксапарина	Тромбоз двойного стента ПМЖВ со стенозом 30% и 75%	ФВ 45%.	элевация ST боковой стенки ИМ	Дислипидемия	Выписан
Случай / Турция [142]	Женщина 50-лет	Положительный результат ПЦР-теста	Без особенностей	Норма	Имплантация стента при ПМЖВ два года назад. Пять месяцев назад рестеноз стента, имплантация стентов внахлест.	Баллонная ангиопластика и аспирация тромба	Тромбированное поражение со стенозом 95% стента ПМЖВ.	нет	Передний ИМ с подъемом сегмента ST	Ожирение	Выписан
Случай / Франция [83]	Мужчина 68-лет	Положительный результат ПЦР-теста	Без особенностей	нет	Имплантация стента DES в ПМЖВ два часа назад	Баллонная ангиопластика и аспирация тромба	Тромбоз стента ПМЖВ	ФВ 15%	Передний ИМ с подъемом сегмента ST	СД	Умер
Случай / Испания [14]	Мужчина 81-года	Положительный результат ПЦР-теста	Двусторонняя пневмония	нет	Имплантация стентов DES пять лет назад (ЛКА, ОБ и ПКА) и три месяца назад (ЛКА)	Баллонная ангиопластика и аспирация тромба	Тромбоз стента ПМЖВ	нет	Передний ИМ с подъемом сегмента ST	АГ	Выписан
Серия случаев Казахстан [22]	Мужчина 65-лет	Положительный результат ПЦР-теста	Двусторонняя пневмония	97 %	Имплантация стента DES в ПКА пять месяцев назад	Баллонная ангиопластика и имплантация DES	RCAin- рестеноз стента	ФВ 25%	ST- элевация в прекардиальных отведениях	АГ, СД	Выписан
	Мужчина 69-лет	Положительный результат ПЦР-теста	Без особенностей	95 %	Имплантация стента DES в ПКА семь лет назад	Баллонная ангиопластика и имплантация DES	Рестеноз ПКА в стенке	ФВ 35%	Депрессия ST в прекардиальных отведениях	АГ	Выписан
	Женщина 66-лет	Положительный результат ПЦР-теста	Без особенностей	87 %	Имплантация стента DES в ПМЖВ восемь лет назад	Баллонная ангиопластика и имплантация DES в ПМЖВ	Тромбоз ПМЖВ в стенке	ФВ 55%	Элевация сегмента ST в отведениях V5-V6	АГ, СД	Выписан
	Мужчина 80-лет	Положительный результат ПЦР-теста	Двусторонняя пневмония	78 %	Имплантация стента DES в ПМЖВ четыре года назад	Баллонная ангиопластика и имплантация DES в ПМЖВ	Тромбоз ПМЖВ в стенке	ФВ 26%	Элевация сегмента ST в aVL, V3-V6	АГ, инсульт, СД, фибрилляция предсердий	Умер
	Мужчина 66-лет	Положительный результат ПЦР-теста	Без особенностей	92 %	Имплантация стента DES в ОБ восемь лет назад	Баллонная ангиопластика и имплантация DES в ОБ	ОВ рестеноз внутри стента	ФВ 34%	Элевация сегмента ST и Q V1-V3	АГ, СД, ХПН	Выписан
	Мужчина 59-лет	Положительный	Без особенностей	95 %	Имплантация стента DES в ПМЖВ восемь	Баллонная ангиопластика и	Тромбоз ПМЖВ в стенке	ФВ 41%	Элевация сегмента ST V1-V6	ХПН	Выписан

		результат ПЦР-теста			дней назад	имплантация DES в ПМЖВ					
Женщина 71-года	Положительный результат ПЦР-теста	двусторонняя пневмония	95 %	Имплантация стента DES в ПМЖВ одиннадцать месяцев назад	Баллонная ангиопластика и имплантация DES в ПМЖВ	Рестеноз ПМЖВ в стенте	ФВ 44%	Новая блокада левой ножки пучка гиса	АГ, инсульт, ХБП	Выписан	
Мужчина 46-лет	Положительный результат ПЦР-теста	двусторонняя пневмония	97 %	Имплантация стента DES в ПМЖВ пять лет назад	Баллонная ангиопластика и имплантация DES в ПМЖВ	Рестеноз ПМЖВ в стенте	ФВ 52%	Депрессия сегмента ST в V5-V6	АГ	Выписан	
Женщина 70-лет	Положительный результат ПЦР-теста	Без особенностей	98 %	Имплантация стента в ОВ четырнадцать лет назад	Баллонная ангиопластика и имплантация DES в ОВ	Рестеноз ОВ в стенте	ФВ 56%	боковая элевация сегмента ST	АГ, инсульт, гипотиреоз	Выписан	
Мужчина 65-лет	Положительный результат ПЦР-теста	Без особенностей	97 %	АКШ в ПМЖВ и ПКА тринадцать лет назад	Имплантация DES в ПМЖВ	Тромбоз как ПМЖВ, так и ПКА.	ФВ 48%	боковая элевация сегмента ST	АГ, СД	Выписан	

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХБП – хроническая болезнь почек; DES – стент с лекарственным покрытием; СД – сахарный диабет; ФВ – фракция выброса; АГ – гипертония; ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь; ОВ — левая огибающая артерия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда; ЗПА – заболевание периферических артерий; ПКА- правая коронарная артерия; ЛКА-левая коронарная артерия; ЭКС - электрокардиостимулятор

В структуре рестенозов и тромбозов 59,4 % (19 случаев) занимали очень поздние (более одного года от предшествующей реваскуляризации), 15,6 % (5 случаев) – поздние (от одного месяца до одного года от реваскуляризации); 18,75% (6 случаев) были рассмотрены как подострые (от одних суток до одного месяца) и 6,25 % (2 случая) – как острые события (в течение суток от предыдущей реваскуляризации). Все представленные в статье случаи были отнесены к определенным, поскольку они были подтверждены ангиографически. У одного пациента в предыдущем случае реваскуляризации была проведена АКШ; учитывая окклюзию шунта, было проведено стентирование ЛКА. В другом случае предварительно было проведено стентирование, а в настоящий момент, учитывая многососудистое поражение коронарных артерий, было проведено экстренное АКШ. В остальных случаях наблюдалось повторное стентирование пораженного сосуда с предшествующей баллонной дилатацией и аспирацией тромба в случае тромбоза артерии. Основной локализацией рестеноза или тромбоза служила левая коронарная артерия (23 случая или 71,9%), тромбоз ПКА и огибающей артерии встречался с одинаковой частотой – в 21,9 % (по семь случаев). Задняя нисходящая артерия и левая маргинальная артерии имели тромботическое поражение только в одном случае каждая (3,1 %) [40].

Все пациенты перенесли COVID-19, подтвержденный тестом ПЦР либо наличием или иммуноглобулинов G и M; у 15 пациентов рентгенологическое исследование показало наличие двусторонней полисегментарной инфильтрации, соответствующей картине COVID-19 ассоциированной пневмонии, в остальных случаях пациенты были асимптоматическими или имели симптомы коронавирусной инфекции легкой степени.

Большинство пациентов имели значительное снижение фракции выброса левого желудочка (22 случая или 68,75 %), у четверых она оставалась в пределах нормы, у шестерых пациентов информация о проводимой эхокардиографии отсутствовала. Помимо ангиографии, наличие острого коронарного синдрома или ИМ подтверждалось данными ЭКГ.

Дополнительными факторами риска рестеноза и тромбоза коронарных артерий служили артериальная гипертензия (56,25 %), сахарный диабет второго типа (37,5 %), курение (12,5 %), гиперлипидемия (9,4%), гипотиреоз (6,25 %), хроническая болезнь почек (12,5 %), выраженное ожирение (6,25 %), предшествующие инсульты (9,4 %).

Рассматривая случаи умерших пациентов с тромбозом стентов, ассоциированных с COVID-19 (7 случаев), можно отметить, что трое из них находились в возрасте 48-51 лет. У пятерых пациентов в качестве факторов риска присутствовали сахарный диабет и артериальная гипертензия. У четверых умерших пациентов были симптомы тяжелой COVID-19 инфекции с билатеральным полисегментарным поражением легких и развитием острого

респираторного дистресс-синдрома, характеризующегося низкими показателями сатурации кислорода; у двоих из них наблюдалось развитие сепсиса с острым повреждением почек за счет бактериальной суперинфекции. У остальных трех пациентов отсутствовали выраженные симптомы коронавирусной инфекции, но положительный результат ПЦР давал основание судить о том, что коронавирусная инфекция могла выступить триггерным фактором для запуска каскада коагуляции, приведшего к острому или подострому тромбозу стентов. У всех пациентов наблюдалось выраженное нарушение гемодинамики с развитием кардиогенного шока и фатальных нарушений ритма, приведших к смерти. В пяти случаях из семи наблюдались острый или подострый тромбозы стента [36].

Данные научных исследований свидетельствуют, что основными факторами риска поздних и очень поздних тромбозов стентов коронарных артерий являются сахарный диабет, многососудистое поражение с необходимостью имплантации более двух стентов, острый инфаркт миокарда, ХБП, имплантация стента, покрытого сиролимусом, нарушение дилатации после ЧКВ, а также погрешности с приемом антиагрегантной терапии в анамнезе [155, 59].

Анализ рассмотренных нами случаев рестеноза и тромбоза стентов у пациентов с COVID-19 позволяет рассматривать системное инфекционное воспаление с выделением медиаторов воспаления, таких как цитокины (интерлейкин 6, фактор некроза опухоли), как фактор, способный вызвать повреждение эндотелия и запустить каскад коагуляции. Одним из ключевых биохимических процессов при COVID-19 является взаимодействие между вирусным спайковым белком и рецептором АПФ2 на клетках-хозяевах. Это взаимодействие позволяет вирусу проникать в клетки-хозяева и размножаться, что приводит к распространению вируса и прогрессированию заболевания. Кроме того, вирус вызывает провоспалительный ответ посредством активации различных иммунных клеток, что приводит к высвобождению цитокинов и повреждению тканей [151, 35]. В исследовании, проведенном китайскими учеными, было показано, что у лиц, госпитализированных из-за COVID-19 ассоциированных пневмоний, коагулопатии встречались в 19%, сердечная недостаточность – в 23 %, острое сердечное повреждение – в 17 %. Среди умерших коагулопатии были найдены в 50%, сердечная недостаточность – в 52 % случаев, острое сердечное повреждение – в 59 %. Основными факторами риска смертности у данных пациентов служили сахарный диабет (ОШ=2,85), артериальная гипертензия (ОШ=3,05) и курение (ОШ=2,23) [172].

Необходимо отметить, что все описанные пациенты до коронавирусной инфекции имели коронарный анамнез, им всем была назначена двойная антиагрегантная терапия (аспирин и ингибитор рецептора P2Y12), они демонстрировали хорошую приверженность к

лечению. Однако на фоне вирусной инфекции, несмотря на правильно назначенную антиагрегантную терапию и дополнительное назначение антикоагулянтов (гепарин, нефракционированные и низкомолекулярные гепарины), отмечалось прогрессирование процесса тромбообразования. Эта прогрессия также может быть объяснена развитием резистентности к гепарину, которую отмечают в своих исследованиях некоторые авторы [31, 44].

Ограничением нашего исследования является недостаток информации об анамнестических данных, а также лабораторных показателях, свидетельствующих как о выраженности системного воспаления, так и липидном спектре, коагуляционной активности, бактериальной суперинфекции, состоянии иммунитета у пациентов в рассмотренных нами случаях. Такой недостаток можно объяснить ограничением времени и ресурсов в начальный период пандемии коронавирусной инфекцией, вызывавшим замедление госпитализации и получение медицинской помощи в катетеризационных лабораториях, а также неотложностью ситуации у больных с ОКС или ИМ.

Результаты литературного обзора показали, что пандемия COVID-19 затронула миллионы пациентов и представляет серьезную угрозу здоровью во всем мире. У большого числа пациентов с COVID-19 прогрессируют уже существующие сердечно-сосудистые заболевания или развиваются новые формы сердечно-сосудистых заболеваний. Одной из наиболее уязвимых групп являются пожилые пациенты, перенесшие в прошлом реваскуляризацию миокарда после перенесенного инфаркта миокарда и имеющие сопутствующие заболевания. Необходимы дальнейшие более масштабные клинические исследования для подтверждения гипотезы о негативном влиянии коронавирусной инфекции на тромбоз стента у пациентов, перенесших COVID-19. Рестеноз стента - это опасное для жизни событие, часто связанное с обширным инфарктом миокарда и смертью. Инфекция SARS-CoV-2 активирует воспалительные механизмы, которые потенциально создают протромботическую среду и повышают риск тромбоза стента. Коронавирусная инфекция может послужить триггером запуска механизмов рестеноза даже в отдаленном периоде после перенесенного заболевания, что обусловлено сохраняющимся в течение длительного времени воспалительным процессом в сосудистой стенке и ремоделированием сосудов, связанным с активацией процессов фиброза [68].

II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения цели исследования и решения поставленных задач были выполнены нижеследующие направления исследования:

2.1 Характеристика объекта исследования

На первом этапе в исследование была отобрана сплошная выборка из лиц, которым по различным показаниям была проведена плановая или экстренная коронарография в Городской клинической больнице имени В.М.Буянова с различными формами ишемической болезни сердца в период с мая 2020 г. по май 2023 г. (период официально объявленной пандемии коронавирусной инфекции). Дизайн исследования: поперечное исследование. За весь период исследования коронароангиографию прошли 7 738 человек, из них за 2020 г. (8 месяцев) – 1122 пациентов, в 2021 г – 2556 человек, в 2022 г – 2786 человек, в 2023 г. (4 месяца) – 1274 пациента).

Из указанного числа проведенных коронароангиографий около 60 % (4619) пациентам было выполнено стентирование коронарных артерий (клинические характеристики, наличие осложнений, стеноз сосуда более 70 процентов, анатомические особенности сосудов, наличие тромбоза или атеросклеротических бляшек, результат оценки по шкале GRACE). Далее нами ретроспективно была отобрана группа из 1290 больных с повторной реваскуляризацией миокарда для оценки удельного веса рестеноза стентов коронарных сосудов. Критерии включения: лица старше 18 лет с доступной в полном объеме информацией о клинических признаках ишемии миокарда, данных лабораторного и инструментального обследования. Критерии исключения из исследования: лица с аутоиммунными системными заболеваниями, онкологические и гематоонкологические больные, пациенты с острыми инфекционными и воспалительными заболеваниями, коагулопатиями, беременностью и в послеродовом периоде, психическими заболеваниями, а также лица, отказавшиеся от телефонного опроса. Поскольку больных с тромбозом стента коронарных сосудов было всего 27 человек, в дальнейшем эти пациенты были исключены из анализа.

Сбор полной информации по лабораторным и инструментальным методам диагностики, а также прослеживание внутрибольничных неблагоприятных исходов (смерть, развитие инфаркта миокарда, рестеноза стента коронарных артерий), а также жизненного статуса и исходов в течение года с помощью телефонного опроса были проведены для 931 пациентов, которые были распределены в группы исследования: 420 пациентов, вошедших в основную группу, имели рестеноз стента коронарных артерий, приведшие к повторной реваскуляризации, из них 162 больных перенесли в прошлом коронавирусную инфекцию,

258 не перенесли коронавирусную инфекцию. В контрольную группу вошли 511 пациентов с повторной реваскуляризацией миокарда без рестеноза стента. Из них 107 больных перенесли коронавирусную инфекцию, 404 пациента не перенесли коронавирусную инфекцию.

В дальнейшем мы провели одномерный и множественный регрессионный анализ ассоциации факторов риска рестеноза стентов с расчетом отношения шансов развития рестеноза стента коронарных артерий для сравниваемых групп по отдельным признакам.

Анализ полученных результатов проводился с помощью специально созданного Регистра, который включил всех пациентов, прошедших повторную реваскуляризацию миокарда в период с мая 2020 по 2023 гг. Для разработки регистра была создана база данных, включившая в себя информацию по каждому участнику исследования. Регистр послужил основой для проведения поперечного исследования удельного веса рестеноза стента среди всех пациентов, включенных в исследование, а также инструментом для прослеживания информации о жизненном статусе и самооценке состояния их здоровья на протяжении года от момента включения в исследование (продольное исследование).

Ввод данных осуществлен в максимально безопасном режиме двумя операторами с соблюдением принципов анонимности и конфиденциальности. Данные по каждому участнику закодированы согласно библиотеке кодов, созданной в программе SPSS. Упоминание данных, которые могут идентифицировать персональные паспортные реквизиты респондентов – исключено. Результаты исследования сохранены и не подвержены просмотру посторонними лицами. Использование данных выполнено только с добровольного согласия участников исследования, без идентификации для публикации статей и диссертационной работы в целом.

Основными вкладками регистра явились:

- ✓ социально-демографические данные (возрастно-половая характеристика, профессия, статус работы, исход заболевания с указанием даты смерти в случае наступления данного события);
- ✓ основной диагноз и сопутствующие заболевания;
- ✓ информация о реваскуляризации миокарда (количество повторных реваскуляризаций, дата последней и предшествующих реваскуляризаций, наличие рестеноза),
- ✓ лабораторные данные, свидетельствующие о перенесенной КВИ (ПЦР-тест, значения антител IgM, IgG к коронавирусу),
- ✓ клинические данные, данные инструментального обследования пациентов (коронароангиография, ЭКГ, ЭхоКГ)

✓ данные лабораторной диагностики (лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, гемоглобин, АЧТВ, фибриноген, МНО, d-димер, тропонин, АЛТ, АСТ, КФК, КФК сердечной фракции, глюкоза, мочевины, креатинин, СРБ, липидный спектр, ЛДГ, ферритин).

На рисунке 5 представлена схема отбора групп пациентов для проведения исследования на различных этапах.

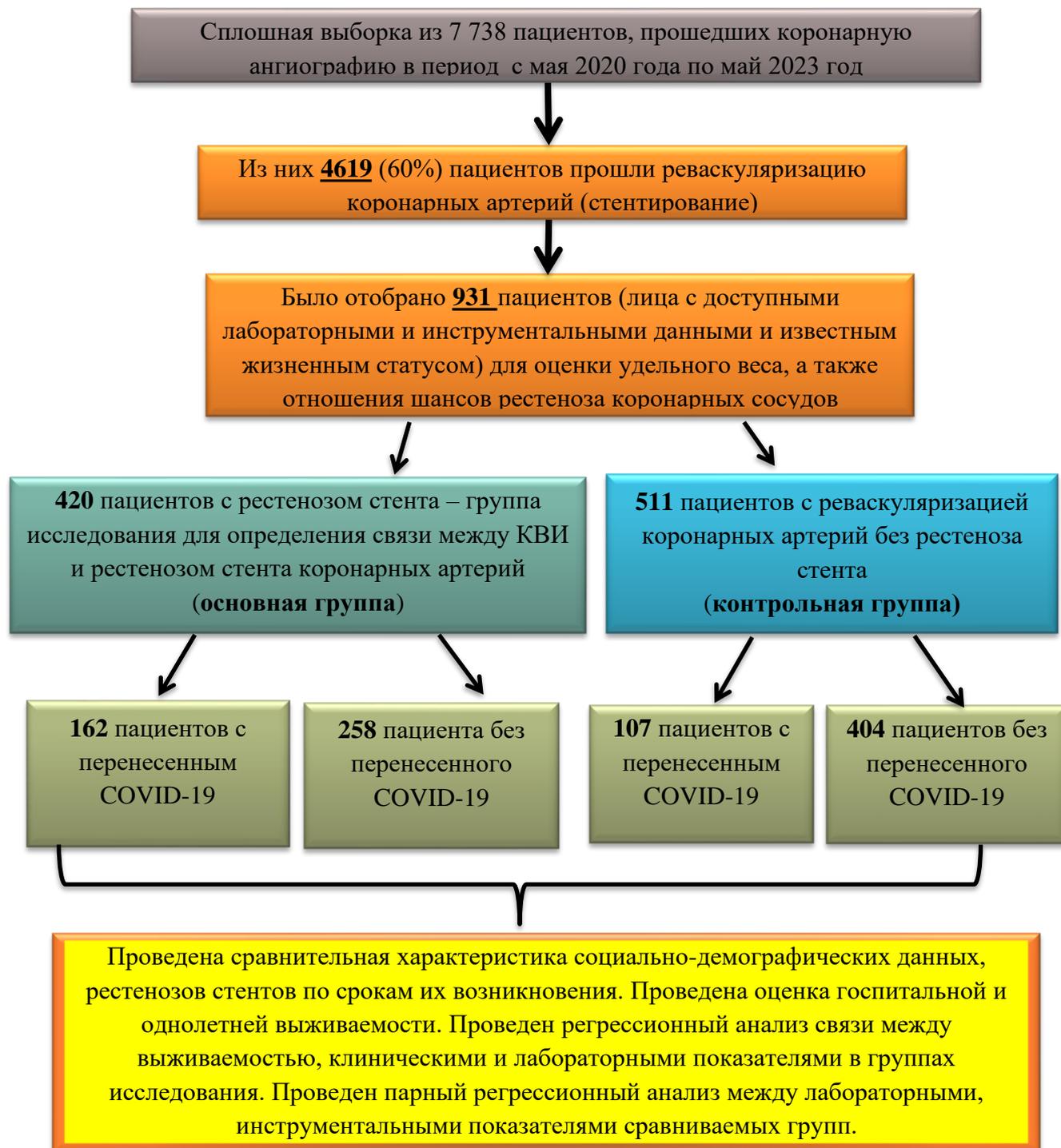


Рисунок 5. Схема отбора групп пациентов для проведения диссертационного исследования.

2.2 Характеристика больных с рестенозом стента коронарных артерий на фоне текущей коронавирусной инфекции

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 на фоне текущей коронавирусной инфекции и десяти сопоставимых по возрасту пациентов с аналогичным рестенозом коронарных артерий у лиц, не переболевших коронавирусной инфекцией (группа сравнения).

У всех пациентов установлены стенты третьего поколения. 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.).

2.3 Этическое одобрение исследования

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.

2.4 Характеристика лабораторных и инструментальных методов исследования.

Всем пациентам, включенным в исследование, была выполнена коронарная ангиография - специализированное рентгенологическое исследование, позволяющее получить подробную информацию о проходимости коронарных артерий, которая позволяет оценить степень обструкции, локализацию, длину и характер сужения коронарных артерий (атеромы, тромб, расслоение, спазм или миокардиального мостика) и оценить кровоток, а также ЭКГ и ЭхоКГ

Пробы венозной крови были взяты в течение 10 минут после поступления для пациентов с клиническими признаками острого коронарного синдрома; у остальных пациентов анализ крови был взят в течение нескольких часов. Лабораторные исследования включали общий анализ крови (гемоглобин, нейтрофилы, тромбоциты, лимфоциты),

высокочувствительный тропонин I, D-димер, креатинкиназу (КК), креатинкиназу-МВ (КК-МВ), креатинин и глюкозу сыворотки, СОЭ, С-реактивный белок, аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) и фибриноген. 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.

2.5 Статистическая обработка данных

В ходе исследования была проведена описательная статистика. Для всех непрерывных переменных с нормальным распределением данных были рассчитаны среднее значение и соответствующие доверительные интервалы. Для переменных с распределением, отклоняющимся от нормального, определялись медиана и межквартильный размах. Качественные переменные анализировались через вычисление абсолютных и относительных показателей. Для категориальных переменных данные были представлены в виде абсолютных и относительных чисел. Для качественных данных значимость различий в группах определяли путем выполнения критерия Хи-квадрат (χ^2). Для количественных данных измерялись центральные тенденции. Сравнение количественных показателей между группами пациентов с анамнезом коронавирусной инфекции и без неё 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 .

Для оценки корреляции лабораторных показателей с соотношением нейтрофилов к лимфоцитам использовался парный линейный регрессионный анализ. Взаимосвязь между клиническими показателями изучалась с помощью множественного линейного регрессионного анализа. Прогностическая ценность ОНЛ и ОТЛ оценивалась методом ROC-анализа. Для оценки вклада каждого из факторов риска в развитие рестеноза были рассчитаны отношения шансов.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события в изучаемой выборке пациентов и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Статистическая значимость устанавливалась при $p < 0,05$.

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 $p < 0,05$. Статистические расчеты проводились с использованием программного обеспечения SPSS версии 20.0 (IBM Ireland Product Distribution Limited, Ireland). Схема исследования представлена на рисунке 6.



Рисунок 6. Схема проведения исследования.

III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА РЕСТЕНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

3.1 Клинико-эпидемиологическая характеристика, оценка факторов риска развития рестеноза коронарных артерий у пациентов с предшествовавшей реваскуляризацией, перенесших КВИ

Для определения групп исследования мы провели предварительный анализ всех случаев проведения коронароангиографии за период с мая 2020 года по май 2023 года (период официально объявленной пандемии коронавирусной инфекции). Результаты возрастно-половой характеристики лиц, прошедших коронарную ангиографию за указанный период времени, представлены в таблице 6. За весь период исследования данное обследование прошли 7 738 человек. Мужчины были в большинстве среди исследуемых пациентов, в среднем их удельный вес составил 66,04 %. Более 60 процентов всех пациентов находились в возрастной страте 50-70 лет, тогда как возраст до 50 лет был характерен лишь для приблизительно 10 процентов пациентов.

Из указанного количества пациентов, прошедших ангиографию, 4619 (59,7%) пациентов прошли стентирование коронарных артерий. При анализе показателей в динамике установлено, что в 2020 г, в период первого, самого напряженного пика пандемии коронавирусной инфекции, удельный вес ОКС с подъемом ST составлял 15,5 %, при этом необходимо учесть, что сбор информации для исследования был начат с июня 2020 г. В 2023 году сбор данных продолжался до начала мая. В течение всего периода исследования преобладали лица с признаками стенокардии напряжения (в среднем, около половины всех случаев ангиопластических операций), на втором месте в структуре ангиопластических операций со стентированием были ОКС без подъема ST (в среднем, 38,46 %). На последнем месте оказались случаи ОКС с подъемом ST (в среднем, 12,23 %). В 80 % случаев было проведено стентирование одной коронарной артерии (таблица 7).

Таблица 6. Возрастно-половая характеристика лиц, прошедших коронароангиографию за 2020-2023 гг (N=7738).

Год	Количество выполненных коронарных ангиографий	Пол				Возраст					
		Жен		муж		<50 лет		50-70лет		>70 лет	
		Абсолютное число	%								
2020	1122	338	30,12	784	69,88	130	11,59	740	65,95	252	22,46
2021	2556	924	36,15	1632	63,85	256	10,02	1654	64,71	666	26,06
2022	2786	912	32,74	1874	67,26	344	12,35	1560	55,99	700	25,13
2023	1274	454	35,64	820	64,36	118	9,26	886	69,54	270	21,19
Всего	7738	2628	33,96	5110	66,04	848	10,96	4840	62,55	1888	24,40

Таблица 7. Количество коронарных ангиопластических операций со стентированием и диагностики за период 2020-2023 гг (N=4619).

Год	Количество интервенций в год				ОКС с подъемом ST		ОКС без подъема ST		Стенокардия напряжения	
	Стентирование одной артерии		Стентирование двух и более артерий		Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%						
2020	504	83,72	98	16,28	174	15,51	316	28,16	632	56,33
2021	1214	83,90	233	16,10	366	14,32	802	31,38	1388	54,30
2022	1308	76,49	402	23,51	306	10,98	1286	46,16	1192	42,79
2023	672	78,14	188	21,86	100	7,85	572	44,90	602	47,25
Всего	3698	80,06	921	19,94	946	12,23	2976	38,46	3814	49,29

Динамика удельного веса ангиопластических операций на коронарных артериях со стентированием из числа коронарных ангиографических исследований с 2020 по 2023 гг. представлена на рисунке 7. В среднем, количество операций составляло 59,7 % от количества коронарных ангиографических исследований: 53,65 % в 2020 году, 56,61 % в 2021 году, 61,37 % в 2022 году и 67,5 % в 2023 году (статистическая значимость).



Рисунок 7. Динамика удельного веса ангиопластических операций со стентированием из числа коронарных ангиографических исследований за период исследования

Удельный вес лиц с перенесенной коронавирусной инфекцией в основной группе исследования с рестенозом стента оказался существенно выше, чем в группе без рестеноза (38,4 % vs 20,8% соответственно) (рисунок 8).

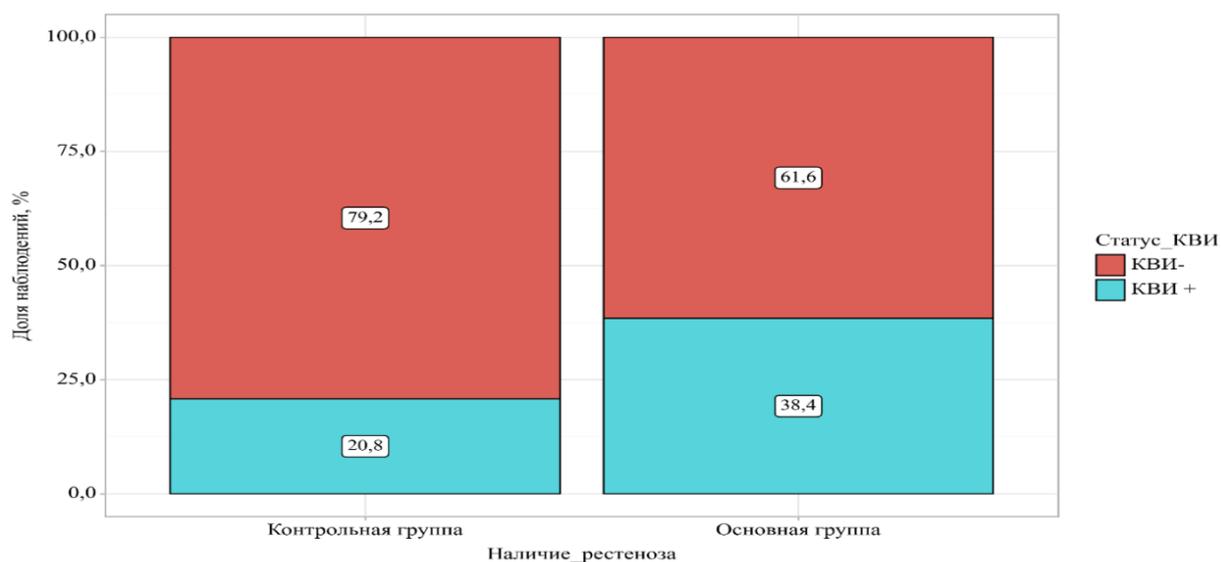


Рисунок 8. Удельный вес перенесенной КВИ в основной и контрольной группе.

Для нас представляло значительный интерес определить факторы, ассоциированные с рестенозом стента коронарных артерий у участников исследования. Для этого мы провели сравнительный анализ факторов риска рестеноза стента коронарных артерий в объединенной исследуемой группе (N=931). 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. Более 60 % пациентов находились в возрастной страте 51-70 лет, наблюдалось преобладание лиц мужского пола более чем в три раза. Более 70 % пациентов находились на пенсии в соответствии с возрастом, либо инвалидностью. Около половины пациентов прошли вакцинацию против COVID-19. Подавляющее большинство пациентов имели сопутствующую артериальную гипертензию и хроническую сердечную недостаточность, сахарный диабет был установлен у 20,5 %, хроническая болезнь почек у 26,6 %, ожирение у 23,3 % (таблица 8).

Таблица 8. Социально-демографическая характеристика лиц, вошедших в исследование (N=931).

Показатели		Абсолютное число	%
Возраст (лет)	<50 лет	76	8,17
	51-70 лет	592	63,58
	71>	263	28,25
Пол	мужской	700	75,18
	женский	231	24,82
Статус работы	инвалид	76	8,17
	пенсионер	508	54,56
	безработный	133	14,28
	работает	214	22,99
Прошли вакцинацию против COVID-19		504	54,1
Терапия, полученная до госпитализации			
Двойная антитромбоцитарная терапия		738	79,2
Тройная антитромбоцитарная терапия		193	20,8
Бета-блокаторы		705	75,7
Блокаторы РААС		814	87,4
Статины		837	89,9
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов		524	56,2
Артериальная гипертензия		911	97,9
Сахарный диабет		191	20,5
Ожирение I-III степени		217	23,3
Хроническая болезнь почек		248	26,6
Хроническая сердечная недостаточность		768	82,5

Было установлено, что около пятой части пациентов как основной, так и контрольной групп имела коморбидность в виде сахарного диабета, различия не имели статистической значимости ($p=0,4$); у подавляющего большинства пациентов обеих групп наблюдалась артериальная гипертензия, статистически значимых различий по этому показателю в группах исследования не найдено (таблица 9). В то же время коронавирусная инфекция 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, без статистически значимых различий.

Распределение по возрасту всех пациентов, включенных в исследование, относится к категории нормального распределения (в соответствии с рисунком 9). 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 средний возраст составил $63,39 \pm 9,92$ лет.

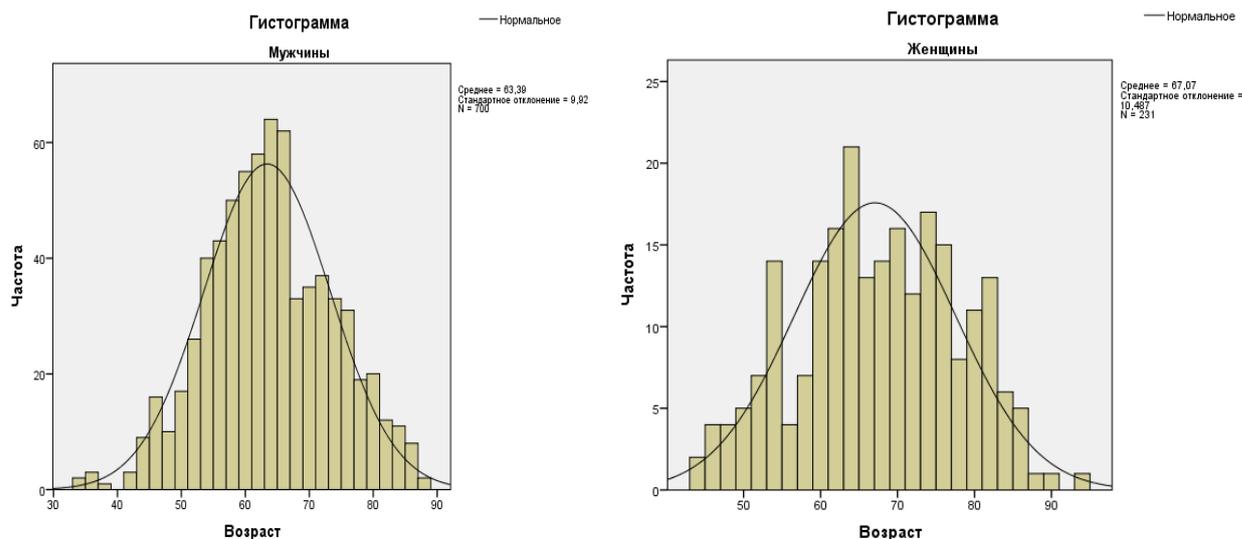


Рисунок 9. Распределение пациентов ($n=931$) по полу в группах исследования.

Все пациенты до- и после ЧКВ получали двойную или тройную антитромботическую терапию в зависимости от показаний.

Анализируя клинические и лабораторные показатели, можно отметить, что медиана фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), по данным эхокардиографии, в обеих группах исследования составила 52%, без статистических значимых различий. В отношении лабораторных показателей, статистически значимые различия в группах с рестенозом коронарных артерий и без него были установлены только по уровню С-реактивного белка ($p<0,003$) (таблица 9). Согласно данным анамнеза и уровням антител IgG и IgM к

коронавирусу, все пациенты с COVID-19 в анамнезе перенесли его до поступления в больницу по поводу ИБС.

Таблица 9. Сравнительный анализ факторов, ассоциированных с рестенозом стента коронарных артерий в группах исследования.

Характеристики	Группа с рестенозом стента коронарных артерий (N=420)		Группа без рестеноза стента (N=511)		P	Референсные значения
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%		
Сахарный диабет	91	20,7	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**	
ФВ ЛЖ	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
C-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 10 представлены отношения шансов для факторов, ассоциированных с рестенозом стента коронарных артерий у лиц с повторной реваскуляризацией миокарда (N=931), рассчитанные методом бинарной логистической регрессии. Анализ данных, полученных с помощью однофакторного регрессионного анализа, свидетельствует о том, что отношение шансов рестеноза коронарных артерий для сахарного диабета составило 1,137 при этом результат не имел статистической значимости. Возраст, пол и фракция выброса левого желудочка не оказали существенного влияния на развитие рестеноза стента. В отношении лабораторных показателей можно отметить статистически значимое повышение шансов рестеноза стента коронарных артерий только для C-реактивного белка ($p=0,002$). Максимальное повышение шансов рестеноза коронарных артерий наблюдалось у больных, перенесших коронавирусную инфекцию – 2,378 ($p<0,001$) (таблица 10).

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 (таблица 11).

Таблица 10. Регрессионный анализ факторов, ассоциированных с рестенозом стента коронарных артерий.

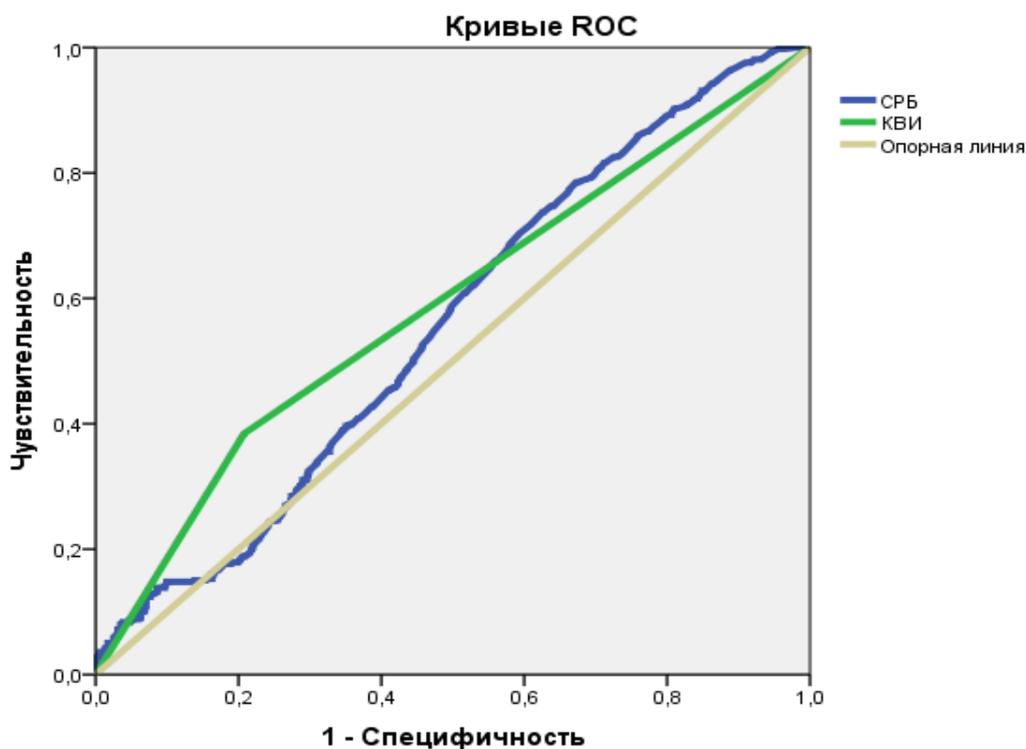
Факторы риска	В	ОШ	95% доверительный интервал для ОШ		р
			нижняя граница	верхняя граница	
Наличие сахарного диабета	0,128	1,137	0,826	1,564	0,431
Артериальная гипертензия	-0,665	0,514	0,196	1,351	0,177
КВИ в анамнезе	0,866	2,378	2,778	3,191	<0,001
Возраст	-0,001	0,999	0,986	1,012	0,858
Мужской пол	0,018	1,019	0,755	1,373	0,904
Фракция выброса левого желудочка	0,004	1,004	0,990	1,018	0,570
Д-димер	0,000	1,0	1,000	1,000	0,799
Тропонин	0,000	1,02	0,998	1,012	0,983
АЛТ	0,002	1,002	0,998	1,006	0,304
АСТ	0,001	0,999	0,998	1,000	0,686
Креатинин	0,001	1,001	0,999	1,002	0,953
С-реактивный белок	0,009	1,009	1,0003	1,015	0,002
Триглицериды	-0,002	0,998	0,926	1,076	0,969
ЛПНП	0,025	1,025	0,897	1,172	0,716

Таблица 11. Множественный регрессионный анализ ассоциации факторов риска рестеноза стентов.

Факторы риска	В	ОШ	95% доверительный интервал для ОШ		р
			нижняя граница	верхняя граница	
КВИ в анамнезе	0,948	2,29	1,711	3,078	<0,001
СРБ	0,077	1,17	1,002	1,013	0,012

Для оценки вероятности развития рестеноза в зависимости от значения полученных в многофакторной модели ОШ развития рестеноза коронарных артерий был проведен ROC-анализ с построением ROC-кривых, результаты представлены на рисунке 10. Для признака КВИ в анамнезе площадь под кривой (AUC) составила $0,588 \pm 0,019$ [95% ДИ 0,551; 0,625] ($p < 0,001$). В отношении СРБ AUC составила $0,556 \pm 0,018$ [95% ДИ 0,519; 0,593] ($p = 0,003$).

Таким образом, представленные данные позволяют выделить наиболее значимые факторы развития рестеноза – наличие перенесенной КВИ и показатель воспаления С-реактивный белок.



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 10. ROC-кривые, характеризующие риск развития рестеноза в зависимости от факторов риска.

3.2 Оценка взаимосвязи коронавирусной инфекции с рестенозом коронарных артерий у пациентов с предшествующей реваскуляризацией

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

Для достижения цели исследования мы выбрали из указанной базы всех пациентов с повторной реваскуляризацией по поводу рестеноза стента коронарной артерии. Таких пациентов оказалось 420, они составили основную группу исследования. В контрольную группу вошли 511 больных с повторной реваскуляризацией миокарда без рестеноза стента. Статистически значимых различий по полу, социальному статусу, наличию артериальной гипертензии или сахарного диабета в группах исследования не установлено. В основной группе исследования было больше умерших в период пребывания в стационаре лиц в сравнении с контролем - 19 (57,6 %) vs 14 (42,4 %) пациентов соответственно, однако значения не имели статистически значимых различий ($\chi^2=3,597$; $p=0,166$) (таблица 12). При этом в основной группе среди умерших лиц COVID-19 в анамнезе был у 13 из 19 лиц (68,4 %), в контрольной группе – у 7 больных из 14 (50 %).

Таблица 12. 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	р-оценка
Исход	Выписан	401	95,5	497	97,3	3,597	0,166
	Умер	19	4,5	14	2,7		
Пол	Мужской	315	75	385	75,3	0,014	0,904
	женский	105	25	126	24,7		
Социальное положение	инвалид	30	7,1	46	9	3,765	0,288
	пенсионер	238	56,7	270	52,8		
	безработный	52	12,4	81	15,9		
	работает	100	23,8	114	22,3		
Сахарный диабет		91	21,7	100	19,6	0,622	0,430
Артериальная гипертензия		414	98,6	497	97,3	1,885	0,170
Значимость определялась по критерию t-теста Стьюдента							
* Выписан после текущей госпитализации, когда был установлен рестеноз стента							

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 группе контроля структура сроков рестеноза была идентичной, статистически значимых различий в группах исследования найдено не было (таблица 13).

Таблица 13. Характеристика рестенозов в основной группе в зависимости от сроков их возникновения.

Сроки рестеноза	Группы исследования				χ^2	р
	Основная n=420		Контрольная n=511			
	n	%	n	%		
Подострый	37	8,8	48	9,4	0,187	0,911
Поздний	152	36,2	179	35,0		
Очень поздний	231	55,0	284	55,6		
Всего	420	46,1	511	53,9		

В отношении локализации стента в коронарных артериях установлено, что в более половины случаев в обеих группах вмешательства проводились на передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ) (522 случаев или 56,1%), на втором месте была правая коронарная артерия (ПКА) (268 случаев или 28,8 %), затем огибающая ветвь левой

коронарной артерии (ОВ) (121 случаев или 12,9 %). Статистически значимых различий в группах исследования относительно локализации стентов установлено не было (таблица 14). В 326 (33,1 %) случаях из указанных в таблице наблюдалось многососудистое поражение коронарных сосудов, при этом проводилась имплантация двух и более стентов. В таблице указана только локализация стента, имплантированного в рестенозированный сосуд.

Таблица 14. Характеристика локализации и количества стентов у больных исследуемых групп на момент повторного вмешательства (N=931).

Локализация стента	Всего		Основная группа		Контрольная группа		р
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	
ВТК	8	0,9	2	0,5	6	1,2	0,679
ПКА	268	28,8	117	27,9	151	29,5	
ДВ	12	1,3	6	1,4	6	1,2	
ОВ	121	12,9	52	12,4	69	13,5	
ПМЖВ	522	56,1	243	57,9	279	54,6	
Количество имплантированных стентов							
1	605	64,9	269	64,0	336	65,8	0,587
2 и >	326	33,1	151	36,0	175	34,2	
Примечание. ВТК – ветвь тупого края; ПКА – правая коронарная артерия; ДВ – диагональная ветвь; ОВ – огибающая ветвь левой коронарной артерии; ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии							

В группах исследования не было установлено статистически значимых различий в отношении клинических показателей, таких как систолическое и диастолическое артериальное давление, ЧСС и фракция выброса левого желудочка по данным эхокардиографического обследования. Медианные значения этих показателей в обеих группах не выходили за пределы нормальных величин.

Анализ лабораторных показателей у пациентов, вошедших в группы исследования, демонстрировал наличие статистически значимо более высоких показателей антител IgG к коронавирусу и С-реактивного протеина в основной группе исследования в сравнении с группой контроля. По другим лабораторным показателям в группах исследования достоверных различий не выявлено (таблица 15). Ненулевые значения антител к IgM и IgG у лиц контрольной группы можно объяснить возможным контактом пациентов с коронавирусной инфекцией в анамнезе без каких-либо клинических проявлений заболевания либо перенесенной вакцинацией; при этом нужно отметить, что средние показатели в контрольной группе были в пределах нормальных величин (<10 для антител к IgG и <2 для антител к IgM).

Таблица 15. Характеристика лабораторных показателей у пациентов групп исследования.

	Основная группа	Контрольная группа	P	Референсные значения
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)		
Тропонин I мкг/л	0,10 (0,1-0,26)	0,10 (0,1-0,28)	0,831	0,017-0,050
d-димер нг/мл	452,0 (295,0-619,0)	437,0 (293,5-613,5)	0,580	0,0-550,0
КФК (ЕД/л)	190,0 (117,75-289,0)	186,0 (109,1-304,5)	0,816	32,0-294
КФК-МВ (ЕД/л)	18,95 (15,0-32,78)	19,0 (15,0-34,4)	0,796	0,0-25,0
Тромбоциты 10 ⁹ /л	233,0 (197,75-272,0)	231,0 (193,0-272,0)	0,533	150-340
Антитела IgG	8,6 (6,5-67,3)	6,9 (5,4-9,31)	0,001	< 10
Антитела IgM	0,9 (0,79-1,6)	0,90 (0,7-1,5)	0,084	< 2
СРБ мг/л	10,7 (5,97-17,55)	9,06 (4,5-17,78)	0,003	0,10-7,0
Фибриноген г/л	3,18 (2,61-3,81)	3,20 (2,60-3,95)	0,661	2,0-3,93
АЧТВ	29,0 (25,4-33,7)	29,4 (25,42-33,8)	0,609	24-36,5
Креатинин мкмоль/л	82,25 (72,0-102,0)	87,0 (72,0-102,1)	0,794	71,0-115,0
Мочевина ммоль/л	5,85 (4,8-7,4)	5,7 (4,75-7,26)	0,546	2,5-8,3
АЛТ ЕД/л	25,0 (17,47-35,95)	25,6 (18,0-37,9)	0,430	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
Лейкоциты 10 ⁹ /л	8,0 (6,5-10,11)	8,20 (6,7-10,68)	0,199	4,0-10,0
Гемоглобин (г/л)	141,0 (131,0-153,0)	143,0 (131,5-153,0)	0,528	13-170
МНО	1,0 (0,92-1,09)	1,0 (0,92-1,10)	0,401	0,85-1,20
Триглицериды ммоль/л	1,67 (1,17-2,38)	1,60 (1,12-2,36)	0,677	0,34-1,70
ЛПВП	1,00 (0,89-1,23)	1,02 (0,89-1,24)	0,527	1,0-2,60
ЛПНП	2,78 (2,19-3,45)	2,78 (2,17-3,49)	0,882	0,10-3,0
Глюкоза ммоль/л	6,10 (5,42-7,66)	6,01 (5,4-7,5)	0,583	3,8-6,1
Нейтрофилы* %	64,86± 10,61	65,98±10,38	0,106	38,0-71,0
Лимфоциты* %	25,85±9,33	25,11±9,34	0,229	17,0-48,0

*Переменная имеет нормальное распределение (Ср [SD])
СРБ – С-реактивный белок; КФК – креатинфосфокиназа; ЛПВП- липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время, МНО - Международное нормализованное отношение

Для нас представляло значительный интерес провести 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 (в отношении этого показателя необходимо отметить, что статистически значимые различия были установлены даже для групп с рестенозом без КВИ в сравнении с группой без рестеноза и без КВИ) и АЧТВ. Для таких показателей, как фибриноген и АСТ, статистически значимые различия были найдены только в основной группе между подгруппами с КВИ в анамнезе в сравнении с пациентами без КВИ. В отношении остальных лабораторных показателей статистически значимых различий в группах исследования не было установлено (таблица 16).

Таблица 16. 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 АГ - артериальная гипертензия, СД - сахарный диабет; СРБ – С-реактивный белок; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, КФК – креатинфосфокиназа; ЛПВП- липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время, МНО - Международное нормализованное отношение					

Для оценки независимой взаимосвязи развития ИМ, ассоциированного с рестенозом стента инфаркт-связанной коронарной артерии, был проведен множественный регрессионный анализ. Результаты анализа представлены в таблице 17. Скорректированные показатели отношения шансов (AOR) свидетельствовали о статистически значимой положительной взаимосвязи риска развития инфаркта миокарда у лиц с предшествующей реваскуляризацией с такими показателями, как глюкоза крови, СРБ, ЛПНП, перенесенная КВИ (1,114; 1,014; 1,199; 1,621 соответственно). Фракция выброса левого желудочка и ЛПВП имели статистически значимую отрицательную связь с риском ИМ (AOR 0,954; 0,638 соответственно).

Таблица 17. 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*

Примечание: * – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$); OR – отношение шансов; AOR – скорректированный показатель отношения шансов. СРБ – С-реактивный белок; ЛПВП- липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; КВИ - коронавирусная инфекция

При оценке вероятности развития ИМ среди изучаемых пациентов от значения лабораторных параметров с помощью ROC-анализа была получены следующие кривые (рисунок 11). 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, $p=0,003$). При увеличении значений двух переменных – ФВ ЛЖ и ЛПВП – показано снижение риска развития ИМ. Так, AUC для ФВ ЛЖ составила 0,343 (0,308-0,378, $p=0,0001$), для ЛПВП – 0,46 (0,422-0,498, $p=0,038$).

Значение логистической функции в точке cut-off, которому соответствовало наивысший уровень индекса Юдена, составило для глюкозы 0,392, со значением точки отсечения 7,15 ммоль/л, чувствительность и специфичность модели - 46,5% и 80,1%. Для СРБ данное значение было 0,376, при уровне чувствительности и специфичности 43,5% и 72,3% соответственно значение точки отсечения 12,7 г/л. Для ЛПНП индекс Юдена был 0,398 с точкой отсечения, равной 3,02 ммоль/л, определяя 44,6% и 67,4% значений чувствительности и специфичности. Наличие перенесенной КВИ определяло функцию с индексом Юдена 0,487 и 35,7% и 75,8% уровнями чувствительности и специфичности соответственно. Два параметра – ФВ ЛЖ и ЛПВП, имели индексы Юдена, равные 0,327 и 0,345 со значениями чувствительности и специфичности моделей 84,8% и 39,9%, 92,5% и 15,6% соответственно. Пороговое значение для ФВ ЛЖ, характеризующее увеличение риска развития ИМ, составило 52,5%, уровня ЛПВП – 1,05 ммоль/л.

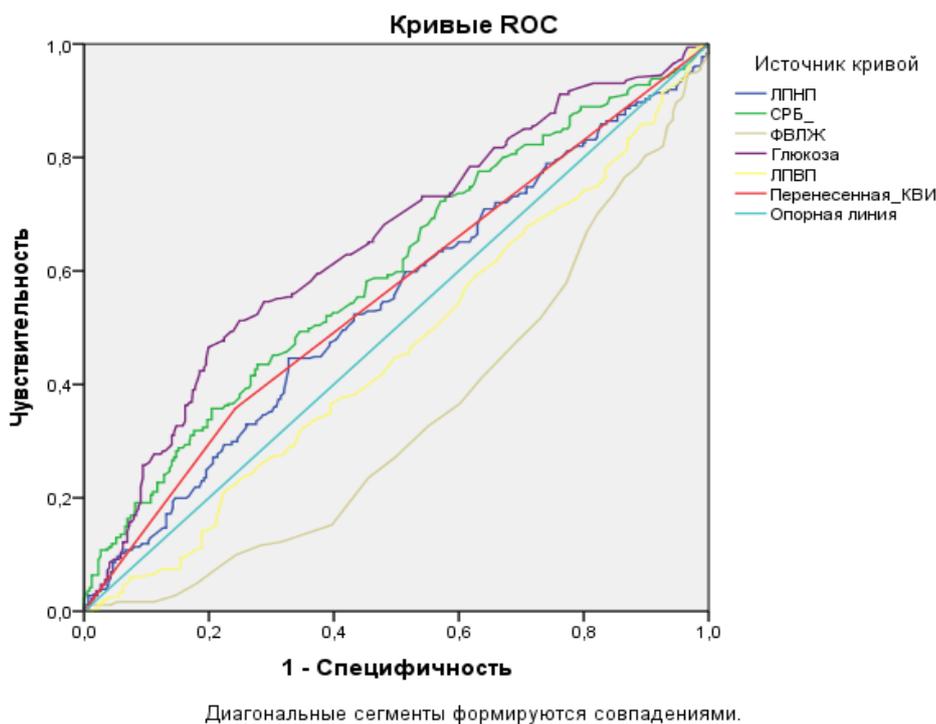


Рисунок 11. Оценка вероятности развития ИМ с помощью ROC-анализа.

Результаты нашего исследования при сравнении лабораторных показателей в группах исследования свидетельствовали о статистически значимых различиях в отношении показателей С-реактивного белка и антител IgG к коронавирусу, что, вероятно, связано с более высоким удельным весом больных, перенесших коронавирусную инфекцию в основной группе, даже в отдаленном периоде. Значительный интерес вызывает тот факт, что после деления групп исследования по признаку наличия коронавирусной инфекции в анамнезе статистически значимо более высокие значения были найдены не только для показателя С-реактивного белка, но также для тропонина, КФК, КФК МВ, D-димера и АЧТВ для лиц, перенесших КВИ. Результаты множественного регрессионного анализа свидетельствуют о наличии статистически значимой положительной связи между развитием инфаркта миокарда у пациентов с предшествующей реваскуляризацией и такими лабораторными показателями, как СРБ, глюкоза крови, ЛПНП, перенесенная КВИ. При этом максимальное значение отношения шансов было найдено для КВИ. Для ФВ ЛЖ и ЛПВП такая связь так же была статистически значимой, но отрицательной.

Взаимосвязь перенесенной КВИ с инфарктом миокарда с рестенозом коронарных артерий также основана на результатах множественного линейного регрессионного анализа. Найдена положительная связь между шансами развития инфаркта миокарда и фактом КВИ в анамнезе, С-реактивным белком, уровнем ЛПНП и глюкозы в крови, а также отрицательная связь с ФВ ЛЖ и уровнем ЛПВП.

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

Учитывая, что в достаточно большом количестве исследований было показано, что показатель отношения нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) является независимым предиктором тяжести ишемической болезни сердца, тотальной окклюзии коронарных сосудов с развитием инфаркта миокарда [80, 84, 74], а также тот факт, что для пациентов с COVID-19 данный индекс являлся независимым фактором риска тяжелого течения коронавирусной инфекции в период пандемии COVID-19 [121], нами был выбран этот индикатор для оценки прогноза исходов у пациентов, включенных в наше исследование. Вторым таким индикатором нами выбрано отношение тромбоцитов к лимфоцитам (ОТЛ), который также является маркером воспаления, имеющим прогностическое значение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [88, 118].

Целью нашего исследования послужила оценка взаимосвязи между отношениями нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам, лабораторными и клиническими показателями у лиц с повторной реваскуляризацией миокарда после перенесенной коронавирусной инфекции для прогноза клинических исходов заболевания.

Исследование проведено на базе из 931 пациентов с реваскуляризацией миокарда, из которых 420 пациентов имели рестеноз или тромбоз коронарных артерий (основная группа исследования) и 511 пациентов не имели рестеноза или тромбоза [118].

Было установлено, что медианные значения лабораторных показателей ОНЛ и ОТЛ не имели статистически значимых различий в основной и контрольной группах исследования ни по одному из показателей (таблица 18).

Таблица 18. Описательная характеристика показателей ОНЛ и ОТЛ в группах исследования.

Признаки	Основная группа (Me, Q1-Q3)		Контрольная группа (Me, Q1-Q3)		p*
	КВИ+ (группа 1)	КВИ- (группа 2)	КВИ+ (группа 3)	КВИ- (группа 4)	
ОНЛ	2,66 (1,75-3,8)	2,47 (1,85-3,29)	2,73 (1,76-4,24)	2,68 (1,93-3,62)	0,428
ОТЛ	120,28 (90,63-167,98)	114,6 (86,27-149,09)	127,61 (89,62-174,66)	115,19 (86,91-149,39)	0,147

В соответствии с рисунком 12, при анализе ОНЛ в зависимости от рестеноза и КВИ, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,428$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). Такая же ситуация была характерна и в отношении показателя ОТЛ ($p=0,147$).

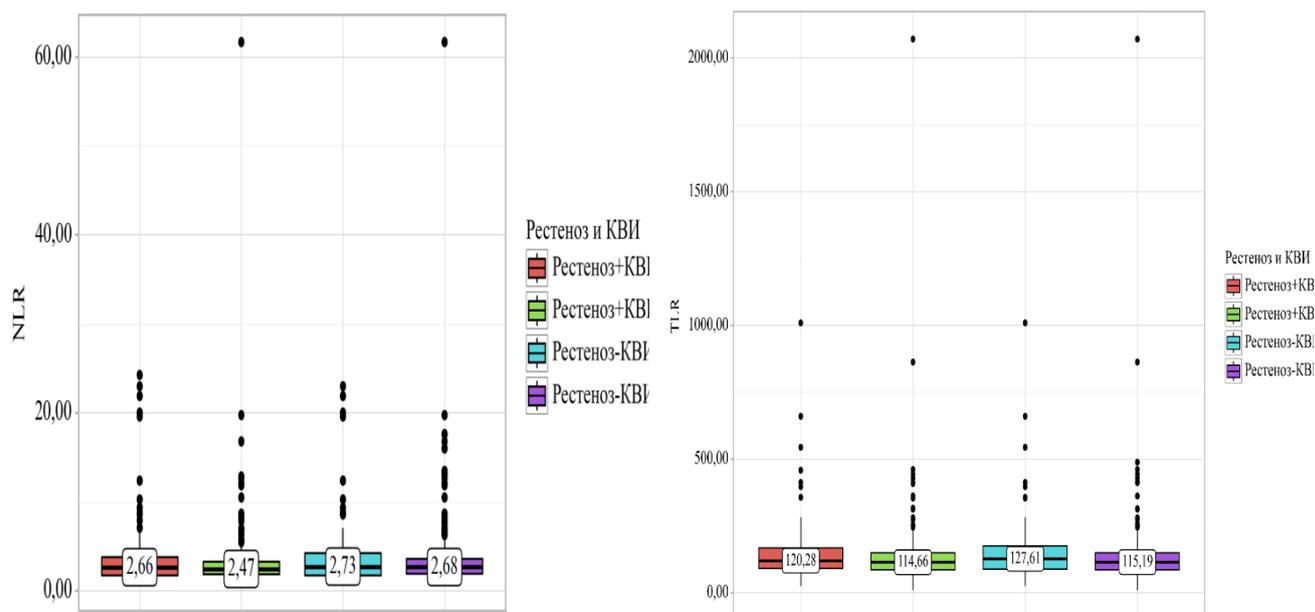


Рисунок 12. Анализ ОНЛ и ОТЛ в зависимости от рестеноза и КВИ.

Результаты парного линейного регрессионного анализа связи ОНЛ с лабораторными данными для оценки прогностических возможностей этого показателя представлены в таблице 19. 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.

Таблица 19. 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

График рассеяния, описывающий взаимосвязь между ОНЛ и D-димером у лиц основной и контрольной групп исследования, свидетельствует о том, что большинство точек данных сосредоточено в нижнем диапазоне обеих осей, особенно при значениях ОНЛ менее 10 и уровнях D-димера менее 2000 (рисунок 13). Графики указывают на слабую положительную корреляцию между ОНЛ и уровнями D-димера в обеих группах. Коэффициент детерминации (R^2) в основной группе равен 0,039; это означает, что ОНЛ объясняет 3,9% изменчивости уровней D-димера, указывая на слабую линейную взаимосвязь. В контрольной группе коэффициент детерминации (R^2) оказался выше - 0,067; это означает, что ОНЛ объясняет 6,7% изменчивости уровней D-димера, указывая на слабую линейную взаимосвязь. Линия аппроксимации указывает на повышенный тренд, а доверительные интервалы в основной группе шире, что отражает большую изменчивость уровней D-димера.

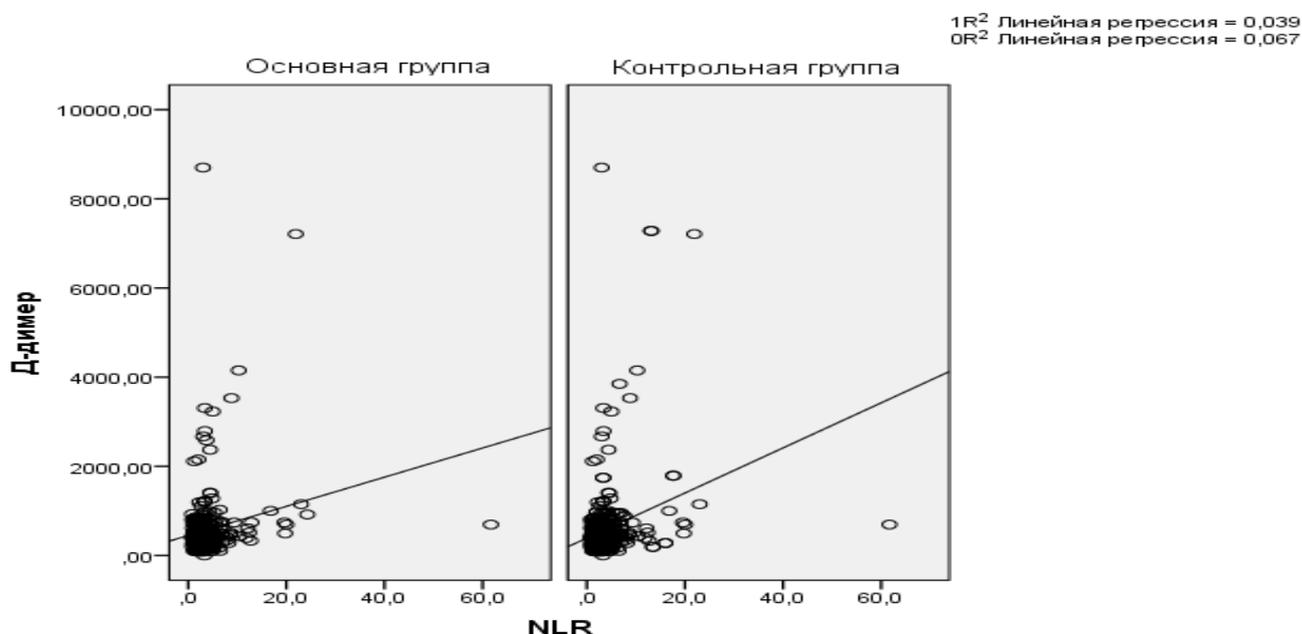


Рисунок 13. Скаттерограмма зависимости D-димера и ОНЛ.

В отношении графика рассеяния, представляющего связь ОНЛ с уровнем тропонина, нужно отметить высокую меру рассеяния показателей как в основной, так и в контрольной группах, а также высокий размах доверительных интервалов, особенно в основной группе лиц, что говорит о нестабильности такой связи, несмотря на наличие ее статистической значимости. Большинство точек данных сосредоточено в нижнем диапазоне обеих осей, особенно при значениях ОНЛ менее 10 и уровнях тропонина I менее 10. Несколько выбросов выходят за эти пределы, особенно при высоких уровнях ОНЛ и тропонина I. В обеих группах график указывает на слабую положительную корреляцию между ОНЛ и уровнями тропонина I. Коэффициент детерминации (R^2) в основной группе равен 0,026, что означает, что ОНЛ

объясняет 2,6% изменчивости уровней тропонина I, указывая на слабую линейную взаимосвязь; в контрольной группе этот коэффициент равен 0,027, что означает, что ОНЛ объясняет 2,7% изменчивости уровней тропонина I, указывая на слабую линейную взаимосвязь (рисунок 14).

Связь ОНЛ с С-реактивным белком в основной и контрольной группах также показала значительный разброс показателей, Угол наклона линии аппроксимации был ниже, чем в случае определения связи с тропонином (рисунок 15). На графике присутствует линия линейной регрессии, которая указывает на слабую положительную корреляцию между ОНЛ и уровнями СРБ. Коэффициент детерминации (R^2) равен 0,017, что означает, что ОНЛ объясняет 1,7% изменчивости уровней СРБ, указывая на слабую линейную взаимосвязь. В контрольной группе коэффициент детерминации (R^2) равен 0,031, что означает, что ОНЛ объясняет 3,1% изменчивости уровней СРБ, указывая на слабую линейную взаимосвязь.

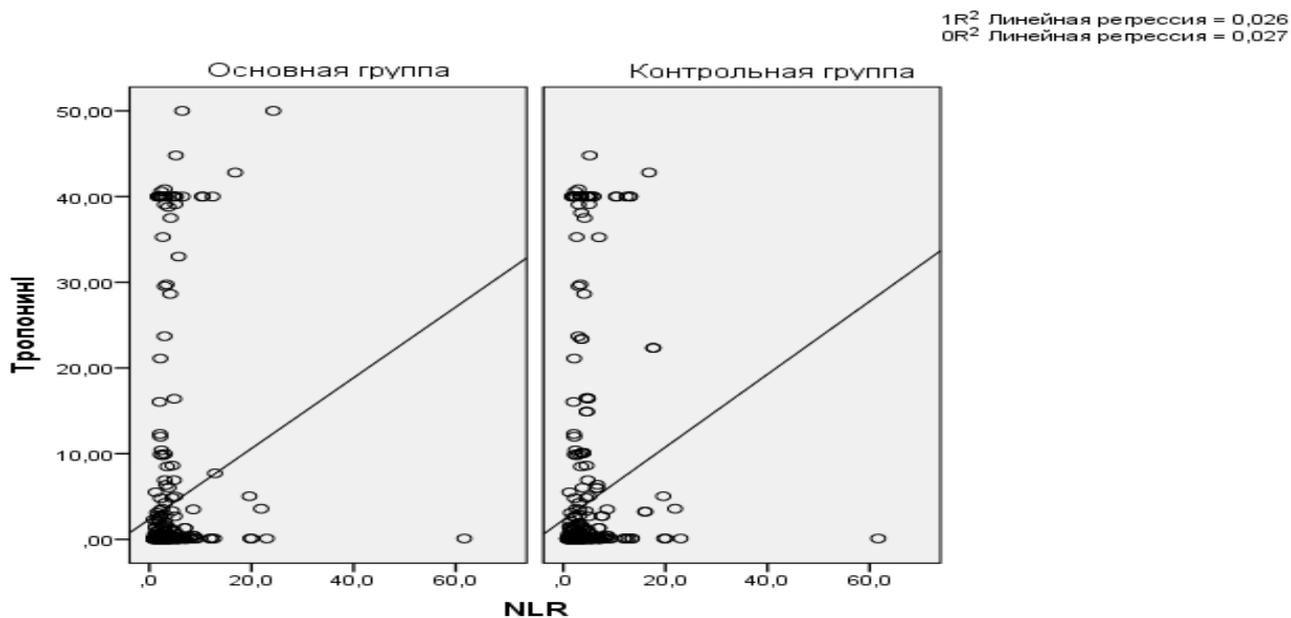


Рисунок 14. Скаттерограмма зависимости тропонина и ОНЛ.

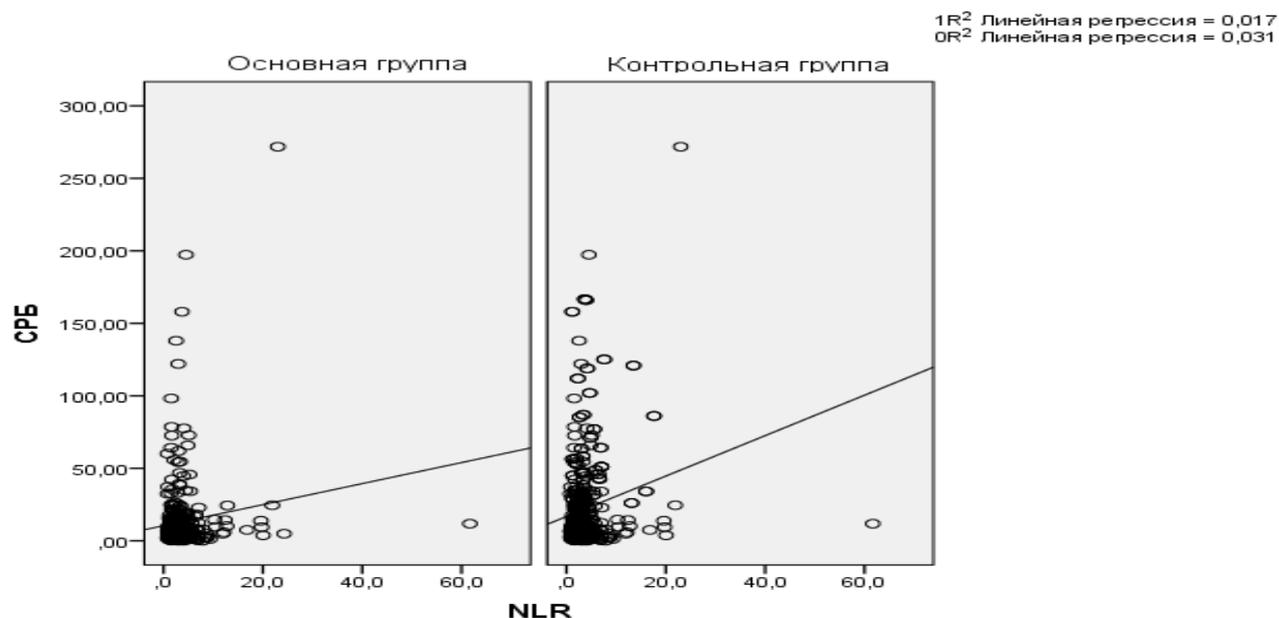


Рисунок 15. Скаттерограмма зависимости СРБ и ОНЛ.

В таблице 20 представлены результаты парного линейного регрессионного анализа связи между ОТЛ и лабораторными показателями. Статистически значимая положительная связь была обнаружена для ОТЛ с нейтрофилами и креатинином в обеих группах исследования и с АСТ в основной группе. В отношении связи ОТЛ с нейтрофилами коэффициент детерминации составил 0,103 и 0,115 соответственно в основной и контрольной группах.

Таблица 20. Результаты парного линейного регрессионного анализа между ОТЛ и лабораторными показателями.

Зависимая переменная	r squared		Коэффициент		p	
	Группы исследования					
	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная
тропонин	0,002	0,001	-0,02	0,331	0,974	0,540
D-димер	0,005	0,028	0,013	0,027	0,164	0,000
КФК	0,018	0,000	-0,006	0,003	0,71	0,792
КФК-МВ	0,002	0,000	-0,087	-0,028	0,411	0,662
Нейтрофилы	0,103	0,115	4,063	4,0870	0,001	0,0001
IgG	0,005	0,001	-0,005	0,05	0,936	0,534
IgM	0,000	0,000	0,839	1,101	0,893	0,910
СРБ	0,004	0,000	0,379	0,069	0,189	0,694
Фибриноген	0,000	0,000	-0,085	-0,071	0,794	0,813
АЧТВ	0,001	0,000	0,22	0,095	0,611	0,808
Креатинин	0,018	0,009	0,266	0,173	0,006	0,035
АЛТ	0,004	0,012	0,291	0,377	0,191	0,015
АСТ	0,011	0,003	0,214	0,109	0,036	0,2

Результаты линейного регрессионного анализа связи между ОНЛ и клиническими показателями демонстрируют наличие статистически значимой положительной связи показателя с развитием инфаркта миокарда у пациентов как основной группы ($p=0,004$), так и контрольной группы ($p<0,001$) и отрицательной связи с фракцией выброса как в основной, так и в контрольной группах ($p=0,001$; $p<0,036$ соответственно) (таблица 21). При этом коэффициент регрессии для инфаркта миокарда составил 1,183; 1,386 соответственно в группах исследования.

В таблице 22 представлены результаты линейного регрессионного анализа связи между ОТЛ и клиническими показателями. Статистически значимая связь ОТЛ была установлена в отношении фракции выброса левого желудочка, по данным ЭхоКГ ($p=0,015$; $p=0,023$ соответственно в группах исследования).

Таблица 21. 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
Инфаркт миокарда	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
ФВ ЛЖ	-0,071	-0,072	-0,112	-0,03	-0,108	-0,036	0,001	0,000

Таблица 22. Результаты регрессионного анализа связи между ОТЛ и клиническими показателями.

Показатель	Коэффициент регрессии В		Доверительный интервал				P value	
	Группы исследования							
	Основная	Контрольная	Основная		Контрольная		Основная	Контрольная
Нижняя граница			Верхняя граница	Нижняя граница	Верхняя граница			
Смертность	-4,955	-18,895	-36,552	26,843	-52,216	14,426	0,764	0,266
Инфаркт миокарда	4,856	6,158	-21,82	31,531	-16,062	28,379	0,721	0,586
Количество стентирований	6,188	5,533	-10,133	22,509	-8,858	19,724	0,457	0,444
ФВ ЛЖ	-1,674	-1,356	-3,026	0,322	-2,521	-0,191	0,015	0,023

Результаты множественного регрессионного анализа связи между ИМ и демографическими, клиническими и лабораторными показателями указывают на статистически значимый вклад повышенных уровней ОНЛ, глюкозы, креатинина, С-реактивного белка и ЛПНП, перенесенного COVID-19 и сниженной ФВ левого желудочка в развитие этого неблагоприятного исхода у лиц с предшествующей реваскуляризацией миокарда (таблица 23).

Анализ модели развития ИМ в зависимости от лабораторных и клинических показателей показал их хорошую прогностическую способность. Площадь под ROC-кривой для AUC для NLR составила 0,664 при 95% ДИ от 0,627 до 0,700 ($p < 0,001$), что свидетельствует о том, что NLR может быть полезным предиктором повторного ИМ. 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 предыдущего COVID-19 он составил 0,558, ДИ [0,519; 0,596]. Фракция выброса левого желудочка была обратно пропорциональна развитию ИМ. Площадь под ROC-кривой для этого показателя составила 0,343, ДИ [0,308; 0,378] (рисунок 16).

Таблица 23. Многофакторный регрессионный анализ связи между инфарктом миокарда и демографическими, клиническими и лабораторными параметрами.

Предикторы	Нескорректированный показатель		Скорректированный показатель	
	COR; 95% CI	p	AOR; 95% CI	p
Возраст	1.003; 0.990–1.016	0.654	1.005; 0.990–1.021	0.515
Артериальная гипертензия	0.420; 0.170–1.038	0.060	0.386; 0.143–1.043	0.060
Диабет	0.662; 0.479–0.913	0.012 *	0.879; 0.582–1.327	0.539
ОНЛ	1.124; 1.068–1.182	<0.001 *	1.072; 1.014–1.133	0.014 *
Глюкоза	1.154; 1.099–1.212	<0.001 *	1.102; 1.038–1.171	0.002 *
Мочевина	1.064; 1.019–1.112	0.005 *	0.941; 0.874–1.013	0.108
Креатинин	1.006; 1.002–1.010	0.001 *	1.005; 1.000–1.009	0.047 *
СРБ	1.015; 1.009–1.021	<0.001 *	1.012; 1.006–1.018	<0.001 *
Триглицериды	1.000; 0.926–1.080	0.996	1.015; 0.929–1.108	0.744
ЛПНП	1.158; 1.009–1.328	0.036 *	1.229; 1.052–1.436	0.009 *
ЛПВП	0.599; 0.401–0.896	0.013 *	0.673; 0.432–1.048	0.080
COVID-19 в анамнезе	1.742; 1.305–2.326	<0.001 *	1.645; 1.198–2.257	0.002 *
Мужской пол	1.165; 0.855–1.587	0.334	1.146; 0.813–1.618	0.436
ФВЛЖ	0.945; 0.931–0.960	<0.001 *	0.957; 0.941–0.972	<0.001 *

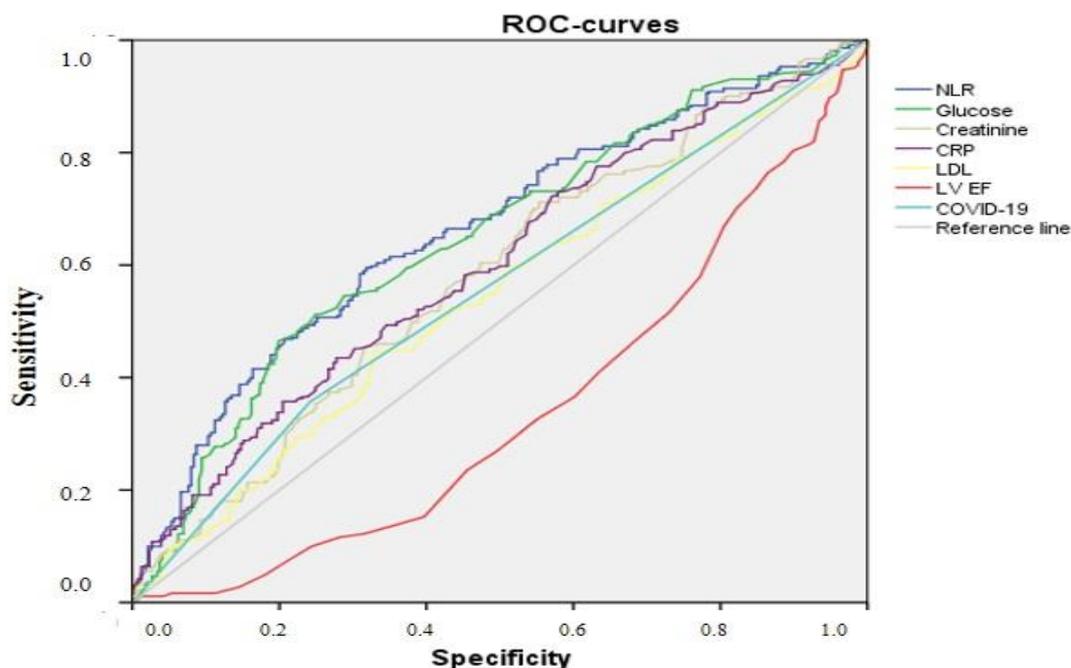


Рисунок 16. ROC-кривая и AUC для модели развития инфаркта миокарда в зависимости от лабораторных и клинических показателей.

В отношении модели развития инфаркта миокарда с рестенозом в зависимости от показателя ОТЛ, отношение шансов (ОШ) составило 1,0 при 95% ДИ от 0,999 до 1,001; $p=0,611$, что означает отсутствие изменения в шансах на исход с увеличением ОТЛ. R-квадраты Кокса и Снелла и Нэйджелкерка: 0.000 и 0.001, показывают очень низкую объясняющую способность модели. Площадь под ROC кривой для AUC составила 0.519 (95% ДИ от 0,480 до 0,558, $p<0,33$), что указывает на слабую прогностическую способность модели в отношении инфаркта миокарда. Эти результаты указывают на то, что ОТЛ не является значимым предиктором для инфаркта миокарда в данной модели, и общая способность модели к классификации и предсказанию остаётся низкой.

Результаты проведенного нами анализа демонстрируют статистически значимую положительную связь показателя ОНЛ с уровнем тропонина, D-димера, С-реактивного белка, креатинина, АЛТ и АСТ в обеих группах исследования.

Статистически значимая связь была найдена для ОНЛ с такими клиническими показателями, как инфаркт миокарда в основной группе и фракция выброса в обеих группах исследования, более выраженная в основной группе.

Оценка прогностической способности в отношении ОНЛ как предиктора повторного инфаркта миокарда с рестенозом стента показал высокую степень полезности данной модели на основе анализа ROC кривой. Эти результаты могут свидетельствовать о возможности

прогнозирования 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. Однако оценка связи этого показателя с возможностью развития рестеноза или тромбоза стента после перенесенной коронавирусной инфекции требует проведения более масштабных исследований в будущем.

3.3 Оценка последствий перенесенной коронавирусной инфекции у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда

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

Оценка связи текущей острой коронавирусной инфекции с развитием рестеноза и тромбоза коронарных артерий проведена нами в исследовании типа серии случаев за период с мая 2021 г. по декабрь 2021 г. В данной главе мы представляем описание всех 10 случаев рестеноза или тромбоза стентов у больных с клиническими признаками коронавирусной инфекции либо COVID-19 ассоциированной пневмонии, имеющих в нашей базе данных. В качестве группы сравнения выбраны десять сопоставимых по возрасту пациентов с аналогичным рестенозом коронарных артерий, не переболевших коронавирусной инфекцией. 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. В качестве примера мы приводим подробное описание клинического случая (случай 6) одного из пациентов с рестенозом коронарных артерий на фоне текущей коронавирусной инфекции. Все клинические случаи, вошедшие в исследование «серия случаев» описаны кратко с систематизацией имеющейся информации по клиническим и лабораторным показателям в таблицах 17 и 18 соответственно.

Описание клинического случая

Мужчина 59 лет госпитализирован в реанимационное отделение 10.11.2021 по экстренным показаниям с жалобами на загрудинные боли, одышку при незначительной нагрузке, приступы удушья.

Anamnesis morbi. Находился на стационарном лечении с 01.11.2021 по 09.11.2021 по поводу острого передне-бокового инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST от 01.11.2021г, пароксизма желудочковой тахикардии, купированного электро-импульсной терапией. Операция: КАГ, БАП со стентированием ПМЖВ (1стент) от 01.11.2021г. После выписки было рекомендовано следующее лечение: клопидогрел 75 мг 1 раз вечером,

ацетилсалициловая кислота 125 мг 1 раз вечером, ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день, эналаприл 5 мг 1 раз вечером, бисопролол 5 мг 1 раз утром. Ухудшение самочувствия в течение двух часов: стал ощущать давящего характера боль за грудиной при незначительной физической нагрузке и в покое, купирующуюся нитратами сублингвально, затем рецидивирующую вновь. Интенсивность болевого приступа усилилась, прием нитратов без эффекта. Обратился за медицинской помощью, вызвали бригаду СМП обезболен морфином, дан аспирин, госпитализирован в ГКБ №12 им. В. М. Буянова. В ОРИТ было установлено повышение уровня кардиоспецифических ферментов и тропонина.

Anamnesis vitae. Артериальная гипертензия. С 26.10.2021 года проходил стационарное лечение по поводу COVID-19 ассоциированной двусторонней пневмонии. Переведен в кардиологическое отделение 01.11.2021 года из-за внезапно возникших ангинозных болей и тяжести состояния.

Состояние при поступлении: Общее состояние: тяжелое. Ориентация: в пространстве, времени и собственной личности сохранена. Сознание: ясное. Цвет кожных покровов: обычной окраски. Влажность кожи: нормальная. Дыхание свободное, через нос. ЧДД: 22 1/мин; Аускультативно: дыхание везикулярное, хрипы влажные в нижних отделах. Тоны сердца приглушены, ритмичные ЧСС 108 уд в мин АД 120/70 мм.рт.ст. Живот при пальпации: мягкий, безболезненный. Мочеиспускание свободное, б/б.

Данные лабораторно-инструментальных исследований: общий анализ крови - лейкоциты $7,8 \cdot 10^9/\text{л}$; нейтрофилы 66,7%, лимфоциты 22,1%; эритроциты $4,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин 134 г/л; тромбоциты $349 \cdot 10^9/\text{л}$; Биохимические анализы: Д-димер 361,8 нг/мл; тропонин 39,06 мкг/л; креатинфосфокиназа (КФК) 1196 ЕД/л; креатинфосфокиназа сердечной фракции (КФК-МВ) 120,9 ЕД/л; триглицериды 1,54 ммоль/л; липопротеины низкой плотности (ЛПНП-бета) 2,99 ммоль/л; липопротеины высокой плотности (ЛПВП-альфа) 0,9 ммоль/л; глюкоза 6,05 ммоль/л; аспартатаминотрансфераза 48,2 Е/л; аланинаминотрансфераза 39,2 Е/л; определение антител IgG к Coronavirus (SARS-CoV-2) 52,15; определение антител IgM к Coronavirus (SARS-CoV-2) 0,65.

На ЭКГ при поступлении: синусовый ритм. Зарегистрирована элевация ST в I, aVL, V1-V5. ЭхоКГ: гипокинез МЖП стенки, снижение показателей систолической функции. Уплотнение створок АК, кальциноз МК, митральная и незначительная трикуспидальная регургитация, дилатация полости ЛП. ФВ 41%.

КАГ Тип кровообращения: правый. ПМЖВ: окклюзия стента среднего сегмента, дистальное русло не визуализируется. Кровоток TIMI 0. В устье левой коронарной артерии установлен гайд-катетер. Коронарный проводник проведен дистальнее ПМЖВ ЛКА. Второй коронарный проводник проведен в ДВ 1 с целью ее защиты. После предилатации,

имплантирован стент с лекарственным покрытием. При контрольной ангиографии: просвет артерии восстановлен, стент имплантирован адекватно, кровоток по артерии TIMI III (рисунок 17).

В дальнейшем в динамике наблюдалось улучшение самочувствия, исчезновение ангинозных болей, положительная динамика ЭКГ и лабораторных анализов (снижение уровня тропонина, КФК, КФК-МВ). Больной выписан из стационара через 9 суток с рекомендациями по лечению и динамическому наблюдению.

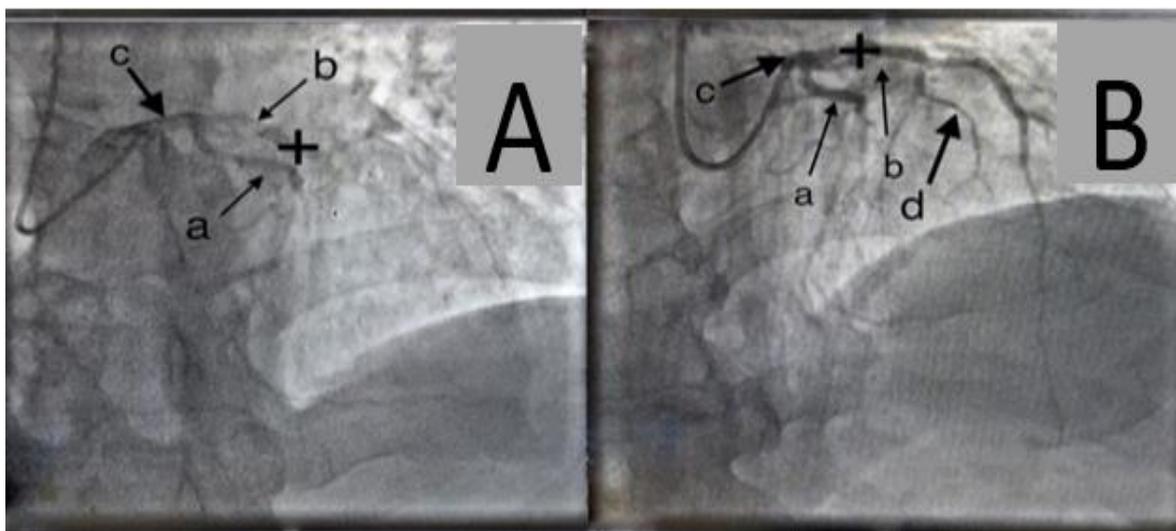


Рисунок 17. Случай острого коронарного тромбоза стента. (А) до вмешательства: а- LCx, б-LAD, с-левая коронарная артерия, «+» - тромбоз стента; (В) — после вмешательства: «+»-имплантированный стент.

Описание серии случаев.

Случай 1. Мужчина 65 лет поступил в стационар 23.06.2021г по поводу ангинозной интенсивной боли, возникшей внезапно в ночное время. В 2016 г, 18.01.2021г перенес стентирование коронарных артерий. В анамнезе АГ, СД 2 типа. КТ 3. КАГ: Тип коронарного кровообращения: правый. ЛКА: ствол ЛКА: неровность контуров, без значимого стенозирования. ПМЖВ: стеноз 50% в устье, стеноз 50-60% в проксимальной части, окклюзия в области ранее имплантированного стента в дистальной трети с заполнением дистального русла по интраартериальным анастомозам. Огибающая ветвь (ОВ): стеноз до 50% в устье. ПКА: рестеноз 90% ранее имплантированного стента в средней трети. После преддилатации, в зону остаточного стеноза ПКА имплантирован стент с лекарственным покрытием, при контрольной ангиографии: просвет восстановлен, стент имплантирован адекватно, кровоток по артерии TIMI III. Переведен в инфекционное отделение.

Случай 2. Мужчина 69 лет, поступил в стационар 12.05.2021 г. по экстренным показаниям. Перенес инфаркт миокарда в 2014 г., КАГ: стентирование 2 стентов ПКА. КАГ: Тип коронарного кровоснабжения: правый. Ствол ЛКА с неровными контурами. ПМЖВ: с

неровными контурами, извитая, стеноз средней трети до 80%, контрастирование гомогенное. ОВ: с неровными контурами, стеноз в устье до 60%, стеноз дистальной трети до 80%. ПКА: имплантированный ранее стент, рестеноз, стеноз до 90% в дистальной трети. Дистальное русло ЗМЖВ контрастируется по коллатералям из ПМЖВ. После предилатации, в зону остаточного стеноза ПКА имплантирован стент с лекарственным покрытием, при контрольной ангиографии: просвет восстановлен, стени имплантирован адекватно, кровоток по артерии TIMI III. Переведен в инфекционное отделение.

Случай 3. Женщина 66 лет поступила 23.08.2021 в реанимационное отделение по поводу ангинозных болей и высокого уровня кардиальных маркеров. В 2013 г перенесла ОИМ проводилась КАГ, стентирование коронарных сосудов. С ОКС с подъемом сегмента ST госпитализирована в реанимационное отделение. КАГ: Тип кровообращения правый. Ствол ЛКА с ровными контурами, проходим. ПМЖВ: окклюзия стента проксимального сегмента, дистальное русло не визуализируется. Кровоток TIMI 0. ПКА: стеноз среднего сегмента 70% проходима. Кровоток TIMI III. После предилатации, в зону остаточного стеноза ПМЖВ имплантирован стент с лекарственным покрытием, при контрольной ангиографии: просвет восстановлен, стени имплантирован адекватно, кровоток по артерии TIMI III. Переведена в инфекционное отделение.

Случай 4. Мужчина 80 лет. Поступил 03.12.2021 в реанимационное отделение. В 2017 году перенес ОИМ, проводилось стентирование КА. В анамнезе АГ, нарушение ритма в виде пароксизма фибрилляций предсердия. На КТ ОГК в области S3, S6 правого легкого уплотнения по типу «матового стекла», в S3 левого легкого изменения по типу «булыжной мостовой». Объем поражения легких справа 50 %, слева 30 %. КАГ: Тип коронарного кровоснабжения: правый. ЛКА: Ствол без поражения. ПМЖВ: окклюзия стентированного сегмента в проксимальной трети, кровоток по артерии TIMI-0. После предилатации, в зону стеноза ПМЖВ имплантирован стент с лекарственным покрытием, при контрольной ангиографии: просвет восстановлен, стени имплантирован адекватно, кровоток по артерии TIMI III. Больной умер через 8 дней пребывания вследствие острой левожелудочковой и дыхательной недостаточности.

Случай 5. Мужчина 66 лет. Госпитализирован 09.11.2021 г в экстренном порядке. В 2012 г перенес ОИМ с КАГ и стентированием коронарной артерии. КАГ: Тип коронарного кровоснабжения: правый. ЛКА - ствол с неровными контурами. Передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ): контуры неровные, рестеноз в ранее имплантированном стенте в проксимальной трети до 80%. Интермедиальная ветвь (ИМВ): стеноз в проксимальной трети 80%. Огибающая ветвь (ОВ): стеноз 80-90% в проксимальной трети с последующей окклюзией на границе проксимальной и средней трети, дистальное русло не

контрастируется, кровоток по артерии TIMI 0. После предилатации, в зону остаточного стеноза ПМЖВ, ОВ имплантирован стент с лекарственным покрытием, при контрольной ангиографии: просвет восстановлен, стени имплантирован адекватно, кровоток по артерии TIMI III. Переведен в инфекционное отделение.

Случай 6. Мужчина 59 лет госпитализирован в реанимационное отделение 10.11.2021 по экстренным показаниям. Находился на стационарном лечении с 01.11.2021 по 09.11.2021 по поводу острого передне-бокового инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST от 01.11.2021г, пароксизма желудочковой тахикардии, купированного электроимпульсная терапия. Операция: КАГ, БАП со стентированием ДВ (1стент) от 01.11.2021г. КАГ Тип кровообращения: правый. ПМЖВ: окклюзия стента среднего сегмента, дистальное русло не визуализируется. Кровоток TIMI 0 (рисунок 17). После предилатации, имплантирован стент с лекарственным покрытием. При контрольной ангиографии: просвет артерии восстановлен, стент имплантирован адекватно, кровоток по артерии TIMI III . Выписан из стационара.

Случай 7. Женщина 71 года госпитализирована в реанимационное отделение по экстренным показаниям с ангинозными болями 12.11.2021. В декабре 2020 г. перенесла ИМ со стентированием ПМЖВ. В стационаре у пациентки появились симптомы дыхательной недостаточности, диагностирован положительный тест ПЦР на COVID-19, на КТ ОГК - ассоциированная с COVID-19 пневмония, КТ-2. После выписки сохраняется выраженная одышка в покое, получает кислородотерапию. КАГ: тип коронарного кровоснабжения: правый. ПМЖВ: рестеноз 90% в раннее имплантированном стенте в проксимальной трети от устья, стеноз 50% в дистальной трети. Огибающая ветвь (ОВ): стеноз до 50% в устье, дистально без значимого стенотического поражения. После предилатации, в зону остаточного стеноза ПМЖВ имплантирован стент с лекарственным покрытием, при контрольной ангиографии: просвет восстановлен, стени имплантирован адекватно, кровоток по артерии TIMI III. Переведена в инфекционное отделение.

Случай 8. Мужчина 46 лет поступил в реанимационное отделение с признаками ОКС. В 2017 г перенес ОИМ передней локализации. Выполнялась КАГ, стентирование ПМЖВ в 2017. Признаки COVID-19-ассоциированной пневмонии. КАГ: Тип коронарного кровоснабжения правый. ПМЖВ: с неровными контурами, стентированный сегмент проходим, рестеноз до 80%. ПКА: стеноз в средней трети 50%. После предилатации, в зону остаточного стеноза ПМЖВ имплантирован стент с лекарственным покрытием, при контрольной ангиографии: просвет восстановлен, стени имплантирован адекватно, кровоток по артерии TIMI III. Переведен в инфекционное отделение.

Случай 9. Женщина 70 лет поступила в реанимационное отделение с признаками ОКС 07.11.2021. В анамнезе АГ. В 2003, 2005 гг. перенесла ОИМ. В 2007 г. выполнена КГА

со стентированием КА, в 2016 г. В 2019 г. выявлены эпизоды желудочкового ритма, АВ-блокады 2 степени, ЖЭС, НЖЭС. В течение 7 лет пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (антикоагулянты не получала). Признаки COVID-19-ассоциированной пневмонии. КАГ: Тип коронарного кровоснабжения правый. ПМЖВ: тандемный стеноз на границе проксимальной-средней трети с сужением просвета артерии до 70%, дистально с неровными контурами. Огибающая ветвь (ОВ): окклюзия в средней трети, дистальное русло не контрастируется, кровоток по артерии ТИМІ 0. ПКА: ранее имплантированный стент в проксимальной трети с рестенозированием 70%. После предилатации, в зону остаточного стеноза ОВ, ПКА имплантирован стент с лекарственным покрытием, при контрольной ангиографии: просвет восстановлен, стени имплантирован адекватно, кровоток по артерии ТИМІ III. Переведена в инфекционное отделение.

Случай 10. Мужчина 65 лет поступил в стационар с ангинозными болями 07.12.2021. В анамнезе: АГ, в 2006, 2008 ОИМ. КАГ, АКШ в 2008 г. Признаки COVID-19-ассоциированной пневмонии. КАГ: Тип коронарного кровоснабжения: правый. ЛКА: контуры ствола неровные, стеноз до 90%. ПМЖВ: окклюзирована в проксимальной трети. ПКА: окклюзирована в проксимальной трети, Шунтография: АКШ к ОВ окклюзирован. АКШ к ПКА окклюзирован. После предилатации, в зону остаточного стеноза ПМЖВ имплантирован стент с лекарственным покрытием, при контрольной ангиографии: просвет восстановлен, стени имплантирован адекватно, кровоток по артерии ТИМІ III. Переведен в инфекционное отделение.

Клиническая характеристика и данные инструментального обследования лиц с рестенозом стента и острым течением КВИ, а также группы сравнения с рестенозом стента без КВИ представлены в таблице 23. 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 реваскуляризацию миокарда, из них в семи случаях наблюдался STEMI и в трех случаях NSTEMI (диагнозы подтверждены данными ЭКГ и уровнем тропонина). Только в одном случае была диагностирована COVID-ассоциированная пневмония (КТ 3) со смертельным исходом, вызванным острой сердечной недостаточностью на фоне ИМ. 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, требующей постоянной кислородной поддержки (таблица 23).

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; однако этот показатель оставался на уровне не менее 95%. По этому показателю в группах исследования не было установлено статистически значимых различий ($P = 0,218$). Предыдущая реваскуляризация миокарда у лиц исследуемых групп проводилась в сроки от 8 дней (случай 6) до 14 лет. У трех пациентов фракция выброса по данным эхокардиографии была сохранена; у трех пациентов она была умеренно редуцирована; у остальных пациентов она была 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 четырех 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 ($P=0,56$) (таблица 24).

Анализируя лабораторные показатели, можно отметить, что все лица исследуемой группы имели подтверждение коронавирусной инфекции в соответствии с уровнем антител IgM и IgG к коронавирусу (таблица 25). По сравнению с пациентами, у которых не было коронавирусной инфекции, не выявлено статистически значимых различий в отношении IgM (уровень острой инфекции); однако такие различия были обнаружены для IgG ($p = 0,436$; $p < 0,001$ соответственно). Такие различия в уровне антител IgG можно объяснить тем, что только у половины пациентов были обнаружены признаки COVID-19 ассоциированной пневмонии, из них у двоих наблюдалось тяжелое течение пневмонии. Отсутствие клинических признаков инфекции или ее минимальные проявления могли привести к несвоевременной запоздалой диагностике заболевания, когда уровень антител IgG уже был накоплен, а антител IgM уже снизился.

Лимфопения и тромбоцитопения, характерные для коронавирусной инфекции, были отмечены только у умершего пациента (случай 4); у него также был выраженный лейкоцитоз, что указывает на присоединение бактериальной инфекции. В трёх случаях отмечался умеренный лейкоцитоз на фоне высокого уровня сердечных маркеров. Высокий D-димер был обнаружен только в двух случаях острой инфекции. Что касается липидного профиля, 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. Не было установлено статистически значимых различий у лиц группы исследования и группы сравнения относительно этих биохимических показателей; однако для уровня фибриногена такие различия 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; такие результаты свидетельствуют о необходимости проведения более масштабных исследований.

Оценка общей госпитальной выживаемости у больных с повторной реваскуляризацией коронарных артерий

В дальнейшем нами был проведен анализ общей госпитальной выживаемости у исследуемых лиц ($N=931$) в зависимости от наличия КВИ по методу Каплана-Мейера (рисунок 19). 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 пациентов, не перенесших КВИ ($N=662$) – $9,89 \pm 0,032$ (95% ДИ 9,83-9,96). Медиана срока дожития в обеих группах не была достигнута. Различия общей выживаемости на госпитальном этапе, были статистически значимы ($\chi^2=12,144$; $p<0,001$) (рисунок 18). 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 %) ($p < 0,001$).

Таблица 24. Клиническая характеристика и данные инструментального обследования лиц с рестенозом на фоне КВИ и лиц контрольной группы.

N	Дата вмешательства	Возраст/пол	Диагноз	ЧСС	ЧДД	Sp O2	Дата предшествующей реваскуляризации	Коронарная ангиография	ФВ ЛЖ	ЭКГ	Сопутствующие заболевания
Группа исследования из пациентов с коронавирусной инфекцией											
1	3.06.2021	65/муж	STEMI	76	18	97	2016г, (5 лет); 18.01.2021 г (5 мес)	ПКА, ПМЖВ	25%	Синусовый ритм, (-+) зуб. T I, AVL,(-) T V5V6	АГ, СД
2	12.05.2021	69/муж	NSTEMI	92	22	95	2014 г (7 лет)	ПКА	35%	Синусовый ритм.	АГ
3	22.08.2021	66/жен	STEMI	100	26	87	2013 (8 лет)	ПМЖВ	55%	Синусовый ритм. Элевация ST в V1-V5	АГ, СД
4	03.12.2021	80/муж	STEMI	108	32	78	2017г (4 года)	ПМЖВ	26%	Ритм синусовый. Элевация ST в I,aVL,V3-V6.	АГ, НРС. ОНМК
5	09.11.2021	66/муж	STEMI	102	24	92	2012 г (9 лет)	ОВ	34%	Синусовый ритм. QS V1-V3.	АГ, СД, ХБП
6	10.11.2021	59 /муж	STEMI	96	23	95	2021г (8 дней)	ПМЖВ	41%	Синусовый ритм. ИМ перегородочной, передней, боковой стенок	АГ
7	12.11.2021	71 /жен	STEMI	98	23	95	2020г (11 месяцев)	ПМЖВ И ОВ	44%	Синусовый ритм. ПБЛНПГ	АГ, ХБП, ОНМК
8	08.11.2021	46/ муж	NSTEMI	67	18	97	2016г (5 лет)	ПМЖВ	52%	Синусовый ритм	АГ
9	07.11.2021	70 /жен	STEMI	70	18	98	2007г(14лет)	ОВ	56%	Синусовый ритм АВ блокада 1 ст Элевация ST в V1-V5	АГ, ОНМК гипотиреоз
10	07.12.2021	65/муж	NSTEMI	70	20	97	2008 (13 лет)	ОВ, ПКА	48%	Синусовый ритм	АГ, СД
Группа сравнения из лиц, не имевших в анамнезе коронавирусной инфекции											
1	04.11.2021	72/ муж	STEMI	80	18	97	2010 (11 лет)	ПКА	35%	Синусовый ритм. Элевация ST III, AVF	АГ
2	05.11.21	64/жен	NSTEMI	60	18	98	2019 (2 года)	ПКА	52%	Синусовый ритм, преходящая БЛНПГ	АГ, СД
3	23.07.2021	63/ муж	STEMI	70	20	97	2019 (2 года)	ПКА	41%	Синусовый ритм. Элевация ST III, AVF	АГ, СД
4	05.11.2021	70/ муж	NSTEMI	80	19	98	Сентябрь 2021 (2 мес)	ПМЖВ	61%	Синусовый ритм	АГ
5	07.05.2021	67/ муж	STEMI	148	24	95	2020 г (1 год)	ОВ	35%	Фибрилляция предсердий	АГ
6	09.10.2021	49/ муж	STEMI	78	21	95	2012 I (9 лет)	ЛКА	56%	Синусовый ритм. Элевация ST V3-V6.	АГ
7	02.06.2021	65/ муж	STEMI	100	22	96	2020 г (1 год)	ЛКА	24%	Фибрилляция предсердий	АГ, СД
8	11.05.2021	82/жен	STEMI	64	20	96	Март 2021 (2 мес)	ЛКА	56%	Синусовый ритм. Элевация ST V3-V6.	АГ
9	15.06.2021	72/ муж	STEMI	70	21	95	Май 2021 (1 месяц)	ПКА	32%	Фибрилляция предсердий	АГ
10	09.06.2021	57/ муж	NSTEMI	92	21	97	2017 (4 года)	ЛКА	50%	Синусовый ритм	АГ
Уровень статистической значимости											
P		0,74/0,61	1,0	0,39	0,35	0,218			0,56		

Таблица 25. Лабораторные показатели у лиц с рестенозом стента на фоне КВИ и лиц контрольной группы.

Случай	IgM (<2)	IgG <(10)	Лейкоциты (3,4-10,0)	Нейтрофилы (39,0-75,0)	Лимфоциты (17,0-48,0)	Тромбоциты (150-375)	Д-димер (0,0-550,0)	Тропонин (0,008-0,029)	КФК (32,0-294,0)	КФК-МВ (0,0-25,0)	Фибриноген (2,0-3,93)	ТГ (0,34-1,7) ммоль/л	ЛПНП ммоль/л (0,10-3,0)	ЛПВП ммоль/л (1,0-2,60)
Группа исследования из пациентов с коронавирусной инфекцией														
1	0,50	300	7,3	75,3	22,9	155	418	1,432	189	41,5	4,18	2,31	2,88	0,93
2	0,12	87,5	6,8	74,3	22,5	282	489	0,034	204	26	3,9	2,51	2,76	1,2
3	0,75	94,18	14,4	80,6	18,1	546	1411,0	4,854	71	46,1	8,07	1,32	2,56	0,95
4	3,1	28,2	17,2	80,2	8,4	134	4320	38,02	2121,0	231,7	6,2	1,45	2,89	1,01
5	0,21	37,23	13,20	64,8	33,0	255	799,9	>40,0	2413,0	380,8	2,85	3,93	2,79	1,06
6	0,65	52,15	7,8	66,7	22,1	349	361,8	39,063	1196,0	120,9	4,32	1,54	2,99	0,9
7	2,77	128,3	12,6	78,0	20,5	243	434,7	6,030	100	21,4	5,44	1,43	2,18	1,08
8	0,28	76,66	9,1	57,9	39,3	154	492,5	0,052	72	21	3,64	1,98	2,18	1,12
9	0,48	86,43	9,2	57,9	39,5	203	216	3,094	195	30,7	3,53	1,72	2,82	1,06
10	0,18	96,2	7,8	74,3	20,1	183,4	192,0	0,031	234,0	24,8	6,7	1,66	3,54	0,91
Группа сравнения из лиц, не имевших в анамнезе коронавирусной инфекции														
11	0,11	4,15	11,7	76,2	21,9	209	980	0,694	56	9,9	4,4	1,93	2,23	0,83
12	0,16	2,59	11,4	78,5	20,2	252	175	0,004	57	20	3,53	1,4	1,9	1,01
13	0,6	8,33	11,5	88,2	8,4	191	432	40	484	46,9	4,18	1,8	3,68	1,1
14	0,8	4,8	6,85	39,7	44,6	279	436	0,002	98	18	3,7	1,04	0,79	0,98
15	0,33	0,82	18,6	65,9	31,9	223	2153	40	16128	1612	2,3	2,34	2,4	0,97
16	1,1	6,4	14,8	79	12	216	480	5,99	668	70	3,9	1,36	2,22	1,01
17	0,86	4,8	13,2	88,1	5,5	185	280	3,23	1070	80	2,3	1,1	3,1	0,5
18	0,98	7,86	8,1	76,8	16,7	214	800	14,9	863	69	3,4	1,3	2,27	1,31
19	0,88	6,9	6,7	58,1	30,1	239	970	1,2	1727	215	2,4	1,2	3,68	0,39
20	1,6	6,98	8,91	57,5	34,3	179	256	0,005	80	37	2,7	5,53	3,7	0,69
Уровень статистической значимости														
P	0,436	<0,001	0,796	0,739	0,529	0,971	1,0	0,604	0,739	1,0	0,019	0,190	0,853	0,684

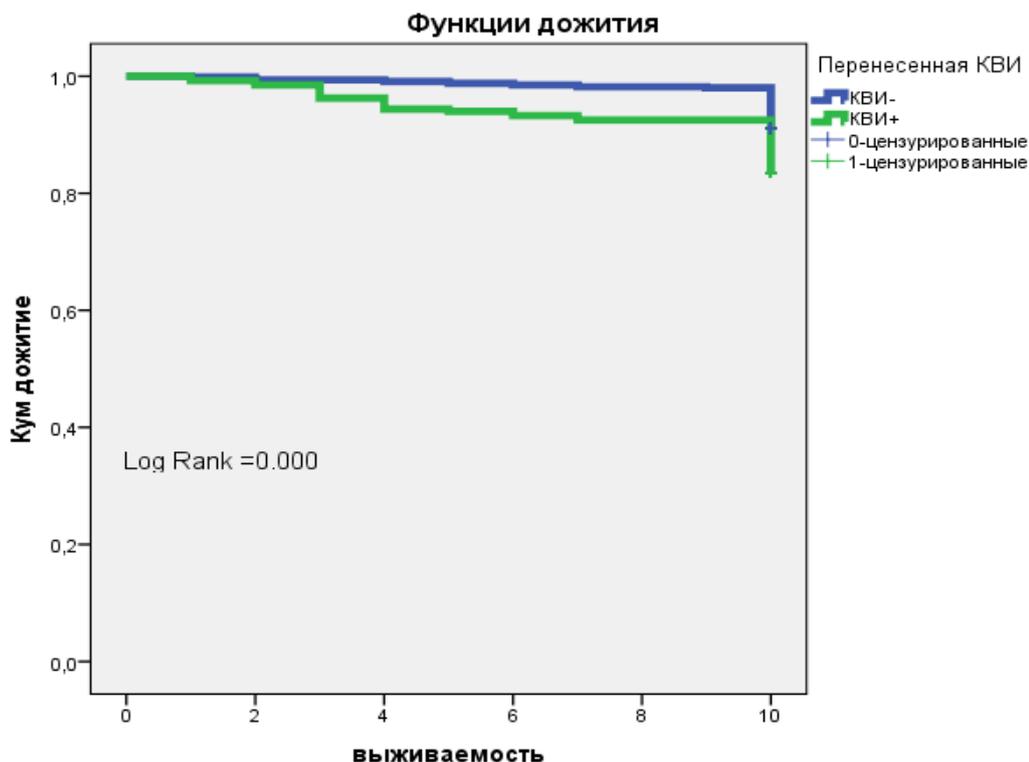


Рисунок 18. Кривая общей госпитальной выживаемости в зависимости от наличия текущей КВИ.

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 (рисунок 19).

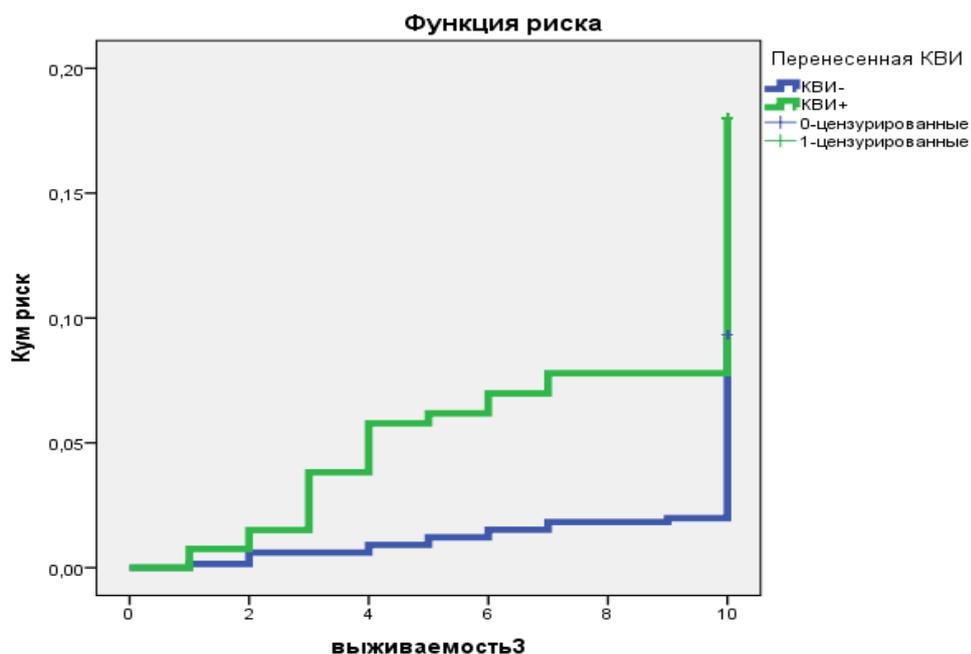


Рисунок 19. Кривая риска летального исхода в зависимости от статуса КВИ в госпитальном периоде.

Эти результаты свидетельствуют о более высоком риске летального исхода у больных с повторной реваскуляризацией миокарда при наличии коронавирусной инфекции и более низкой выживаемости данной категории пациентов в ближайшие сроки после перенесенной КВИ.

3.3.2 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 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 ($\chi^2 = 11,611$; $p < 0,001$) (рисунок 20). 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%) ($p < 0,001$).

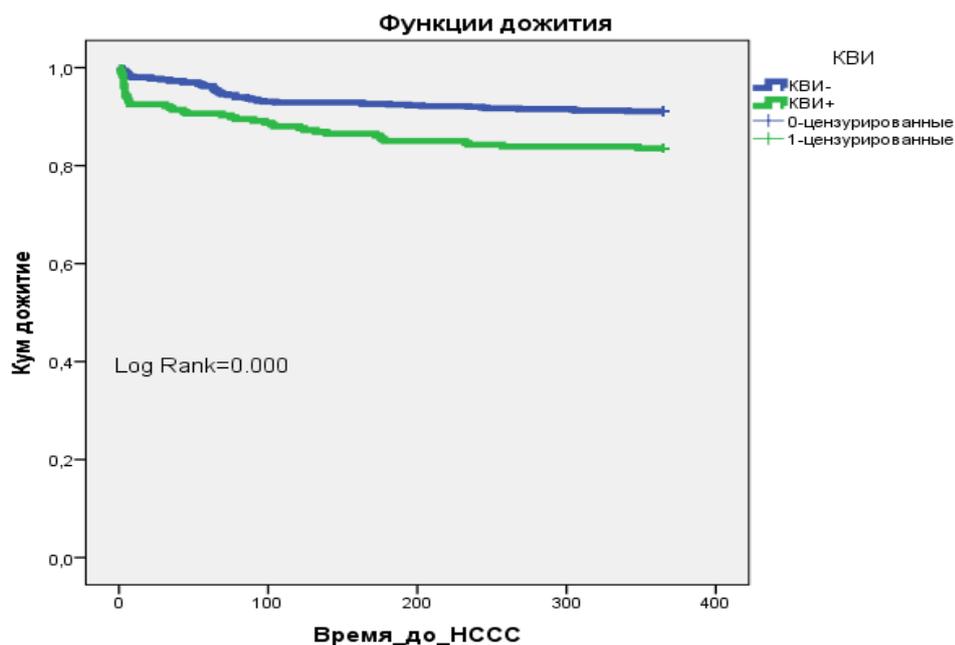


Рисунок 20. Кривая выживаемости в течение года в зависимости от наличия перенесенной КВИ.

Оценка функции риска развития неблагоприятного исхода в зависимости от наличия КВИ в течение года показала двукратное превышение риска смерти в группе лиц, перенесших КВИ (рисунок 21).

Характеристика выживаемости пациентов в зависимости от наличия рестеноза коронарных артерий и КВИ в течение года представлена на рисунке 22. 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.

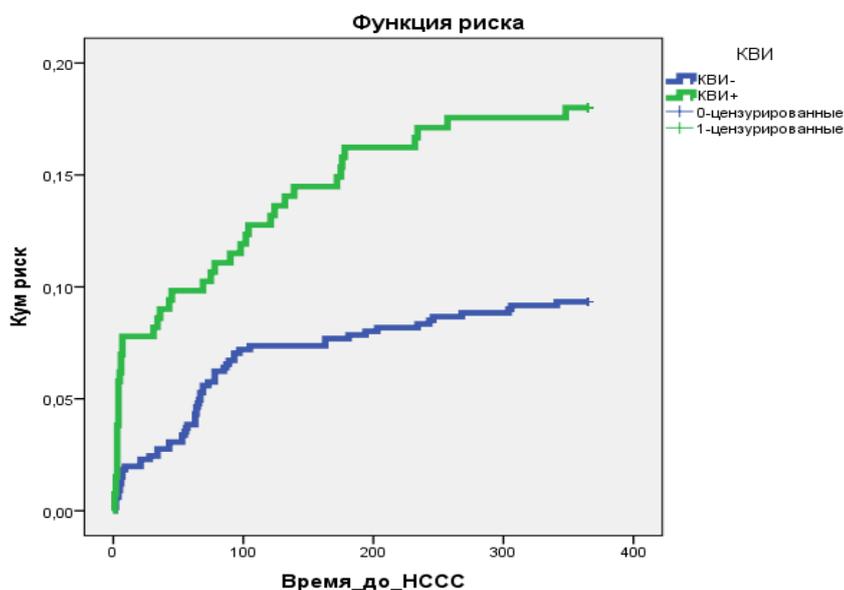


Рисунок 21. Кривая риска развития летального исхода в зависимости от статуса КВИ в течение года.

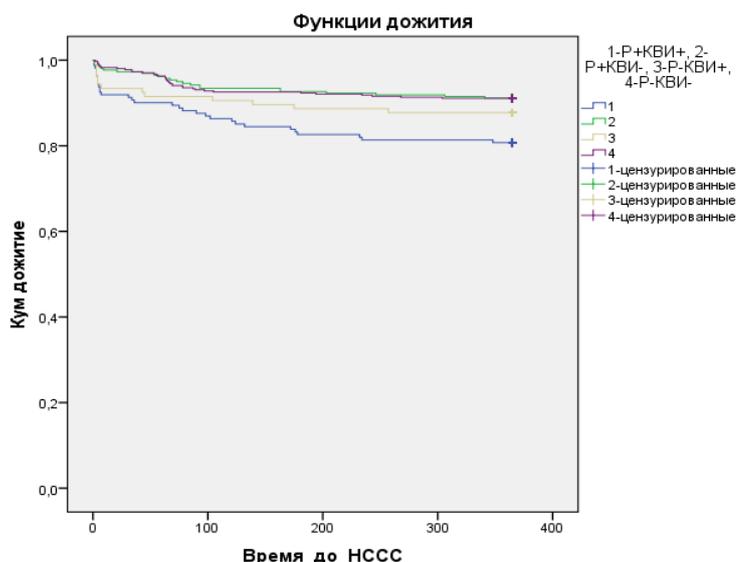


Рисунок 22. Характеристика функции дожития пациентов в зависимости от наличия рестеноза коронарных артерий и КВИ в течение года.

При оценке взаимосвязи общей выживаемости с изучаемыми факторами риска с помощью метода регрессии Кокса была получена следующая модель пропорциональных рисков:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(0,701 \times X_{\text{Статус_КВИ: Наличие КВИ}} - 0,028 \times X_{\text{Фракциявыброса}} + 0,027 \times X_{\text{Возраст}})$$

где $h_i(t)$ – прогнозируемый риск НССС, $X_{\text{Статус_КВИ: Наличие КВИ}}$.

Скорректированное отношение рисков (HR) для фактора наличия КВИ в анамнезе оказалось максимальным – 2,017 ($p < 0,001$), при увеличении возраста риски увеличивались в 1,028 раза ($p = 0,006$) (таблица 26, рисунок 23). Связь фракции выброса и риска неблагоприятного исхода оказалась отрицательной – при увеличении ФВ на 1% риски уменьшались в 1,029 раза; $HR = 0,972$ ($p = 0,004$).

Таблица 26. 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	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*

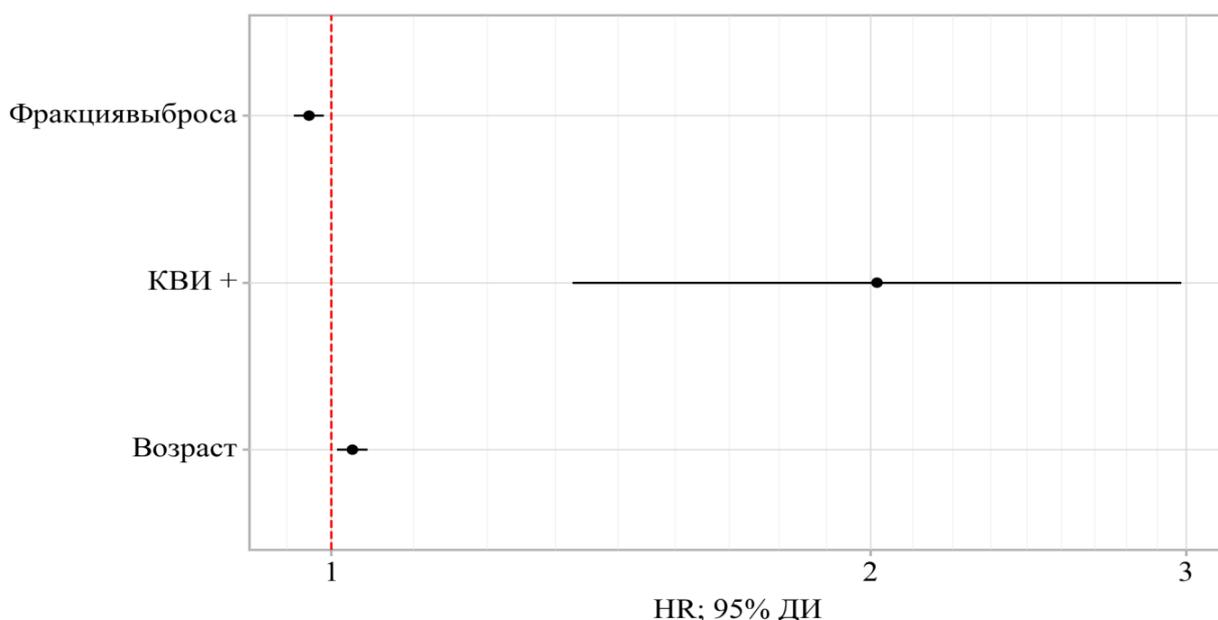


Рисунок 23. Оценки отношения рисков развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с 95% ДИ для изучаемых факторов.

Таким образом, основными факторами риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после реваскуляризации миокарда в нашем исследовании послужили факт перенесенной коронавирусной инфекции, возраст пациента и снижение фракции выброса левого желудочка.

3.4 Разработка алгоритма прогнозирования рестеноза коронарных артерий у пациентов с предшествующей реваскуляризацией, перенесших коронавирусную инфекцию.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. 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.

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития рестеноза в зависимости от СРБ, тропонин I, ЛПНП, КВИ методом бинарной логистической регрессии, поскольку результаты проведенного множественной логистической регрессии показали статистически значимые данные именно по этим показателям. Число наблюдений составило 931. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -0,446 + 0,008X_{\text{СРБ}} - 0,007X_{\text{Тропонин I}} - 0,036X_{\text{ЛПНП}} + 0,853X_{\text{Перенесенная КВИ}}$$

где P – вероятность рестеноза, X_{СРБ} – СРБ, X_{Тропонин I} – Тропонин I, X_{ЛПНП} – ЛПНП, X_{Перенесенная КВИ} – КВИ1 (0 – Отсутствие КВИ, 1 – Перенесенная КВИ)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 16,1% наблюдаемой дисперсии в определении рестеноза коронарных артерий.

Таблица 27. Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления рестеноза.

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
СРБ	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 ($p < 0,05$)

При оценке зависимости вероятности рестеноза от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 24).

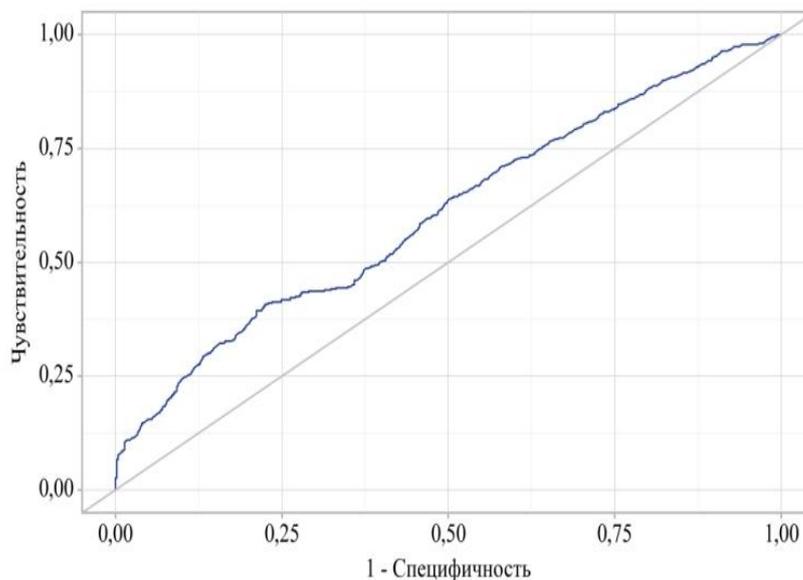


Рисунок 24. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития рестеноза от значения логистической функции P .

Площадь под ROC-кривой составила $0,606 \pm 0,019$ с 95% ДИ: $0,570 - 0,643$. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,477. Рестеноз прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 40,8% и 77,5%, соответственно. Представленная прогностическая модель, разработанная методом бинарной логистической регрессии, легла в основу создания калькулятора риска развития рестеноза коронарных артерий в программе Excel. Основными индикаторами для расчета риска (в соответствии с результатами, представленными в таблице 27) послужили наличие коронавирусной инфекции в анамнезе, уровень тропонина, СРБ и ЛПНП. При введении данных из медицинской карты пациента автоматически рассчитывается показатель развития рестеноза p . При значении p более 0,477 риск развития стеноза увеличивается обратно показателю (рисунок 25).

ангиографией целесообразно применить визуализирующие методы диагностики (мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий с контрастированием; перфузионная сцинтиграфия миокарда с нагрузкой; стресс-эхокардиография миокарда с нагрузочной стресс-системой).

После перенесенной коронавирусной инфекции у лиц с предшествующей реваскуляризацией необходим тщательный мониторинг за принимаемой антитромботической терапией (двойная или тройная антитромбоцитарная терапия в зависимости от наличия фибрилляции предсердий или протезирования клапанов в анамнезе) с определением приверженности к лечению и проведением активов на дому для оценки комплаентности пациента. Двойная антитромботическая терапия (ДАТ) включает в себя назначение аспирина в сочетании с ингибиторами P2Y₁₂ рецептора к аденозиндифосфату (тикагрелор, клопидогрел). Данная группа пациентов после реваскуляризации миокарда должна участвовать в реабилитационных программах для улучшения прогноза. Больные должны поощряться к смене образа жизни при необходимости.



Рисунок 26. Алгоритм по ведению больных с реваскуляризацией коронарных артерий с перенесенной КВИ.

IV. ОБСУЖДЕНИЕ

В последние десятилетия благодаря прогрессу в области интервенционной кардиологии наблюдается значительный рост кардиохирургических вмешательств по поводу стеноза и тромбоза коронарных артерий, что привело к увеличению продолжительности жизни пациентов с острым коронарным синдромом и улучшению качества их жизни. Благодаря разработке новых подходов к стентированию и появлению стентов с лекарственным покрытием новых поколений существенно снизилось число осложнений данного вмешательства, однако в силу многочисленных причин до сих пор риск развития рестеноза установленного стента сохраняется высоким.

Рестенозом можно назвать ангиографически подтвержденное сужение просвета коронарной артерии более чем на 50 %, локализованное в области ранее имплантированного стента [120]. Чаще всего рестеноз формируется в течение первых трех месяцев после предшествующей реваскуляризации [26]. По истечении шести месяцев риски рестеноза снижаются, процесс остается, как правило, стабильным, поскольку за этот период заканчиваются эндотелизация стента и ремоделирование стенки коронарного сосуда. Однако при использовании стентов с лекарственным покрытием процесс эндотелизации может быть отсрочен до 2 лет [27]. Механизм развития раннего рестеноза связан с травмой сосудистой стенки при имплантации устройства, ведущей к развитию воспалительной реакции, сопровождающейся миграцией нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов и выделением медиаторов воспаления [32]. В дальнейшем наблюдается индукция миграции гладкомышечных клеток в интиму сосуда с их аккумуляцией и пролиферацией фибробластов. Усиленный синтез внеклеточного матрикса обуславливает утолщение неоадвентиции и неоинтимы, сужающее просвет коронарного сосуда в области предварительно имплантированного стента [46, 145]. Таким образом, имеется прямая зависимость между развитием воспаления, образованием неоинтимы и развитием рестеноза в месте имплантированного стента [81]. Результаты нашего исследования показывают, что на фоне перенесенной коронавирусной инфекции большинство случаев рестеноза оказались поздними или очень поздними, что, вероятно, связано с длительно персистирующей воспалительной реакцией даже после выздоровления пациента.

Доказано, что для сохранения гомеостатического баланса после имплантации стента необходимо назначение комбинированной антитромботической терапии, направленной на снижение активности системы свертывания крови. Эта необходимость вызвана тем, что тромбоциты играют одну из важных ролей в процессе формирования рестеноза. После повреждения стентом интимы коронарной артерии усиление агрегации тромбоцитов, их

адгезия и секреция способствуют индукции миграции и пролиферации гладкомышечных клеток [23, 18].

На пике пандемии COVID-19 из-за высокой нагрузки на систему здравоохранения и резко возросшей потребности в ресурсах значительно снизилась активность интервенционной кардиологии во всем мире, сократилось количество процедур катетеризации сердца [126]. При этом повысилась потребность повторных кардиохирургических вмешательств по поводу рестеноза коронарных сосудов на фоне коронавирусной инфекции [61]. Понимание факторов риска для рестеноза стента имеет особую важность для в отношении лиц, подверженных риску неблагоприятных исходов, особенно у пациентов пожилого возраста с предварительно реваскуляризированным миокардом при наличии ассоциированных заболеваний, перенесших коронавирусную инфекцию. Такие пациенты требуют тщательного наблюдения, приоритетного лечения и профилактики.

Установлено, что коронавирусная инфекция способствует тромбообразованию артериальных и венозных сосудов, выступает в качестве провоцирующего фактора развития острого коронарного синдрома (инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии). Гиперкоагуляционный риск может привести к окклюзии стента, которая прогрессирует при наличии других факторов риска [22, 23].

Коронавирусная инфекция характеризуется развитием острой системной воспалительной реакции, способной привести к цитокиновому шторму с выбросом огромного количества медиаторов воспаления в кровь. При этом формируется протромботическая среда, тромбоцитарная активация, усугубляющая ситуацию и повышающая риск тромбозов. Повышение уровня тканевого фактора (тканевого тромбопластина) ведет к росту уровня тромбина и синтеза фибрина с возможным развитием синдрома внутрисосудистого диссеминированного свертывания крови [119, 4]. Таким образом, коронавирусная инфекция способна стать триггером формирования рестеноза в области ранее имплантированного стента коронарного сосуда через сложный комплексный механизм повышения процесса воспаления, тромбоцитарной активности в острый период КВИ, усиления синтеза фибрина, способного вызвать полную или частичную окклюзию стента в отдаленном периоде после перенесенной КВИ.

Известно, что рестеноз стента остается проблемой для пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда, однако все факторы риска его возникновения до сих пор до конца не изучены. Мы провели сравнительный анализ и сравнение полученных нами результатов с данными других эпидемиологических исследований. Так, ретроспективное исследование, проведенное в южном Китае по оценке

заболеваемости и факторов риска рестеноза коронарных артерий, включило 341 пациента с острым коронарным синдромом, которым предварительно был имплантирован как минимум один стент. Прослеживание проводилось в течение 3 лет. Оказалось, что у 18,2 % таких пациентов на протяжении всего периода мониторинга был установлен рестеноз внутри стента, который мог формироваться, в среднем, за период 32 месяца; частота рестеноза для левой главной коронарной артерии, левой передней нисходящей коронарной артерии, левой огибающей коронарной артерии и правой коронарной артерии составила 6,7%, 20,9%, 19,4% и 14,4% соответственно; фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), количество стентов, тип стента, антиагрегантная терапия вносили значительный вклад в развитие рестеноза коронарных артерий. Многомерный логистический анализ показал, что фракция выброса левого желудочка и количество стентов значимо коррелировали с частотой рестеноза коронарных артерий [86]. В нашем исследовании в обеих группах исследования так же преобладал очень поздний рестеноз стента, его удельный вес составлял более 50 %, около трети пациентов имели поздний рестеноз, и только около 10 % пациентов имели подострый рестеноз стента, статистически значимых различий в группах исследования найдено не было. В нашем исследовании преобладающей локализацией стента явилась так же ПМЖВ левой коронарной артерии, однако на втором месте находилась ПКА, за ней следовала ОВ левой коронарной артерии. В трети случаев наблюдалось множественное поражение коронарных сосудов. Результаты нашего исследования аналогичным образом свидетельствуют о наличии обратной статистически значимой связи с риском развития инфаркта миокарда у больных с предшествующей реваскуляризацией.

В другом исследовании факторов риска рестеноза стентов у пациентов с нестабильной стенокардией наиболее значимыми ($p < 0,05$) факторами риска рестеноза стента $\geq 50\%$ были диаметр стента (ОШ 0,43), гипертензия (ОШ 3,16) и количество нейтрофилов (ОШ 2,22) [Liu D]. В нашем исследовании одним из основных факторов риска рестеноза явился уровень С-реактивного белка, что так же, как и уровень ОНЛ, служит показателем воспаления. Кроме того, результаты нашего исследования на основе анализа ROC кривой демонстрировали, что показатель ОНЛ может служить предиктором повторного инфаркта миокарда с рестенозом стента у лиц, перенесших КВИ.

Тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), способен вызывать состояние гиперкоагуляции, что может осложнить ведение пациентов с острым коронарным синдромом. В настоящей литературе существуют недостаточно исследований по определению вклада коронавирусной инфекции в формирование рестеноза стентов коронарных артерий, однако в ряде исследований была продемонстрирована связь этих двух состояний. В нашем исследовании COVID-19 оказался наиболее значимым фактором

риска развития рестеноза внутри стента (ОШ=2,29 при проведении множественного регрессионного анализа), что свидетельствует о возможной роли процесса воспаления в данном процессе. Эти выводы подтверждаются результатами ROC-анализа с построением ROC-кривых показал, что площадь под кривой (AUC) для признака перенесенной КВИ составила $0,588 \pm 0,019$ [95% ДИ 0,551; 0,625] ($p < 0,001$).

Результаты проведенного нами исследования по оценке клинико-эпидемиологических особенностей рестеноза коронарных артерий свидетельствуют о том, что более 10 % от всех пациентов, поступивших за исследуемый период в приемные отделения с признаками ОКС и прошедших коронарную ангиографию с последующим стентированием коронарных сосудов имели признаки тромбоза или рестеноза стента. Наиболее значимыми факторами риска рестеноза внутри стента явились наличие КВИ и С-реактивный белок. При оценке вероятности развития инфаркта миокарда среди изучаемых пациентов в зависимости от значения лабораторных параметров с помощью ROC-анализа площадь под кривой (AUC) для ЛПНП составила 0,542, для СРБ 0,6, глюкозы крови 0,649. При увеличении значений двух переменных – ФВ ЛЖ и ЛПВП – показано статистически значимое снижение риска развития ИМ. Принимая во внимание указанные модифицируемые факторы риска, возможно проводить профилактические мероприятия по предотвращению рестеноза и определению индивидуального подхода к лечению.

Для оценки ближайших последствий КВИ у лиц, перенесших реваскуляризацию миокарда в прошлом, мы представили описание десяти случаев рестеноза коронарных сосудов у пациентов на фоне текущей инфекции. Только один случай отнесен к ранним рестенозам (в течение 8 дней после предшествующей реваскуляризации), два случая представляли поздний рестеноз (до одного года от предыдущей реваскуляризации), остальные случаи были очень поздними рестенозами (более года от предшествующей реваскуляризации).

В имеющихся литературных источниках, в основном, представлены сведения о случаях острого тромбоза стентов коронарных артерий на фоне коронавирусной инфекции. Так, в исследовании, проведенном в кардиологическом центре Испании, отмечено резкое повышение частоты тромбозов стентов в период пика пандемии в марте-апреле 2020 года на фоне снижения частоты коронарных вмешательств на 38 % [122]. Эти данные были позднее подтверждены результатами других аналогичных исследований [62, 128]. Результаты систематического обзора с метаанализом, включившего 13 исследований, показал многократное увеличение риска тромбоза стентов на фоне КВИ (OR = 5.65, 95% CI: 2.41–13.23, $p < 0.0001$), у пациентов наблюдались более высокие показатели внутрибольничной летальности (OR = 5,98, 95% CI: 4,78–7,48, $p < 0,0001$) и кардиогенного шока (OR = 2,75, 95%

CI: 2,02–3,76, $p < 0,0001$) [156]. В отличие от данных результатов, особенностью нашего исследования явилось преобладание рестеноза имплантированных ранее стентов у больных КВИ различной тяжести. В одном случае у больного была тяжелая COVID-ассоциированная пневмония с летальным исходом, у шести пациентов из десяти была диагностирована COVID-19 ассоциированная пневмония.

У пациентов, включенных в наше исследование, частота сопутствующих заболеваний не отличалась от других популяций больных с ишемической болезнью сердца. Коморбидные состояния включали АГ у всех пациентов, СД у 40%, ХБП у 20%, гипотиреоз у одного пациента, у троих больных в прошлом было нарушение мозгового кровообращения. Эти данные полностью согласуются с результатами других исследований по оценке сопутствующих патологий у лиц с реваскуляризированным миокардом [140, 143]. Эндотелиальная дисфункция, индуцируемая артериальной гипертензией, диабетом или ожирением, способствуют пролиферации и миграции гладкомышечных клеток и формированию неоинтимальной гиперплазии [126]. Все пациенты на момент поступления в стационар получали антитромботическую терапию: трое из них аспирином и тикагрилором, остальные аспирином. Следовательно, нарушение приверженности к терапии не могло быть ключевым моментом в развитии рестеноза.

По литературным данным, предиктором рестеноза после эндоваскулярного стентирования может служить повышение уровня фибриногена в плазме крови. Фибриноген, накапливаясь в атеросклеротически пораженной интиме, проникает в артериальную стенку, где вступает в связь с липопротеином- α , липопротеидами низкой плотности (ЛПНП), что в свою очередь запускает процесс синтеза медиаторов, принимающих участие в тромбообразовании. Факторы роста, активно продуцируемые тромбоцитами и моноцитами, оказывают потенцирующее влияние на гиперплазию и пролиферацию гладкомышечных клеток артерии, запуская тем самым процесс рестеноза. В нашем исследовании у 60% пациентов уровень фибриногена значительно превышал нормальные показатели, у остальных пациентов он был на уровне верхней границы нормальных величин, что могло быть связано не только с ишемической болезнью сердца, но и с перенесенной коронавирусной инфекцией [76].

Дислипидемия является другим важным предиктором возникновения in-stent рестеноза. Высокие уровни ЛПНП во время проведения интервенционной процедуры стентирования, а также в раннем послеоперационном периоде значимо увеличивали частоту развития рестеноза. Также свою значимость в качестве предиктора рестеноза продемонстрировал липопротеин- α [109]. У пациентов, вошедших в наше исследование, уровень липопротеидов практически не выходил из границ нормальных показателей, что,

возможно, объясняло развитие у них, в основном, поздних и очень поздних рестенозов стентов.

Результаты нашего исследования дают основание предполагать, что пациенты с реваскуляризированным в прошлом миокардом имеют более высокий риск развития рестеноза стентов на фоне перенесенной коронавирусной инфекции из-за избыточной неоинтимальной гиперплазии, гиперкоагуляции, повышенной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции. Коронавирусная инфекция может послужить триггером запуска механизмов рестеноза даже в отдаленном периоде после перенесенного заболевания, что обусловлено сохраняющимся в течение длительного времени воспалительным процессом в сосудистой стенке и ремоделированием сосудов, связанным с активацией процессов фиброза [115].

Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) может служить биомаркером, характеризующим состояние как врожденного иммунного ответа, поддерживаемый нейтрофилами, так и адаптивного иммунитета, обусловленного лимфоцитами [141]. Нейтрофилы являются главными регуляторными и эффекторными клетками, отвечающими за ответ иммунной системы при системном воспалении через различные механизмы, такие как секрецию цитокинов, фагоцитоз, хемотаксис и т.д. [99]. Активация с помощью нейтрофилов иммунных клеток усиливает функции мезенхимальных стволовых клеток, В-клеток, клеток-киллеров, CD4, CD8 [86].

Рост количества нейтрофилов приводит к увеличению показателя ОНЛ при таких патологических состояниях, как бактериальная инфекция, нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, политравмы, онкологические заболевания, сопровождающиеся активацией системного воспалительного ответа [93, 114, 118, 48].

Рост ОНЛ обычно сопровождается увеличением количества нейтрофилов и снижением лимфоцитов. По данным многим исследованиям, можно связать смертность с ОНЛ такими как болезни сердечно-сосудистой системы (HR 1,17, 95% ДИ 1,06–1,29 на квартиль ОНЛ), хронические заболевания дыхательной системы (1,24, 1,04–1,47), заболевания мочеполовой системы (1,62, 1,21–2,17) [141]. С другой стороны, не выявлено значимой связи ОНЛ со смертностью от онкологических заболеваний, заболеваний центральной нервной системы или сахарного диабета [141]. Более того, установлена значимая связь показателя с ростом общей смертности (OR 1,64 на квартиль ОНЛ; 95% ДИ 1,44–1,86). ОНЛ может служить индикатором острого физиологического стресса даже раньше (менее 6 часов), чем С-реактивный протеин. Снижение ОНЛ в динамике обычно связано с благоприятным прогнозом, что отражает восстановление иммунного баланса.

Нормальные пороговые значения ОНЛ до сих пор находятся под обсуждением. Их диапазон у взрослых людей составляет от 0,78 до 3,55, при этом среднее значение ОНЛ в общей популяции составлял 1,76 [0,83; 3,92]. У мужчин этот показатель обычно несколько выше, чем у женщин (1,88 vs 1,68) [43]. Кроме того, на рост показателя могут повлиять такие факторы, как возраст пациентов, применение кортикостероидов, онкогематологические заболевания, химиотерапия и ВИЧ инфекция [46]. В нашем исследовании средние величины как в основной, так и в контрольной группах средние величины этого показателя не выходили за рамки указанного диапазона, однако были выше средних значений ОНЛ в общей популяции – 2,51 и 2,68 соответственно.

Известно, что для COVID-19 ассоциированной пневмонии характерно снижение количества лимфоцитов, этот показатель имеет отрицательную корреляцию с тяжестью заболевания, что дает основание рассматривать его как предиктор тяжести коронавирусной инфекции [13]. В большей степени наблюдается снижение количества Т- и НК-клеток в сравнении с В-лимфоцитами, что свидетельствует о потере контроля над вирусной инфекцией [13]. В то же время высокие уровни циркулирующих воспалительных цитокинов, прокальцитонина, СРБ и сывороточного ферритина способствовало снижению защитных механизмов и накоплению нейтрофилов, что в итоге приводило к повышению значений показателя ОНЛ у пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией [14].

В клиническом исследовании, проведенном итальянскими исследователями, было продемонстрировано, что у пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией при поступлении в отделение наблюдалось значительное снижение как нейтрофилов, так и лейкоцитов и лимфоцитов в сравнении с пациентами, страдающими внебольничной пневмонией. Однако присоединение бактериальной инфекции всегда приводило к росту числа нейтрофилов и лейкоцитов в целом и, соответственно, к увеличению ОНЛ, так что этот показатель можно рассматривать очень простым и быстрым инструментом для дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной пневмонии [118].

Помимо инфекционно-воспалительных заболеваний, сердечно-сосудистые события также демонстрировали связь с увеличением отношения нейтрофилов к лимфоцитам. Так, было установлено, что этот показатель, превышающий 4,5 способен быть независимым предиктором смерти вследствие ИБС на продолжительный период времени – до 14 лет. Доказано, что ОНЛ может помочь в более точной классификации пациентов, относящихся к категории промежуточного риска согласно Фрамингемской шкале риска, в соответствии с вероятностью смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в течение 10 лет независимо от наличия предшествующей реваскуляризации. Кроме того, прогностическая роль ОНЛ была оценена также у пациентов с сахарным диабетом в связи с неблагоприятными

сердечно-сосудистыми событиями. В нашем исследовании сахарный диабет также выступил как фактор риска развития рестеноза с отношением шансов 2,33 ($p < 0,001$) [118].

Повышение ОНЛ при поступлении выше 2,97 ($AUC = 0,714$, $p = 0,001$) оказалось независимым предиктором 3-месячной смертности от всех причин для пациентов с артериальной гипертонией [141].

Механизм связи ОНЛ с исходами сердечно-сосудистых заболеваний заключается с наличием воспаления и связанного с ним окислительного стресса, ведущего к эндотелиальной дисфункции. Активация инфламсоммы NPL3 (многобелковый олигомерный комплекс, отвечающий за активацию воспалительного ответа) приводит к повышенному синтезу и высвобождению семейства интерлейкинов, в частности, ИЛ-1, и нарушению баланса между интерлейкинами и их антагонистами [28].

Результаты проведенного нами анализа демонстрируют статистически значимую положительную связь показателя ОНЛ с уровнем тропонина, D-димера, С-реактивного белка, креатинина, АЛТ и АСТ как в группе пациентов с рестенозом коронарных артерий, так и в контрольной группе лиц с повторной реваскуляризацией, а также с КФК в контрольной группе. В отношении связи ОНЛ с уровнем тропонина и С-реактивного белка, результаты исследования свидетельствуют о слабой корреляционной связи между этими показателями, несмотря на наличие статистической значимости результата. Анализ модели развития инфаркта миокарда с рестенозом в зависимости от показателя ОНЛ показал ее хорошую прогностическую способность. Было установлено увеличение шансов развития инфаркта миокарда с рестенозом на 12,4% с каждым увеличением уровня ОНЛ. Площадь под ROC кривой для AUC составила 0.664, что указывает на то, что ОНЛ может быть полезным предиктором для повторного инфаркта миокарда с рестенозом стента в будущем.

Таким образом, можно рассматривать ОНЛ маркером как COVID-19, так и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что подтверждается результатами как проведенного нами исследования, так данными других авторов, подтверждающими его прогностическую ценность для прогрессирования тяжести заболевания и смертности у пациентов с внутрисстенным рестенозом и тромбозом коронарных артерий [93].

Китайские ученые сделали заключение, что ОТЛ как маркер воспаления независимо связан с возникновением неблагоприятных кардио-васкулярных событий в стационаре и тяжестью ИБС, оцениваемой с помощью показателя Генсини, у пациентов с инфарктом миокарда. Являясь легкодоступным и недорогим индикатором воспаления, ОТЛ может широко использоваться в качестве эффективного биомаркера воспаления для выявления пациентов высокого риска и индивидуализации таргетной терапии для улучшения прогноза [84].

В нашем исследовании ОТЛ не явился значимым предиктором для инфаркта миокарда с рестенозом коронарных артерий (ОШ=1,0), хотя была установлена статистически значимая связь этого показателя с уровнем нейтрофилов и креатинина в обеих группах исследования, с АСТ в основной группе исследования, а также с фракцией выброса в обеих группах исследования. В то же время в ряде исследований показано, что соотношение тромбоцитов к лимфоцитам было статистически значимым при поражении коронарных артерий [34].

Оценка ближайших последствий перенесенной коронавирусной инфекции в группах исследования нами была проведена на основании анализа общей госпитальной выживаемости в зависимости от наличия КВИ по методу Каплана-Мейера. Различия общей выживаемости на госпитальном этапе, были статистически значимы в группах с перенесенной КВИ и без нее (9,53 vs 9,82 дней дожития в группах исследования соответственно). 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. Эти результаты свидетельствуют о более высоком риске летального исхода у больных с повторной реваскуляризацией миокарда при наличии коронавирусной инфекции и более низкой выживаемости данной категории пациентов в ближайшие сроки после перенесенной КВИ.

При оценке выживаемости пациентов в течение года в зависимости от наличия КВИ в анамнезе по методу Каплана-Мейера среднее время дожития в группе лиц с перенесенной КВИ также было статистически значимо ниже в сравнении с группой лиц, не перенесших инфекции ($\chi^2 = 11,611$; $p < 0,001$). Оценка функции риска развития неблагоприятного исхода в зависимости от наличия КВИ в течение года показала двукратное превышение риска смерти в группе лиц, перенесших КВИ. При оценке взаимосвязи общей выживаемости с изучаемыми факторами риска с помощью метода регрессии Кокса скорректированное отношение рисков неблагоприятных исходов при наличии КВИ в анамнезе составило 2,017, при увеличении возраста риски увеличивались в 1,028 раза. Связь фракции выброса и риска неблагоприятного исхода оказалась отрицательной. Сравнение полученных нами данных по выживаемости пациентов с литературными данными оказалось весьма затруднительным в виду отсутствия подобных публикаций в базе данных PubMed, однако некоторые публикации описывают данный процесс в исследованиях по рестенозу коронарных артерий вне связи с COVID-19. Так, в проспективном когортном исследовании, включившем 10004 пациентов, которым была проведена рутинная контрольная ангиография через 6-8 месяцев после коронарного стентирования, наличие рестеноза при последующей ангиографии было предиктором 4-летней смертности [85].

Полученные результаты легли в основу разработанного в программе Excel калькулятора риска развития рестеноза коронарных сосудов в зависимости от наличия факторов риска и алгоритма прогнозирования рестеноза коронарных артерий у пациентов с предшествующей реваскуляризацией, перенесших коронавирусную инфекцию. В исследовании китайских ученых индекс агрегации системного воспаления продемонстрировал себя как значительный независимый фактор риска развития рестеноза коронарных артерий после имплантации стентов с лекарственным покрытием. Повышение уровня данного индекса указывает на повышенный риск возникновения рестеноза. В другом исследовании типа систематического обзора с метаанализом было установлено, что высокие исходные уровни СРБ связаны с повышенным риском серьезных сердечных событий ($P = 0,02$), смертности от всех причин ($P = 0,001$), сердечно-сосудистой смертности ($P < 0,001$), смерти и/или инфаркта миокарда ($P = 0,017$), а также рестеноза ($P < 0,001$). При этом не было обнаружено связи между СРБ и тромбозом коронарных артерий. Авторами было сделано заключение о том, что СРБ может быть эффективным предиктором прогноза у пациентов с ИБС после ЧКВ [Yang S]. ЛПНП были независимым фактором риска реваскуляризации и возникновения новых окклюзий коронарных сосудов менее, чем через 2 года после ЧКВ по поводу стабильной стенокардии у японских пациентов, получавших терапию статинами [Kanda D]. В нашем исследовании статистически значимыми предикторами рестеноза коронарных артерий явились перенесенная КВИ, тропонин I, ЛПНП и С-реактивный белок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рестеноз коронарных артерий остается до настоящего времени одной из ведущих проблем реваскуляризации миокарда при различных формах ишемической болезни сердца. Учитывая рост продолжительности жизни населения благодаря развитию интервенционной кардиологии, больных с рестенозом появляется все больше, несмотря на явный прогресс в отношении создания стентов новых поколений, покрытия стентов лекарственными веществами, препятствующими тромбообразованию и диагностическим возможностям. К ведущим факторам риска рестеноза, по данным литературы, можно отнести особенности состояния здоровья пациента, его возраст, наличие ассоциированных заболеваний (сахарного диабета, АГ, ожирения, дислипидемии, ХБП, ХСН), курение, генетическая расположенность, особенности строения коронарных сосудов либо наличие повреждения сосуда, проблемы хирургической техники при проведении стентирования, проблемы, связанные с качеством стентов, а также погрешности в отношении применения антитромботической терапии. В период пандемии коронавирусной инфекции дополнительным фактором риска развития рестеноза коронарных артерий послужило наличие COVID-19. Актуальность данной темы обусловила выбранное нами направление исследования - совершенствование диагностики и прогнозирования рестеноза коронарных артерий у пациентов с предшествующей реваскуляризацией, перенесших коронавирусную инфекцию.

Поиск и анализ литературных данных по теме исследования (первый этап исследования) демонстрировал разноречивые результаты, полученные различными авторами относительно рисков развития рестеноза коронарных артерий. Данных по оценке вклада коронавирусной инфекции было крайне мало, данные исследования в подавляющем большинстве случаев относились к описанию случаев либо к сериям случаев, что привело нас к необходимости систематизации имеющихся литературных данных в виде систематического обзора. Анализ научных публикаций показал, что рестеноз стента - это опасное для жизни событие, часто связанное с обширным инфарктом миокарда и смертью. Инфекция SARS-CoV-2 активирует воспалительные механизмы, которые потенциально создают протромботическую среду и повышают риск рестеноза. Коронавирусная инфекция может послужить триггером запуска механизмов рестеноза даже в отдаленном периоде после перенесенного заболевания, что обусловлено сохраняющимся в течение длительного времени воспалительным процессом в сосудистой стенке и ремоделированием сосудов, связанным с активацией процессов фиброза.

На втором этапе нашего исследования мы провели ретроспективное исследование клинико-эпидемиологических характеристик рестеноза стента с расчетом отношения шансов

для каждого из факторов риска на сплошной выборке из лиц, которым была проведена коронарная ангиография с последующей реваскуляризацией миокарда со стентированием за период с мая 2020 года по май 2023 года. За весь период исследования коронароангиографию прошли 7738 человек, из них 4619 пациентов получили стентирование коронарных артерий по показаниям. Сбор полной информации по лабораторным и инструментальным методам диагностики, а также прослеживание жизненного статуса в течение года с помощью телефонного опроса были проведены для 931 пациентов, которые были распределены в группы исследования. 420 пациентов, вошедших в основную группу, имели рестеноз коронарных артерий, приведшие к повторной реваскуляризации, из них 162 больных перенесли в прошлом коронавирусную инфекцию, 258 не имели этой инфекции. В контрольную группу вошли 511 пациентов с повторной реваскуляризацией миокарда без рестеноза стента. Из них 107 больных перенесли коронавирусную инфекцию, 404 пациента не имели в анамнезе данной инфекции.

Статистические расчеты проводились с использованием программного обеспечения SPSS версии 20.0 (IBM Ireland Product Distribution Limited, Ireland). Для оценки вклада каждого из факторов риска в развитие поздних послеоперационных осложнений были рассчитаны отношения шансов. Анализ данных, полученных с помощью однофакторного регрессионного анализа, свидетельствует о том, что наличие сахарного диабета в 1,137 повышает шансы развития рестеноза стента коронарных артерий, однако результат не имел статистической значимости. Возраст, пол и фракция выброса левого желудочка не оказали существенного влияния на развитие рестеноза стента. Максимальное статистически значимое повышение шансов рестеноза коронарных артерий, по данным множественного регрессионного анализа, наблюдалось у больных, перенесших коронавирусную инфекцию (ОШ=2,29), а также при повышении уровня С-реактивного белка (ОШ=1,17). Для признака КВИ в анамнезе площадь под кривой (AUC) составила $0,588 \pm 0,019$ [95% ДИ 0,551; 0,625] ($p < 0,001$). В отношении СРБ AUC составила $0,556 \pm 0,018$ [95% ДИ 0,519; 0,593] ($p = 0,003$).

На третьем этапе нами была проведена оценка взаимосвязи коронавирусной инфекции с рестенозом коронарных артерий у пациентов с предшествующей реваскуляризацией. Анализ полученных результатов проводился на основе базы данных специально созданного Регистра, который включил все 931 пациентов, прошедших реваскуляризацию миокарда в период с марта 2020 по 2023 гг. после перенесенной КВИ. В обеих группах исследования преобладал очень поздний рестеноз стента, его удельный вес составлял более 50 %, около трети пациентов имели поздний рестеноз, и только около 9 % пациентов имели подострый рестеноз стента, статистически значимых различий в группах исследования найдено не было. 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 более трети случаев наблюдалось многососудистое поражение коронарных сосудов, при этом проводилась имплантация двух и более стентов.

При сравнении лабораторных анализов в основной группе исследования в сравнении с группой контроля были найдены статистически значимо более высокие показатели антител IgG к коронавирусу и С-реактивного протеина. Однако при делении групп исследования в зависимости от наличия в анамнезе коронавирусной инфекции были установлены статистически значимые различия в группах с КВИ по уровню тропонина ($p < 0,001$), D-димера, КФК, КФК-МВ, СРБ и АЧТВ. Для таких показателей, как фибриноген и АСТ, статистически значимые различия были найдены только в основной группе между подгруппами с КВИ в анамнезе в сравнении с пациентами без КВИ. Взаимосвязь перенесенной КВИ с инфарктом миокарда с рестенозом коронарных артерий также основана на результатах множественного линейного регрессионного анализа. Найдена положительная связь между шансами развития инфаркта миокарда и фактом КВИ в анамнезе, С-реактивным белком, уровнем ЛПНП и глюкозы в крови, а также отрицательная связь с ФВ ЛЖ и уровнем ЛПВП. Эти результаты подтверждались с помощью ROC-анализа.

Статистически значимая положительная связь показателя ОНЛ как в основной группе, так и в контрольной группе была установлена в отношении тропонина, D-димера, С-реактивного белка, креатинина, АЛТ и АСТ. Оценка прогностической способности в отношении ОНЛ как предиктора повторного инфаркта миокарда с рестенозом стента показал высокую степень полезности данной модели на основе анализа ROC кривой, тогда как ОТЛ не имел прогностической ценности в отношении инфаркта миокарда. Результаты демонстрировали увеличение шансов на инфаркт миокарда на 12,4% с каждым увеличением уровня ОНЛ. Площадь под ROC кривой для AUC составила 0.664 при 95% ДИ от 0,627 до 0,700 ($p < 0,001$).

Проведенный нами анализ 10 случаев рестеноза и тромбоза 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.

Анализ общей выживаемости у исследуемых в зависимости от наличия КВИ по методу Каплана-Мейера показал, что среднее время дожития в основной группе составило $9,53 \pm 0,106$ (95% ДИ 9,32-9,74) дней, в контрольной – $9,89 \pm 0,032$ (95% ДИ 9,83-9,96) дней. Медиана срока дожития в обеих группах не была достигнута. Различия общей выживаемости на госпитальном

этапе были статистически значимы. При оценке функции риска развития летального исхода в зависимости от наличия КВИ на госпитальном этапе было установлено четырехкратное превышение риска неблагоприятного исхода у лиц, перенесших КВИ. При оценке функции риска развития летального исхода на госпитальном этапе было установлено четырехкратное превышение риска неблагоприятного исхода в группе лиц, перенесших 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 функции риска развития неблагоприятного исхода в зависимости от наличия КВИ в течение года показала двукратное превышение риска смерти в группе лиц, перенесших КВИ. Среднее время дожития в группе лиц с перенесенной КВИ составило $316,7 \pm 6,982$ (95% ДИ 303,0-330,4) дней, в группе лиц без КВИ этот показатель составил $340,14 \pm 3,243$ (95% ДИ 333,8-346,5) дней. Различия в группах сравнения были статистически значимыми. 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 (HR) для фактора наличия КВИ в анамнезе оказалось максимальным – 2,017 ($p < 0,001$), при увеличении возраста риски увеличивались в 1,028 раза ($p = 0,006$). Связь фракции выброса и риска неблагоприятного исхода оказалась отрицательной – при увеличении ФВ на 1% риски уменьшались в 1,029 раза; $HR = 0,972$ ($p = 0,004$).

На четвертом этапе исследования нами был разработан алгоритм прогнозирования рестеноза коронарных артерий у пациентов с предшествующей реваскуляризацией, перенесших коронавирусную инфекцию. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития рестеноза в зависимости от СРБ, тропонин I, ЛПНП, КВИ методом бинарной логистической регрессии. Полученная 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 в программе Excel. Основными индикаторами для расчета риска послужили наличие коронавирусной инфекции в анамнезе, уровень тропонина, СРБ и ЛПНП.

В дальнейшем на основании определения предикторов, имеющих статистически значимую связь с развитием рестеноза коронарной артерии, был разработан алгоритм по ведению больных с рестенозом у пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией.

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии статистически значимой связи рестеноза и тромбоза стентов у пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией. Учитывая, что данная инфекция до настоящего времени продолжает приводить к заражению жителей всех стран мира, нужно обратить особое внимание лицам, страдающим ИБС, перенесших реваскуляризацию. Поскольку эта категория пациентов имеет повышенные риски осложнений, им в случае заражения КВИ должен быть обеспечен доступ к максимально быстрому обследованию сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, ЭхоКГ, лабораторные исследования), проведению коронароангиографии и подтверждению факта наличия коронавирусной инфекции (ПЦР-тест, исследование антител к Ig G и M). Необходимо мониторировать приверженность таких пациентов к антиагрегантной терапии и проводить их информирование о рисках, связанных с 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 $0,588\pm 0,019$ [95% ДИ 0,551; 0,625] ($p<0,001$). Для СРБ AUC составила $0,556\pm 0,018$ [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 $9,53 \pm 0,106$ (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.

4. 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 (HR) для фактора наличия КВИ в анамнезе оказалось максимальным – 2,017 ($p<0,001$), при увеличении возраста риски увеличивались в 1,028 раза ($p=0,006$).

5. 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, тропонин, 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 тропонина, ЛПНП и СРБ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Несмотря на признание пандемии коронавирусной инфекции, завершенной 5 мая 2023 года, угроза для жизни и здоровья населения всего мира сохраняется по настоящее время, что обуславливает высокую актуальность исследований влияния COVID-19 на течение и исходы различных заболеваний. К таким социально значимым заболеваниям, в первую очередь, относится ишемическая болезнь сердца как основная причина заболеваемости и смертности во всех странах. В литературных источниках на сегодняшний день представлено очень мало результатов клинических исследований, посвященных изучению влияния коронавирусной инфекции на процесс развития рестеноза коронарных сосудов у лиц с предшествующей реваскуляризацией миокарда. Во многом это обусловлено тем, что в период пандемии все имеющиеся ресурсы были направлены на борьбу с инфекцией, за спасение жизней пациентов, поэтому исследования имели большой степени ограничения. Результаты нашего исследования показали, что связь коронавирусной инфекции с процессами, ведущими к рестенозу коронарных артерий, сохраняется на большом протяжении времени после перенесенной инфекции. Этот факт свидетельствует о необходимости проведения более масштабных клинических исследований в области кардиоваскулярных последствий коронавирусной инфекции.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

- АДФ – аденозиндифосфат
АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСК – ацетилсалициловая кислота
АСТ – аспаратаминотрансфераза
АТ – ангиотензин
АПФ 2 – ангиотензинпревращающего фермента 2
АКШ – аортокоронарное шунтирование
АТц – агрегация тромбоцитов
БА – баллонная ангиопластика
БП – без лекарственного покрытия
БСК – болезней системы кровообращения
ВОЗ - Всемирной организации здравоохранения
ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
КАГ – коронарная ангиография
КШ – коронарное шунтирование
ЛП – лекарственное покрытие
ЛЖ – левый желудочек
ЛКА – левая коронарная артерия
ОВ ЛКА – огибающая ветвь левой коронарной артерии
ОКСбпСТ – острый коронарный синдром с подъемом ST
ОКСспСТ – острый коронарный синдром с подъемом ST
ОР – отношение рисков
ОШ – отношение шансов
ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь
ПКА – правая коронарная артерия
ОВ – огибающая ветвь
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
COVID-19 - CoronaVirus Disease 2019 — коронавiрусная инфeкция 2019 года
STEMI – Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
SARS-CoV-2 - Severe acute respiratory syndrome coronavirus (Тяжёлый острый респираторный синдром)
ХБП – хроническая болезнь почек
DES – стент с лекарственным покрытием
АГ – артериальная гипертензия
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЗПА – заболевание периферических артерий
ЭКС – электрокардиостимулятор
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиограмма
TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) – тромболитический индекс при инфаркте миокарда
ОНЛ – отношения нейтрофилов к лимфоцитам
ОТЛ – отношения тромбоцитов к лимфоцитам
КФК – креатинфосфокиназа
СРБ – С-реактивный белок
IgG – иммуноглобулин G
IgM – иммуноглобулин M
ПЦР – полимеразная цепная реакция
КВИ – коронавирусная инфекция
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
УЗИ – ультразвуковое исследование
ММП – матриксная металлопротеиназа
ESC – European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов)
АПФ2 – Ангиотензинпревращающий фермент 2
ИЛ – интерлейкин
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ОАК – общий анализ крови
МНО – Международное Нормализованное Отношение
ЛДГ – Лактатдегидрогеназа
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЧДД – частота дыхательных движений
ЖЭС – желудочковая экстрасистолия
НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алимов, Д.А. Рестеноз стента с точки зрения эндотелиальной дисфункции/ Д.А. Алимов, Б.З. Жалалов, У.Ш. Ганиев// Вестник экстренной медицины. – 2017. – №3. – С. 109-112.
2. Бакулева, Т.А. Клинико-функциональные особенности пациентов с прогрессированием коронарного атеросклероза и клиникой возвратной ишемии миокарда, перенесших ранее чрескожное коронарное вмешательство по поводу острого коронарного синдрома/ Т.А. Бакулева, А.А. Липченко, А.В. Бакулев// Международный Журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2011. – №24. – С. 16–17.
3. Батенова Г.Б. Оценка прогностической способности отношения тромбоцитов к лимфоцитам у пациентов с реваскуляризацией миокарда после коронавирусной инфекции / Батенова Г.Б., Дедов Е.И., Орехов А.Ю. Ыгиева Д.Г., Пивин М.Р., Пивина Л.М. // Клиническая медицина – 2025. – Том 103, № 5. – С. 361-368.
4. 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, [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2025.- № 1.- С 42-56.
5. Бубнова, М.Г. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации/ М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов// Пульмонология. – 2020. – Том 30(5). – С. 688-699.
6. Козлов, С.Г. Избыточное образование конечных продуктов гликирования как возможная причина повышенного риска возникновения рестеноза после стентирования коронарных артерий у больных сахарным диабетом/ С.Г. Козлов, З.А. Габбасов, С.В. Бязрова// Атеросклероз и дислипидемии. – 2015. – №3. – С. 5-13.
7. Самко, А.Н. Рестеноз: причины и механизмы развития при различных видах эндоваскулярного лечения/ А.Н. Самко, Е.В. Меркулов, В.М. Власов, [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. – №1. – С. 5-8.
8. Самородов, А.В. Профилактика COVID-19-ассоциированного нарушения гемостаза у пациента со стентированными коронарными артериями: Клинический случай/ А.В. Самородов, К.Н. Золотухин// Креативная хирургия и онкология. – 2020. – Том 10(2). – С. 137-142.
9. Adamstein, N.H. The neutrophil–lymphocyte ratio and incident atherosclerotic events: Analyses from five contemporary randomized trials/ N.H. Adamstein, J.G. MacFadyen, L.M. Rose, [et al.]// Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42. – P. 896–903.
10. Aladağ, N. The role of concomitant cardiovascular diseases and cardiac biomarkers for predicting mortality in critical COVID-19 patients/ N. Aladağ, R.D. Atabey// Acta Cardiol. – Vol. 76. – N2. – P. 132-139.
11. Alekyan, B.G. Impact of the COVID-19 Pandemic on Myocardial Revascularization in Patients with Acute Coronary Syndrome in the Russian Federation/ B.G. Alekyan, S.A. Boytsov, V.I. Ganyukov, [et al.]// Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2022. – Vol. 18(4). – P. 411-419.

12. Alfonso, F. Current treatment of in-stent restenosis/ F. Alfonso, R. Byrne, F. Rivero, [et al]// *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 63(24). – P. 2659-2673.
13. Al-Saadi, E.A. Hematological changes associated with COVID-19 infection/ E.A. Al-Saadi, M.A. Abdulnabi// *J Clin Lab Anal.* – 2022. – Vol. 36(1). – P. e24064.
14. Anesthesia Patient Safety Foundation. American Society of Anesthesiologists and Anesthesia Patient Safety Foundation Joint Statement on Elective Surgery and Anesthesia for Patients after COVID-19 Infection. – URL: <https://www.apsf.org/newsupdates/asa-and-apsf-joint-statement-on-elective-surgery-and-anesthesia-for-patients-after-covid-19-infection/> (30 March 2022).
15. Antuña, P. Late Coronary Stent Thrombosis in a Patient With Coronavirus Disease 2019/ P. Antuña, F. Rivero, D. Del Val, [et al]// *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5(10). – P. 1195-1198.
16. Atri, D. COVID-19 for the cardiologist: a current review of the virology, clinical epidemiology, cardiac and other clinical manifestations and potential therapeutic strategies/ D. Atri, H.K. Siddiqi, J. Lang// *J Am Coll Cardiol Basic Transl Sci.* – 2020. – Vol. 5. – P. 518-536.
17. Ayan, M. Subacute stent thrombosis in a patient with COVID-19 pneumonia/ M. Ayan, S. Kovelamudi, M. Al-Hawwas// *Proc (Bayl Univ Med Cent).* – 2020. – Vol. 34(1). – P. 175-177.
18. Babapoor-Farrokhran, S. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms/ S. Babapoor-Farrokhran, D. Gill, J. Walker, [et al]// *Life Sci.* – 2020. – Vol. 253. – P. 117723.
19. Batenova G. Coronary Heart Disease and Coronavirus Disease 2019: Pathogenesis, Epidemiology, Association with Myocardial Revascularization / G. Batenova, E. Dedov, M. Pivin, [et al.] // *Open Access Maced J Med Sci [Internet].* – 2022. – Vol. 10(F). – P. 319-325. – Available from: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.319>
20. Batenova G.B. Association between COVID-19, stent thrombosis, and restenosis / G.B. Batenova, E.I. Dedov, I.G. Nikitin, [et al] // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare].* – 2022. – Vol. 24, № 5. – P. 12-19. – DOI: 10.34689/SH.2022.24.5.002
21. Batenova G.B. Epidemiological aspects of in-stent thrombosis and restenosis of coronary arteries in patients with previous revascularization after coronavirus infection / G.B. Batenova, L.M. Pivina, E.I. Dedov, [et al.] // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare].* – 2024. – Vol. 26, № 2. – P. 97-103. – DOI: 10.34689/SH.2024.26.2.013
22. Batenova G.B. In-stent thrombosis and restenosis of the coronary arteries in patients with coronary heart disease after coronavirus infection / G.B. Batenova, L.M. Pivina, E.T. Sabitov, [et al.] // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare].* – 2024. – Vol. 26, № 1. – P. 118-124. – DOI: 10.34689/SH.2024.26.1.015
23. Batenova, G. Restenosis of Coronary Arteries in Patients with Coronavirus Infection: Case Series/ G. Batenova, L. Pivina, E. Dedov, [et al.]// *Case Rep Med.* – 2023. – Vol. 2023. – P. 3000420.
24. Beun, R. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2/ R. Beun, N. Kusadasi, M. Sikma, [et al]// *Int J Lab Hematol.* – 2020. – Vol. 42. – P. 19-20.
25. Bhat, T. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review/ T. Bhat, S. Teli, J. Rijal, [et al.]// *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2013. – Vol. 11(1). – P. 55–59.

26. Bubnova, M.G. Myocardial revascularization for stable coronary heart disease: indications, rehabilitation, and drug therapy according to the current recommendations/ M.G. Bubnova, D.M. Aronov// *Cardiosomatika*. – 2011. – №2. – P. 35–42.
27. Buccheri, D. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment/ D. Buccheri, D. Piraino, G. Andolina, [et al]// *Journal of Thoracic Disease*. – 2016. – Vol. 8. – N10. – P. 1150-1162.
28. Byrne, R.A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture/ R.A. Byrne, M. Joner, A. Kastrati// *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36. – N47. – P. 3320-3331.
29. Canfield, J. 40 Years of Percutaneous Coronary Intervention: History and Future Directions/ J. Canfield, H. Totary-Jain// *Journal of Personalized Medicine*. – 2018. – Vol. 8. – N4.
30. Cereda, A. The hidden interplay between sex and COVID-19 mortality: the role of cardiovascular calcification/ A. Cereda, M. Toselli, A. Palmisano, [et al.]// *Geroscience*. – 2021. – Vol. 43(5). – P. 2215-2229.
31. Chen, D. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)/ D. Chen, X. Li, Q. Song, [et al]// *medRxiv*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 20028530.
32. Choudhary, R. COVID-19 pandemic and stent thrombosis in a post percutaneous coronary intervention patient—a case report highlighting the selection of P2Y12 inhibitor/ R. Choudhary, A. Kaushik, J.B. Sharma// *Cardiovasc Diagn Ther*. – 2020. – URL: <https://doi.org/10.21037/cdt20-485>.
33. Choudry, F.A. High thrombus burden in patients with COVID-19 presenting with ST-elevation myocardial infarction/ F.A. Choudry, S.M. Hamshere, K.S. Rathod, [et al.]// *J Am Coll Cardiol*. – 2020. – Vol. 6. – P. 1168-1176.
34. Claessen, B.E. Stent Thrombosis: a clinical perspective/ B.E. Claessen, J.P.S. Henriques, F.A. Jaffer, [et al]// *JACC Cardiovasc Interv*. – Vol. 7. – N10. – P. 1081–1092.
35. COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative. SARS-CoV-2 infection and venous thromboembolism after surgery: an international prospective cohort study// *Anaesthesia*. – 2022. – Vol. 77. – P. 28-39.
36. COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study// *Anaesthesia*. – 2021. – Vol. 76. – P. 748-758.
37. Cutlip, D.E. Clinical end points in coronary stent trials/ D.E. Cutlip, S. Windecker, R. Mehran, [et al.]// *Circulation*. – 2007. – Vol. 115(17). – P. 2344-2351.
38. Cutlip, D.E. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials/ D.E. Cutlip, D.S. Baim, K.K. Ho, [et al.]// *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 1967-1971.
39. Daemen, J. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study/ J. Daemen, P. Wenaweser, K. Tsuchida, [et al.]// *Lancet*. – 2007. – Vol. 369. – P. 667-678.

40. Dalan R. Vitamin D and endothelium: Basic, translational and clinical research updates / R. Dalan, H. Liew, W.K.A. Tan, [et al.] // *IJC Metab Endocr.* – 2014. – Vol. 4. – P. 4–17. – DOI: 10.1016/j.ijcme.2014.02.002
41. Dallan, L.A. Impact of COVID-19 on coronary artery surgery: Hard lessons learned/ L.A. Dallan, L.A. Lisboa, L.R. Dallan, [et al.]// *J Card Surg.* – 2021. – Vol. 36(9). – P. 3294-3295.
42. Dehghani, P. North American COVID-19 ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction (NACMI) registry: Rationale, design, and implications/ P. Dehghani, L.J. Davidson, C.L. Grines, [et al.]// *Am Heart J.* – 2020. – Vol. 227. – P. 11-18.
43. Deng, J.Z. The risk of postoperative complications after major elective surgery in active or resolved COVID-19 in the United States/ J.Z. Deng, J.S. Chan, A.L. Potter, [et al.]// *Ann Surg.* – 2022. – Vol. 275. – P. 242-246.
44. Diaz-Arocutipa, C. ST-segment elevation in patients with COVID-19: a systematic review/ C. Diaz-Arocutipa, J. Torres-Valencia, J. Saucedo-Chinchay, [et al.]// *J Thromb Thrombolysis.* – 2021. – Vol. 52(3). – P. 738-745.
45. Downie, I. Pseudo heparin resistance caused by elevated factor VIII in a critically ill patient/ I. Downie, Z. Liederman, K. Thiyagarajah, [et al.]// *Can J Anaesth.* – 2019. – Vol. 66. – P. 995-996.
46. Elkholy, K.O. Subacute Stent Thrombosis in a Patient With COVID-19 Despite Adherence to Antiplatelets/ K.O. Elkholy, A. Khizar, A. Khan, [et al.]// *Cureus.* – 2021. – Vol. 13(2). – P. e13194.
47. Farsky, P.S. Persistent Inflammatory Activity in Blood Cells and Artery Tissue from Patients with Previous Bare Metal Stent/ P.S. Farsky, M.H. Hirata, R.T. Arnoni, [et al.]// *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* – 2018. – Vol. 111. – N2. – P. 134-141.
48. Fedrizal, F.F. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and smoking are associated with chronic total occlusion in patients with ST elevation myocardial infarction/ F.F. Fedrizal, I.P. Wijaya, M. Abdullah, [et al.]// *BMC Cardiovasc Disord.* – 2024. – Vol. 24(1). – P. 12.
49. Fest, J. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with mortality in the general population: The Rotterdam Study/ J. Fest, T.R. Ruiter, B.G. Koerkamp, [et al.]// *Eur J Epidemiol.* – 2019. – Vol. 34. – P. 463–470.
50. Food and Drug Administration. Circulatory System Devices Panel Meeting. – 2006.
51. Galeazzi, G.L. Severe COVID-19 pneumonia and very late stent thrombosis: a trigger or innocent bystander?/ G.L. Galeazzi, M. Loffi, G. Di Tano, [et al.]// *Korean Circ J.* – 2020. – Vol. 50. – P. 632-633.
52. Galvão Braga, C. Impact of the COVID-19 pandemic on percutaneous coronary interventions in Portugal/ C. Galvão Braga, P. Araújo Gonçalves, P. Cardoso, [et al.]// *Rev Port Cardiol.* – 2023. – Vol. 42(1). – P. 1-6.
53. Garcia, S. Impact of COVID-19 pandemic on STEMI care: An expanded analysis from the United States/ S. Garcia, L. Stanberry, C. Schmidt, [et al.]// *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2021. – Vol. 98(2). – P. 217-222.

54. Gharibzadeh, A. Clinical and cardiovascular characteristics of patients suffering ST-segment elevation myocardial infarction after COVID-19: A systematic review and meta-analysis/ A. Gharibzadeh, F. Shahsanaei, N.R. Petrudi// *Curr Probl Cardiol.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 101045.
55. Giannini, F. Coronary and total thoracic calcium scores predict mortality and provides pathophysiologic insights in COVID-19 patients/ F. Giannini, M. Toselli, A. Palmisano, A. Cereda, D. Vignale, [et al.]// *J Cardiovasc Comput Tomogr.* – Vol. 15. – N5. – P. 421-430.
56. Giustino, G. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19/ G. Giustino, L.B. Croft, G.G. Stefanini, [et al.]// *J Am Coll Cardiol.* – Vol. 76. – N18. – P. 2043-2055.
57. Gori, T. Predictors of stent thrombosis and their implications for clinical practice/ T. Gori, A. Polimeni, C. Indolfi, [et al.]// *Nat Rev Cardiol.* – 2019. – Vol. 16. – N4. – P. 243-256.
58. Gorriz, J. Vascular calcification in patients with nondialysis CKD over 3 years/ J. Gorriz, P. Molina, M. Cerveron, [et al.]// *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2015. – Vol. 10. – P. 654-666.
59. Guo, T. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)/ T. Guo, [et al.]// *JAMA Cardiol.* – 2020.
60. Guyatt, G.H. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines/ G.H. Guyatt, E.A. Akl, M. Crowther, [et al.]// *Chest.* – 2012. – Vol. 141(2 Suppl). – P. 7S-47S.
61. Guzik, T. COVID-19 and the cardiovascular system: Implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options/ T. Guzik, S.A. Mohiddin, A. Dimarco, [et al.]// *Cardiovasc Res.* – 2020. – Vol. 116(10). – P. 1666-1687.
62. Hamadeh, A. Characteristics and outcomes in patients presenting with COVID-19 and ST-segment elevation myocardial infarction/ A. Hamadeh, A. Aldujeli, K. Briedis, [et al.]// *Am J Cardiol.* – 2020. – Vol. 131. – P. 1-6.
63. Hanff, T.C. Thrombosis in COVID-19/ T.C. Hanff, A.M. Mohareb, J. Giri, [et al.]// *Am J Hematol.* – 2020. – Vol. 95. – P. 1578-1589.
64. Hannan, E.L. Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction Before and During COVID in New York/ E.L. Hannan, Y. Wu, K. Cozzens, [et al.]// *Am J Cardiol.* – 2021. – Vol. 142. – P. 25-34.
65. Hauguel-Moreau, M. Case report of a very late dual coronary stent thrombosis in a patient with coronavirus disease 2019/ M. Hauguel-Moreau, S. Lannou, L. Bergez[et al.]// *Eur Heart J Case Rep.* – 2021. – Vol. 5(6). – P. ytab114.
66. Hauguel-Moreau, M. Impact of two COVID-19 national lockdowns on acute coronary syndrome admissions/ M. Hauguel-Moreau, G. Prati, R. Pilliere, [et al.]// *Coronary Artery Disease.* – 2022. – Vol. 33(4). – P. 333-334.
67. Haybar, H. Evaluation of complete blood count parameters in cardiovascular diseases: an early indicator of prognosis?/ H. Haybar, S.M.S. Pezeshki, N. Saki// *Exp Mol Pathol.* – 2019. – Vol. 110. – P. 104267.

68. Hinterseer, M. Acute myocardial infarction due to coronary stent thrombosis in a symptomatic COVID-19 patient/ M. Hinterseer, M. Zens, R.J. Wimmer, [et al.]// *Clin Res Cardiol.* – 2020. – P. 1-5.
69. Hou L. Machine Learning-Based Prediction of In-Stent Restenosis Risk Using Systemic Inflammation Aggregation Index Following Coronary Stent Placement / L. Hou, J. Zhao, T. He, [et al.] // *Risk Manag Healthc Policy.* – 2024. – Vol. 17. – P. 1779-1786.
70. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China/ C. Huang, Y. Wang, X. Li, [et al.]// *Lancet.* – 2020. – Vol. 395(10223). – P. 497-506.
71. Huang, Z. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis/ Z. Huang, Z. Fu, W. Huang, K. Huang// *Am J Emerg Med.* – 2020. – Vol. 38(3). – P. 641-647.
72. Indolfi, C. Drug-eluting stents versus bare metal stents in percutaneous coronary interventions (a meta-analysis)/ C. Indolfi, M. Pavia, I.F. Angelillo// *Am J Cardiol.* – Vol. 95. – N10. – P. 1146–1152.
73. Ismail, A.A. SARS-CoV-2 (Covid-19): A short update on molecular biochemistry, pathology, diagnosis and therapeutic strategies/ A.A. Ismail// *Ann Clin Biochem.* – 2022. – Vol. 59(1). – P. 59-64.
74. Jaffe, A.S. Myocardial injury in severe COVID-19 infection/ A.S. Jaffe, J.G. Cleland, H.A. Katus// *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41(22). – P. 2080-2082.
75. Jiang, J. The neutrophil-lymphocyte count ratio as a diagnostic marker for bacteraemia: A systematic review and meta-analysis/ J. Jiang, R. Liu, X. Yu, [et al.]// *Am J Emerg Med.* – 2019. – Vol. 37. – P. 1482–1489.
76. Joshi, D. Coronary Artery Bypass Grafting Following COVID-19 Infection: Difficulties and Challenges/ D. Joshi, A. Sharma, S. Shrestha, [et al.]// *J Nepal Health Res Counc.* – 2022. – Vol. 20(2). – P. 555-557.
77. Kanda D. Association between Estimated Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Occurrence of New Lesions after Percutaneous Coronary Intervention in Japanese Patients with Stable Angina and Receiving Statin Therapy / D. Kanda, A. Tokushige, M. Ohishi // *Rev Cardiovasc Med.* – 2024. – Vol. 25, № 6. – P. 218.
78. Karic, A. Left Ventricular Free Wall Rupture After Acute Myocardial Reinfarction Due to In-Stent Thrombosis in COVID-19 Patient/ A. Karic, I. Haxhibeqiri-Karabdic, E. Kabil, [et al.]// *Acta Inform Med.* – 2022. – Vol. 30(1). – P. 76-80.
79. Kite, T.A. International prospective registry of acute coronary syndromes in patients with COVID-19/ T.A. Kite, P.F. Ludman, C.P. Gale, [et al.]// *J Am Coll Cardiol.* – 2021. – Vol. 77(20). – P. 2466-2476.
80. Kivimäki, M. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease/ M. Kivimäki, A. Steptoe// *Nat Rev Cardiol.* – 2018. – Vol. 15. – P. 215–229.

81. Küçükseymen, S. Is neutrophil to lymphocyte ratio really a useful marker for all grades of degenerative aortic stenosis?/ S. Küçükseymen, G. Çağırıcı, R. Güven, Ş. Arslan// Turk Kardiyol Dern Ars. – 2017. – Vol. 45(6). – P. 506-513.
82. Kunal, S. Very late stent thrombosis associated with COVID-19 infection: a case report and review of the literature/ S. Kunal, V. Pathak, K. Pathak, [et al.]// Monaldi Arch Chest Dis. – 2021. – Vol. 92(2).
83. Kuntz, R. Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms/ R. Kuntz, D. Baim// Circulation. – 1993. – Vol. 88(3). – P. 1310-1323.
84. Lacour, T. Insights for increased risk of failed fibrinolytic therapy and stent thrombosis associated with COVID-19 in ST-segment elevation myocardial infarction patients/ T. Lacour, C. Semaan, T. Genet, F. Ivanec// Catheter Cardiovasc Interv. – 2021. – Vol. 97(2). – P. E241-E243.
85. Lee, M.J. Relation between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Index of Microcirculatory Resistance in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention/ M.J. Lee, S.D. Park, S.W. Kwon, [et al.]// Am J Cardiol. – 2016. – Vol. 118. – P. 1323–1328.
86. Lee, O. The incidence of noncardiac surgery in patients treated with drug-eluting stents according to age/ O.H. Lee, S.J. Hong, C.M. Ahn, [et al.]// J Invasive Cardiol. – 2019. – Vol. 31. – P. E9-E14.
87. Lee, P. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Development of Immune-Related Adverse Events and Outcomes from Immune Checkpoint Blockade: A Case-Control Study/ P. Lee, K. Oen, G. Lim, [et al.]// Cancers. – 2021. – Vol. 13. – P. 1308.
88. Li, F. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor/ F. Li, W. Li, M. Farzan, S.C. Harrison// Science. – 2005. – Vol. 309. – P. 1864-1868.
89. Li W. Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis / W. Li, M. Hou, Z. Ding, [et al.] // Front Neurol. – 2021. – Vol. 12. – P. 686–983.
90. Li, Y. The regulatory roles of neutrophils in adaptive immunity/ Y. Li, W. Wang, F. Yang, [et al.]// Cell Commun Signal. – 2019. – Vol. 17. – P. 147.
91. Liebenberg, J. Subacute dual stent thromboses in a COVID-19-positive patient/ J. Liebenberg, T.J. John, H. Khalfey, [et al.]// Cardiovasc J Afr. – 2022. – Vol. 33(6). – P. 329-332.
92. Lip, G.Y. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting: A Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)/ G.Y. Lip, K. Huber, F. Andreotti, [et al.]// Thromb Haemost. – 2010. – Vol. 103. – P. 13–28.
93. Long, B. Cardiovascular complications in COVID-19/ B. Long, W.J. Brady, A. Koyfman, M. Gottlieb// Am J Emerg Med. – 2020. – Vol. 38(7). – P. 1504-1507.

94. Lowsby, R. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department/ R. Lowsby, C. Gomes, I. Jarman, [et al.]// *Emerg Med J.* – 2015. – Vol. 32. – P. 531–534.
95. Lu, R. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding/ R. Lu, X. Zhao, J. Li, [et al.]// *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 565–574.
96. Lu, Y. Lipid Rafts Are Involved in SARS-CoV Entry into Vero E6 Cells/ Y. Lu, D.X. Liu, J.P. Tam// *Biochem Biophys Res Commun.* – 2008. – Vol. 369. – P. 344–349.
97. Lubrano, V. Neutrophil to lymphocyte ratio and C-reactive protein are independent predictors of severe coronary artery disease: comparison with hydroperoxides and consolidated inflammatory markers/ V. Lubrano, L. Zym, S. Balzan// *Theor Biol Forum.* – 2018. – Vol. 111(1-2). – P. 49-56.
98. Madjid, M. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: A review/ M. Madjid, P. Safavi-Naeini, S.D. Solomon, O. Vardeny// *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5. – P. 831-840.
99. Matsushita, K. Clinical features of patients with acute coronary syndrome during the COVID-19 pandemic/ K. Matsushita, S. Hess, B. Marchandot, [et al.]// *J Thromb Thrombolysis.* – 2021. – Vol. 52(1). – P. 95-104.
100. MedMarket Diligence. Global dynamics of surgical and interventional cardiovascular procedures, 2015–2022 [report #C500]. – MedMarket Diligence. – 2016.
101. Mehran, R. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome/ R. Mehran, G. Dangas, A. Abizaid, [et al.]// *Circulation.* – 1999. – Vol. 100(18). – P. 1872–1884.
102. Montaseri, M. Stent thrombosis during COVID-19 pandemic: A case series/ M. Montaseri, R. Golchin Vafa, A. Attar, [et al.]// *Clin Case Rep.* – 2022. – Vol. 10(5). – P. e05872.
103. Mortaz, E. Update on Neutrophil Function in Severe Inflammation/ E. Mortaz, S.D. Alipoor, I.M. Adcock, [et al.]// *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2171.
104. Moses, J.W. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery/ J.W. Moses, M.B. Leon, J.J. Popma, [et al.]// *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 1315–1323.
105. Nakamura, N. Formation of calcified nodule as a cause of early in-stent restenosis in patients undergoing dialysis/ N. Nakamura, S. Torii, H. Tsuchiya, [et al.]// *J Am Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9. – P. e016595.
106. Nakazawa, G. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents/ G. Nakazawa, F. Otsuka, M. Nakano, [et al.]// *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 57. – P. 1314–1322.
107. Nasrallah, M. Fibroblast growth factor-23 is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients/ M. Nasrallah, A. El-Shehaby, M. Salem, [et al.]// *Nephrol Dial Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 2679-2685.

108. National Audit of Percutaneous Coronary Intervention (NAPCI) | 2023 Summary Report (2021/22 data). – 34 p.
109. Niu, D. Serum biomarkers to differentiate Gram-negative, Gram-positive and fungal infection in febrile patients/ D. Niu, Q. Huang, F. Yang, [et al.]// *J Med Microbiol.* – 2021. – Vol. 70. – P. 001360.
110. Nordmann, A.J. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis/ A.J. Nordmann, M. Briel, H.C. Bucher// *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2784–2814.
111. Nozari, Y. In-hospital and 1-Year Outcomes of Repeated Percutaneous Coronary Intervention for In-stent Restenosis With Acute Coronary Syndrome Presentation/ Y. Nozari, S. Mojtaba Ghorashi, M. Alidoust, [et al.]// *Crit Pathw Cardiol.* – 2022. – Vol. 21(2). – P. 87-92.
112. Omeh DJ, Shlofmitz E. Restenosis of Stented Coronary Arteries. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 31424723.
113. Onder, G. Case-fatality rate and characteristics of patients dying about COVID-19 in Italy/ G. Onder, G. Rezza, S. Brusaferro// *JAMA.* – 2020. – Vol. 323(18). – P. 1775-1776.
114. Ong, A.T. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation/ A.T. Ong, A. Hoye, J. Aoki, [et al.]// *J Am Coll Cardiol.* – 2005. – Vol. 45(6). – P. 947-953.
115. Park J.M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in trauma patients / J.M. Park // *J Trauma Acute Care Surg.* – 2017. – Vol. 82. – P. 225–226.
116. Pellegrini, D. Effect of Respiratory Impairment on the Outcomes of Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)/ D. Pellegrini, L. Fiocca, I. Pescetelli, [et al.]// *Circ J.* – Vol. 85. – N10. – P. 1701-1707.
117. Pfisterer, M. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents/ M. Pfisterer, H.P. Brunner-La Rocca, P.T. Buser, [et al.]// *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 2584–2591.
118. Phelps, M. Cardiovascular comorbidities as predictors for severe COVID-19 infection or death/ M. Phelps, D.M. Christensen, T. Gerds, [et al.]// *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* – 2021. – Vol. 7(2). – P. 172-180.
119. 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, [et al.] // *Diagnostics.* – 2024. – Vol. 14, № 20. – P. 2262.
120. 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, [et al.] // *Open Access Emergency Medicine.* –2025.-№ 17- P. 15-30.
121. Pleva, L. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review/ L. Pleva, P. Kukla, O. Hlinomaz// *J Geriatr Cardiol.* – Vol. 15. – N2. – P. 173–184.

122. Ponti, G. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression/ G. Ponti, M. Maccaferri, C. Ruini, A. Tomasi, T. Ozben// *Crit Rev Clin Lab Sci.* – 2020. – Vol. 57(6). – P. 389-399.
123. Prieto-Lobato, A. A case series of stent thrombosis during the COVID-19 pandemic/ A. Prieto-Lobato, R. Ramos-Martínez, N. Vallejo-Calcerrada, [et al.]// *JACC Case Rep.* – 2020. – Vol. 2. – P. 1291–1296.
124. Primessnig, U. Increased mortality and worse cardiac outcome of acute myocardial infarction during the early COVID-19 pandemic/ U. Primessnig, B.M. Pieske, M. Sherif// *ESC Heart Fail.* – 2021. – Vol. 8(1). – P. 333-343.
125. Puntmann, V.O. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19)/ V.O. Puntmann, M.L. Carerj, I. Wieters, [et al.]// *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5. – P. 1265–1273.
126. Ranucci, M. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome/ M. Ranucci, A. Ballotta, U. Di Dedda// *J Thromb Haemost.* – 2020. – Vol. 18(7). – P. 1747-1751.
127. Reejhsinghani, R. Prevention of stent thrombosis: challenges and solutions/ R. Reejhsinghani, A.S. Lotfi// *Vasc Health Risk Manag.* – 2015. – N11. – P. 93–106.
128. Richardson, S. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area/ S. Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan, [et al.]// *JAMA.* – 2020. – Vol. 323(20). – P. 2052-2059.
129. Rodriguez-Leor, O. In-hospital outcomes of COVID-19 ST-elevation myocardial infarction patients/ O. Rodriguez-Leor, A.B. Cid Alvarez, A.P. de Prado, [et al.]// *EuroIntervention.* – 2021. – Vol. 16(17). – P. 1426-1433.
130. Rohatgi, N. Perioperative cardiovascular considerations prior to elective noncardiac surgery in patients with a history of COVID-19/ N. Rohatgi, N.R. Smilowitz, R. Reejhsinghani// *JAMA Surg.* – 2022. – Vol. 157. – P. 187–188.
131. Ruan, Q. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China/ Q. Ruan, K. Yang, W. Wang, [et al.]// *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46(5). – P. 846-848.
132. Sardu, C. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence/ C. Sardu, J. Gambardella, M.B. Morelli, [et al.]// *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9(5). – P. 1417.
133. Semenova, Y. Anticipating the need for healthcare resources following the escalation of the COVID-19 outbreak in the Republic of Kazakhstan/ Y. Semenova, L. Pivina, Z. Khismetova, [et al.]// *J Prev Med Public Health.* – 2020. – Vol. 53(6). – P. 387-396.
134. Serruys, P.W. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease/ P.W. Serruys, F. Unger, J.E. Sousa, [et al.]// *N Engl J Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1117–1124.

135. Sheikh, A.B. Inferior wall myocardial infarction in severe COVID-19 infection: A case report/ A.B. Sheikh, R. Shekhar, N. Javed, S. Upadhyay// *Am J Case Rep.* – 2020. – Vol. 21. – P. 926101.
136. Shi, S. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China/ S. Shi, M. Qin, B. Shen, [et al.]// *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5(7). – P. 802-810.
137. Shinkai, W. Very late stent thrombosis lacking findings of the typical causes on optical coherence tomography in a patient with SARS-CoV-2/ W. Shinkai, T. Hashikata, R. Kameda, [et al.]// *J Cardiol Cases.* – 2022. – Vol. 26(3). – P. 197-199.
138. Shlofmitz, E. In-Stent Restenosis Classification: A Mechanism-Based Approach to the Treatment of Restenosis/ E. Shlofmitz, B.C. Case, Y. Chen, [et al.]// *Cardiovasc Revasc Med.* – 2021. – Vol. 33. – P. 62-67.
139. Sidhu, N.S. Double Whammy: Subacute Stent Thrombosis While Being Adherent to Dual Antiplatelet Therapy Including Ticagrelor, Followed by Multiple Coronary Artery Aneurysms in a COVID-19 Patient/ N.S. Sidhu, S. Kaur// *Cureus.* – 2022. – Vol. 14(2). – P. e21908.
140. Silverio, A. Clinical conditions and echocardiographic parameters associated with mortality in COVID-19/ A. Silverio, M. Di Maio, F. Scudiero, [et al.]// *Eur J Clin Invest.* – 2021. – Vol. 51(12). – P. e13638.
141. Skorupski, W.J. Coronary Stent Thrombosis in COVID-19 Patients: A Systematic Review of Cases Reported Worldwide/ W.J. Skorupski, M. Grygier, M. Lesiak, M. Kałużna-Oleksy// *Viruses.* – Vol. 14. – N2. – P. 260.
142. Song, M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population/ M. Song, B.I. Graubard, C.S. Rabkin, E.A. Engels// *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11. – P. 464.
143. Sonsoz, M.R. Persistent stent thrombosis in a patient with non-ST-segment elevation myocardial infarction and mild COVID-19/ M.R. Sonsoz, Y.S. Ozates, H. Pusuroglu, F. Uzun// *Coron Artery Dis.* – 2022. – Vol. 33(6). – P. 511-512.
144. Sorice, M. Targeting Lipid Rafts as a Strategy Against Coronavirus/ M. Sorice, R. Misasi, G. Riitano, [et al.]// *Front Cell Dev Biol.* – 2021. – Vol. 8. – P. 618296.
145. Stone, G.W. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease/ G.W. Stone, S.G. Ellis, D.A. Cox, [et al.]// *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 221–231.
146. Sun, J. Correlation of preoperative circulating inflammatory cytokines with restenosis and rapid angiographic stenotic progression risk in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents/ J. Sun, H. Yu, H. Liu, [et al.]// *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* – 2020. – Vol. 34. – N3.
147. Suryana, K.K. Severity of anxiety disorder and other factors associated with disease severity among COVID-19 patients in a hospital, Bali, Indonesia/ K.K. Suryana, R.I.G. Widiana, H. Suharsono, [et al.]// *Med J Malaysia.* – 2021. – Vol. 76(4). – P. 461-465.
148. Sviridov, D. Targeting Lipid Rafts-A Potential Therapy for COVID-19/ D. Sviridov, Y.I. Miller, R.A. Ballout, [et al.]// *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 574508.

149. Tahir, H. Modelling the effect of a functional endothelium on the development of in-stent restenosis/ H. Tahir, C. Bona-Casas, A.G. Hoekstra// *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – N6. – P. e66138.
150. Tai, S. Association between cardiovascular burden and requirement of intensive care among patients with mild COVID-19/ S. Tai, J. Tang, B. Yu, [et al.]// *Cardiovasc Ther*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 9059562.
151. Tam, C.F. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on outcome of myocardial infarction in Hong Kong, China/ C.F. Tam, K.S. Cheung, S. Lam, [et al.]// *Catheter Cardiovasc Interv*. – 2021. – Vol. 97(2). – P. 194-197.
152. Tang, N. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy/ N. Tang, H. Bai, X. Chen, [et al.]// *J Thromb Haemost*. – 2020. – Vol. 18. – P. 1094-1099.
153. Torrado, J. Restenosis, stent thrombosis, and bleeding complications: navigating between Scylla and Charybdis/ J. Torrado, [et al.]// *J Am Coll Cardiol*. – 2018. – Vol. 71. – P. 1676–1695.
154. Ullrich, H. Coronary In-Stent Restenosis: Predictors and Treatment/ H. Ullrich, M. Olschewski, T. Münzel, T. Gori// *Dtsch Arztebl Int*. – 2021. – Vol. 118(38). – P. 637-644.
155. Walters, D. Thrombolytic Therapy for ST-Elevation Myocardial Infarction Presenting to non-Percutaneous Coronary Intervention Centers During the COVID-19 Crisis/ D. Walters, E. Mahmud// *Curr Cardiol Rep*. – 2021. – Vol. 23(10). – P. 152.
156. Wang, D. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China/ D. Wang, B. Hu, C. Hu, [et al.]// *JAMA*. – 2020. – Vol. 323. – P. 1061-1069.
157. Wang, X. A scoring system to predict the occurrence of very late stent thrombosis following percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome/ X. Wang, X. Chen, T. Tian, [et al.]// *Sci Rep*. – 2020. – Vol. 10. – P. 6378.
158. Weisz, G. Two-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation: results from the Sirolimus-Eluting Stent in De Novo Native Coronary Lesions (SIRIUS) trial/ G. Weisz, M.B. Leon, D.R. Holmes Jr, [et al.]// *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – Vol. 47. – P. 1350–1355.
159. Wenaweser, P. Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome/ P. Wenaweser, C. Rey, F.R. Eberli, [et al.]// *Eur Heart J*. – 2005. – Vol. 26. – P. 1180–1187.
160. Windecker, S. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization/ S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso, [et al.]// *Eur Heart J*. – Vol. 35. – N37. – P. 2541–2619.
161. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/
162. Wu, Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention/ Z. Wu, J.M. McGoogan// *JAMA*. – 2020. – Vol. 323(13). – P. 1239-1242.

163. Xia, X.Y. Epidemiological and initial clinical characteristics of patients with family aggregation of COVID-19/ X.Y. Xia, J. Wu, H.L. Liu, [et al.]// *J Clin Virol.* – 2020. – Vol. 127. – P. 104360.
164. Xiong, T.Y. Coronaviruses and the cardiovascular system: Acute and long-term implications/ T.Y. Xiong, S. Redwood, B. Prendergast, M. Chen// *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41(19). – P. 1798-1800.
165. Yang S. Baseline High-Sensitivity C-Reactive Protein as a Predictor of Adverse Clinical Events in Patients with Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis / S. Yang, Y. Pan, W. Zheng // *Cardiol Rev.* – 2023. – Sep 27.
166. Yang, A.P. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients/ A.P. Yang, J.P. Liu, W.Q. Tao, [et al.]// *Int Immunopharmacol.* – 2020. – Vol. 84. – P. 106504.
167. Yeh, R.W. Lesion complexity and outcomes of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention/ R.W. Yeh, [et al.]// *J Am Coll Cardiol.* – 2017. – Vol. 70. – P. 2213–2223.
168. Yildirim, U. Massive Coronary Stent Thrombosis Treated with Ultra-Slow Thrombolytic Therapy in a Patient with Coronavirus Disease 2019/ U. Yildirim, M. Akcay, M. Coksevim// *Acta Cardiol Sin.* – 2022. – Vol. 38(4). – P. 536-538.
169. Young, B.E. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore/ B.E. Young, [et al.]// *JAMA.* – 2020. – Vol. 323(15). – P. 1488.
170. Zaher N. COVID-19 Infection Complicated by a Complete Occlusion of the Left Circumflex Artery With Acute Restenosis After Drug-Eluting Stent Placement / N. Zaher, Y. Sattar, S. Mahmood, [et al.] // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. e10708. – DOI: 10.7759/cureus.10708.
171. Zhang, H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: Molecular mechanisms and potential therapeutic target/ H. Zhang, J.M. Penninger, Y. Li, [et al.]// *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46(4). – P. 586-590.
172. Zhou, F. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with COVID-19: implications from clinical features to pathologic findings/ F. Zhou, X. Zhou, Y. Li, Q. Yang// *Circulation.* – 2020. – Vol. 141. – P. 1736-1738.
173. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study/ F. Zhou, T. Yu, R. Du, [et al.]// *Lancet.* – 2020. – Vol. 395(10229). – P. 1054–1062.
174. Zuin, M. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: Systematic review and meta-analysis/ M. Zuin, G. Rigatelli, G. Zuliani, [et al.]// *J Infect.* – 2020. – Vol. 81(1). – P. 84-86.