

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ»
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Гущина Олеся Игоревна

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

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Ложкина Наталья Геннадьевна

Новосибирск – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	3
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ SARS COV-2 ИНФЕКЦИЕЙ.	15
1.1 Острый коронарный синдромом в сочетании с SARS CoV-2: течение, лечение.	15
1.2 Патофизиология COVID-19 и его общие звенья патогенеза с развитием острых коронарных событий.	18
1.3 Метаболомные предикторы тяжести течения острого коронарного синдрома в сочетании с SARS CoV-2 инфекцией.	28
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	31
2.1 Характеристика больных и дизайн исследования.	31
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	43
3.1 Факторно-регрессионная модель неблагоприятного исхода у больных с острым коронарным синдромом с сопутствующей SARS CoV-2 инфекцией.	43
3.2 Отбор информативных переменных регрессионной модели.	52
3.3 Построение логистической регрессионной модели.	56
3.4 Однолетние исходы у больных с острым коронарным синдромом и сопутствующей SARS CoV-2 инфекцией.	66
3.5 Метаболомный скрининг у пациентов с острым коронарным синдромом и SARS CoV-2 инфекцией.	69
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	83
ВЫВОДЫ.	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	86
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	92
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Пандемия COVID-19, с самого начала своего непредсказуемого распространения по всему миру, остается в центре внимания медицинского сообщества, привлекая к обсуждениям о ее текущем воздействии и долгосрочных последствиях. Несмотря на выработку иммунных ответов среди населения и широкое внедрение вакцинации, новые случаи заболевания COVID-19 продолжают регистрироваться, и существует опасность появления новых вариантов вируса SARS-CoV-2, которые могут нести различные эпидемиологические угрозы [68].

Особенно тревожны сочетания COVID-19 с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые значительно увеличивают риск тяжелых осложнений и смертности среди зараженных [132, 14]. Случаи острых коронарных синдромов (ОКС), когда они происходят на фоне инфекции SARS-CoV-2, могут иметь клинические особенности, существенно отличающиеся от традиционных проявлений этого сердечного заболевания, что требует особого клинического подхода и внимания медицинских специалистов. Проявления острого коронарного синдрома могут быть скрыты симптомами тяжёлой вирусной инфекции, и наоборот — признаки инфекции могут маскироваться под острый коронарный синдром [14]. Понимание влияния COVID-19 на течение ОКС может помочь ранней диагностике и разработке целевых терапевтических стратегий и определяет важность изучения патогенеза, стратификации риска, выбора оптимальной персонализированной терапии и оценки отдаленного прогноза острых коронарных событий на фоне инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [17]. В этом случае в ранней диагностике и лечении может помочь поиск нового набора биомаркеров. Одна из стратегий, которая сравнительно недавно стала использоваться для выявления молекулярных механизмов, вовлечённых в сердечно-сосудистые заболевания, основывается на метаболомном подходе [93, 19, 20].

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

Степень разработанности темы диссертации

С началом пандемии SARS CoV-2 в исследованиях была продемонстрирована связь COVID-19 и ССЗ [38]. У пациентов, инфицированных SARS CoV-2 на фоне ранее существовавшего сердечно-сосудистого заболевания, наблюдается повышенный риск тяжелого течения инфекции и смерти [41, 26].

Инфаркт миокарда (ОИМ) является относительно частым осложнением у пациентов с COVID-19. В комплексном обзоре Garcia M. et al. в *European Heart Journal* сообщается о распространенности ОИМ у пациентов с COVID-19 от 2 % до 10 % в зависимости от исследуемой популяции и тяжести COVID-19 [98, 33]. Отмечен высокий уровень смертности в этой группе больных. Так в обзоре литературы, проведенном Kumar N. et al. [27], были обобщены клинические характеристики, механизмы, лечение и исходы ОИМ у пациентов с COVID-19 на основе отчетов о случаях и серии случаев. В представленных работах уровень смертности составил 35,1 %. Однако указанные обзоры представляют собой компиляцию данных множества центров, включающих относительно небольшие разнородные выборки больных, требуется дальнейшее накопление материала с его последующей оценкой.

При установлении клинического диагноза серьезной трудностью является позднее и часто нетипичное проявление симптомов заболевания, в том числе запоздалое изменение показателей, указывающих на повреждение миокарда. Исследование White H. et al. и соавторов (2020) продемонстрировало, что повышенные уровни тропонина являются высокочувствительными и специфичными для диагностики ОИМ. Однако в контексте COVID-19 эти

биомаркеры могут быть искажены системным воспалением и другими сопутствующими заболеваниями [124]. В данном случае в ранней диагностике и лечении может помочь поиск нового набора биомаркеров. Комбинация традиционных сердечных биомаркеров со специфическими биомаркерами COVID-19 может обеспечить более комплексную оценку пациентов. Обзор Garcia et al. (2021) подчеркивает важность интеграции таких биомаркеров для повышения точности диагностики и стратификации риска. Например, повышенные уровни тропонина при высоком уровне D-димера и СРБ могут указывать на более высокий риск тромбоэмболических осложнений и худшие результаты [98]. Однако требуется поиск более специфических показателей, проверка этих биомаркеров в более крупных когортах и изучение их потенциала в руководстве терапевтическими вмешательствами.

Гипотеза исследования

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

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

Научная новизна

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

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

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

Была создана сложная регрессионная модель, которая позволяет с высокой точностью предсказывать вероятность летального исхода в стационаре у пациентов с острыми коронарными синдромами (ОКС), переносящих инфекцию

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

индивидуализированному подходу к лечению и мониторингу, включая пребывание в палатах интенсивной терапии.

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

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

Методология и методы диссертационного исследования

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

Проведено клиническое, инструментальное и лабораторное обследование 225 пациентов, поступивших с диагнозом острый коронарный синдром и новой коронавирусной инфекцией в региональный сосудистый центр с последующей ретроспективной и проспективной оценкой течения заболевания. Данная диссертация была выполнена с использованием ресурсов Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины и Новосибирского государственного медицинского университета, которые входят в систему Министерства здравоохранения России. Клинические исследования основывались на практике Городской клинической больницы № 1.

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

Участникам исследования были проведены все необходимые медицинские обследования с использованием современного и сертифицированного

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

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

Положения, выносимые на защиту

1. Описанный метод прогнозирования исходов госпитализации для больных с острыми коронарными синдромами (ОКС), одновременно столкнувшихся с инфекцией SARS-CoV-2, включает в себя комплексный анализ ряда факторов. В числе критериев оценки находятся возраст больного, история фибрилляции предсердий (за исключением случаев, возникших

непосредственно во время ОКС), степень тяжести инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (от тяжелой до крайне тяжелой), состояние почечной функции, включая острые повреждения и хронические заболевания почек, указанные в анамнезе, а также показатели таких биомаркеров, как ферритин, альбумин в сыворотке крови и уровень глюкозы на момент поступления в больницу. Этот подход демонстрирует весьма высокий показатель прогностической вероятности, составляющий 94,6%, с коэффициентом точности 0,95 (Кточ = 94,6 %), что подчеркивает его надежность и значимость в клинической практике.

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

Степень достоверности

Необходимый объем выборки, рассчитанный с помощью формулы представленной на рисунке 1, подтверждает достоверность полученных данных [13]:

$$N_{min} = 15,4 \times \frac{p(1-p)}{W^2} \quad (1)$$

где p – ожидаемое значение вероятности случайного события;

W – ширина доверительного интервала для значения вероятности.

Рисунок 1 – Формула расчета количества наблюдений

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

Апробация работы

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

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

Диссертация выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБНУ «Федеральный исследовательский

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

Внедрение результатов исследования

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

Публикации

В рамках диссертационного исследования было опубликовано 17 научных работ. Из этого числа два документа представляют собой свидетельства о государственной регистрации: одно относится к программе для электронно-вычислительных машин, а другое к базе данных. Также в рамках публикационной активности удалось выпустить 8 научных статей. Эти статьи были опубликованы в журналах, которые включены в авторитетный список рецензируемых изданий, предназначенных для публикации ключевых научных результатов кандидатских и докторских диссертаций. В частности, среди статей две были размещены в журнале категории К1 и шесть в журналах категории К2. Причем две публикации вошли в международную систему реферативного учета и цитирования Scopus, что подчеркивает их научную значимость и признание на международном уровне.

Объем и структура работы

Диссертационное исследование оформлено в текст, который занимает 107 страницы. Структура работы организована следующим образом: после вводной части представлен тщательный обзор литературных источников, описание методологии исследования, детализация результатов, полученных автором, а также анализ и трактовка данных. В выстраивание логической структуры включены заключительные комментарии, выводы, а также практические советы, которые могут быть использованы в профессиональной среде. Список используемых сокращений и условных обозначений упрощает восприятие материала, а библиография, насчитывающая 136 наименований, демонстрирует основательный подход к исследованию, причем большая их часть (90%) относится к последним пяти годам, и значительное количество (75%) составляют работы, опубликованные за рубежом. Наглядность и доступность представления научных данных достигаются за счет включения в текст 14 таблиц и 5 рисунков.

Личный вклад автора

В рамках научной работы автор проявил активность во многих аспектах исследования. Изначально был проведен глубокий аналитический обзор литературных источников, как отечественных, так и иностранных, относящихся к тематике проекта. Самостоятельно осуществлялся отбор пациентов для участия в исследовании и последующая работа с ними, включая заполнение, ведение и курацию медицинской документации. Также автором был организован сбор и последующая систематизация первичных клинических материалов.

В дополнение к этому, в течение определенных временных интервалов (через 3, 6 и 12 месяцев после исследуемого события) соискатель лично проводил телефонные интервью с пациентами и занимался анализом данных, поступающих из электронной системы медицинской информации (МИС). Введение собранных результатов в электронную базу данных также было выполнено автором вручную.

Заключительным этапом личного вклада является обработка и анализ полученных данных, формирование интерпретаций и выводов на их основе. Написание текста диссертации и последующее оформление рукописи были реализованы исключительно усилиями соискателя, что подчеркивает его непосредственное и значимое участие в исследовании.

Благодарность

Юрию Евгеньевичу Воскобойникову, доктору физико-математических наук, профессору, заведующего кафедрой прикладной математики ФГБНУ ВО «Новосибирский государственный архитектурно-строительный университет (Сибстрин)» за консультативную помощь в выполнении Статистического анализа.

Коллективу Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Института катализа СО РАН, г. Новосибирска: Басову Н. В., Гайслер Е. В., Рогачеву А. Д., Сотниковой Ю. С., Патрушеву Ю. В., Покровскому А. Г., за вклад в проведение метаболомного анализа.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ SARS COV-2 ИНФЕКЦИЕЙ

1.1 Острый коронарный синдромом в сочетании с SARS CoV-2: течение, лечение

Вспышка инфекции, вызываемой вирусом SARS CoV-2 (COVID-19), впервые была зафиксирована в декабре 2019 года в городе Ухане (Китай). Эпидемия быстро распространилась, приобретя характер пандемии [58]. Заболевания сердца и сосудов существенно увеличивают вероятность летальных исходов, как подтверждается в исследовании [135], а также способствуют усугублению рисков развития дополнительных осложнений у людей, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, о чем свидетельствуют работы [20, 51]. Тем не менее, точные механизмы, посредством которых сердечно-сосудистая патология взаимодействует с COVID-19 и влияет на прогрессирование заболевания и общее состояние пациентов, остаются недостаточно изученными и требуют дальнейшего анализа. В крупном отчете из Китая за 2019 год были сведены воедино характеристики 72 314 клинических случаев COVID-19 и их исходы. Общий уровень летальности составил 2,3 % среди всех подтвержденных случаев новой коронавирусной инфекции, а уровень летальности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями 10,5 %, что подтверждает критически важную роль в изучении взаимодействия этих патологий [50, 53]. Коллектив исследователей во главе с Guan W. предоставил подробный анализ клинических случаев COVID-19, выявив, что 23,7 % пациентов страдали от гипертонии или сахарного диабета до заражения, что коррелировало с негативными исходами заболевания [51]. Исследование, проведенное D. Wang и коллегами, показало, что среди больных с тяжелым течением COVID-19, 58 % имели гипертоническую болезнь, 44 % страдали от аритмий, а 25 % от других сердечных заболеваний

[50]. В группе умерших от COVID-19 в Ухани, аритмии были замечены у 60% пациентов, а острая сердечная недостаточность была у почти 45 % [53]. Т. Chen и соавторы отметили, что артериальная гипертензия встречалась у 48 % умерших по сравнению с 24 % у выживших, а сердечно-сосудистые заболевания были у 14 % умерших против 4 % у выживших [39]. Анализ медицинских записей 3200 пациентов, скончавшихся в Италии, указал на гипертонию как наиболее распространенное сопутствующее заболевание (73,8 %), ишемическую болезнь сердца (30,1 %) и фибрилляцию с трепетанием предсердий (22 %), с острой сердечной недостаточностью в 10,4 % случаев [20, 47].

В Ульмском университете проведен метаанализ ряда исследований, ориентированных на смертность среди пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ), обратившимися за медицинской помощью во время и до пандемии COVID-19. Анализ также включал изучение задержек времени в догоспитальной и внутрибольничной стадиях. В общем, были изучены результаты лечения 50 123 пациентов по 10 исследованиям. Несмотря на уменьшение общего количества госпитализаций в условиях пандемии, не было обнаружено заметной разницы в госпитальной смертности сравнительно с периодом до COVID-19. Задержка от момента появления симптомов до первого контакта с медицинскими работниками сохранялась одинаковой, тогда как время от прибытия в больницу до начала баллонной ангиопластики возросло. Тем не менее, уменьшение числа госпитализаций не сопровождалось увеличением госпитальной смертности среди пациентов с ИМпСТ [129].

Эффективное ранжирование пациентов с кардиальными симптомами оказалось нелегкой задачей во время пандемии COVID-19. Опрос, проведенный Обществом сердечно-сосудистой ангиографии и вмешательств (SCAI), продемонстрировал, что люди связывали посещение больницы с повышенной степенью риска заражения COVID-19, а пациенты старшей возрастной группы более опасались заразиться SARS CoV-2 инфекцией, чем «сердечного приступа». У весомого количества пациентов имело место запоздалое поступление в стационар и серьезные осложнения ОКС.[45]. Пандемия к тому же обусловила огромный спрос

на ресурсы, что привело к невыполнению или отсрочке основных профилактических и плановых медицинских услуг для пациентов. Повышенная заболеваемость и смертность были отмечены вторично по отношению к ОКС и считались связанными со значительно более длительным периодом времени от появления симптомов до госпитализации в дополнение к задержке выполнения первичных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). [103]. Ряд случаев из Нью-Йорка в начале пандемии продемонстрировал, что из 18 пациентов, инфицированных COVID-19, у которых развился подъем сегмента ST на ЭКГ, у 10 пациентов было выявлено некоронарное повреждение миокарда. В более позднем регистре пациентов с диагнозом COVID-19 и типичными или атипичными симптомами, характерными для ОКС, а также обнаружением на ЭКГ подъема сегмента ST, у 23 % пациентов (41 из 179) при ангиографии не было выявлено поражения сосуда-виновника; что является значительно выше, чем у 1 % пациентов (5 из 459) в контрольной группе аналогичных пациентов до COVID-19. В США в период пандемии было зафиксировано статистически значимое возрастание смертности от ОКС, географически коррелирующее с количеством случаев COVID-19 в регионе [97]. В начале пандемии проспективные данные из 55 международных центров использовались для создания реестра «COVID-ACS», в него включены пациенты, которые были либо положительными на COVID-19, либо имели высокий индекс клинического подозрения на инфекцию. Анализ данных регистра показал, что смертность и осложнения оказались значительно выше у пациентов с ОКС и SARS CoV-2 инфекцией по сравнению с той же популяцией в допандемическую эпоху (COVID-инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST – 23 % против 6 %, $p < 0,001$; COVID-ОКС без подъема сегмента ST – 7 % против 1 %, $p < 0,001$; кардиогенный шок при COVID-ИМпST – 20 % против 9 %, $p < 0,001$) [88].

Анализ ситуации в медицинских учреждениях различных стран в период пандемии подчеркивает, что несмотря на вызовы, связанные с COVID-19, неотложная медицинская помощь оставалась доступной для большинства пациентов, нуждающихся в срочной помощи. Тем не менее, оценка долгосрочного влияния пандемии на смертность пациентов с сердечно-

сосудистыми заболеваниями еще предстоит; такие данные важны для полного понимания последствий эпидемии на пациентов с критическими состояниями.

Вирус SARS CoV-2 провоцирует высвобождение провоспалительных цитокинов, что приводит к гиперактивации иммунной системы, эндотелииту и нестабильности атеросклеротических бляшек. Данные факторы создают предпосылки для ускоренного течения атеросклероза [32, 39, 85, 126].

Как известно [15], при COVID-19 возникает гиперпродукция цитокинов, получившего название цитокинового шторма; это влечет за собой развитие инфекционнозависимого эндотелиита, или SARS CoV-2-ассоциированного. Поражение более крупных сосудов именуется продуктивно-деструктивным тромбоваскулитом во всех органах и тканях: в легких, миокарде, желудочно-кишечном тракте, головном мозге, и как следствие – наступает прогрессирующая полиорганная недостаточность и смерть [57].

Исходно имеющиеся атеросклеротические бляшки в условиях гиперпродукции провоспалительных цитокинов подвергаются повреждению и разрывам [56, 115]. Появление антифосфолипидных антител приводит к гиперкоагуляции, тромбозу в коронарных артериях, в том числе к тромбозу ранее имплантированных стентов у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства со стентированием (ЧКВ) [15, 70].

Эндотелит, коронариит, миокардит, гиперкоагуляция и тромбоз КА сочетается с легочнообусловленной гипоксией, обусловленной вирусной COVID-19 пневмонией, что в условиях с повышенными метаболическими потребностями миокарда в кислороде приводит к острым коронарным событиям и их осложнениям [15, 104].

1.2 Патофизиология COVID-19 и его общие звенья патогенеза с развитием острых коронарных событий

SARS-CoV-2, известный также как тяжелый острый респираторный синдром коронавирус типа 2, является РНК-вирусом, поражающим человека. Он

входит в одну группу с другими коронавирусами, такими как SARS-CoV и MERS-CoV, которые вызывают тяжелые респираторные синдромы [24]. Наблюдаемая сложная клиническая картина указывает на многоуровневые иммунные, воспалительные и метаболические нарушения, вызываемые SARS-CoV-2 [35, 67].

Патологии сердечно-сосудистой системы, ассоциированные с COVID-19, варьируются от миокардита и острого коронарного синдрома до аритмии, сердечной недостаточности и кардиогенного шока [25]. Вирус SARS-CoV-2 для входа в клетку использует рецептор АПФ2 (ангиотензин преобразующий фермент 2), что играет ключевую роль в развитии патологий сердечно-сосудистой системы и иммунных реакций [128]. Рецептор АПФ2 широко распространен, в частности, в легких, почках, сердце и сосудистом эндотелии. Высокий уровень экспрессии этого рецептора может ускорять развитие полиорганной дисфункции у пациентов с COVID-19 [34, 112, 125, 130,]. Вход вируса в клетку облегчается благодаря гликопротеину шипа вируса, который связывается с АПФ2, процесс, поддерживаемый трансмембранной протеазой TMPRSS2 [25]. Также обсуждается возможность взаимодействия SARS-CoV-2 с другими рецепторами, например, нейропилином 1, который может служить кофактором для проникновения вируса в клетки [112].

Введение SARS-CoV-2 в организм может привести к чрезмерному производству провоспалительных цитокинов, ситуация, которая коррелирует с тяжестью заболевания. Этот процесс может происходить двумя путями: либо через непосредственное узнавание вирусных компонентов, либо через взаимодействие с молекулярными паттернами, связанными с повреждениями, которые высвобождаются из пострадавших эпителиальных клеток [33, 102]. Однако научное сообщество до сих пор ведет дискуссии по поводу роли так называемого «цитокинового шторма» в развитии и прогрессировании COVID-19. Хотя повышенный системный цитокиновый ответ при COVID-19 не вызывает сомнений, сравнение концентраций TNF, IL-6 и IL-8 в острых состояниях – ОРДС, вызванном COVID-19, и ОРДС, не связанным с COVID-19, сепсисе,

травме, острой сердечной недостаточности, и синдроме цитокинового шторма – показывают, что системное воспаление во время COVID-19 менее устойчиво, чем в других условиях.[59, 77, 110, 111].

Циркулирующий ферритин является опознаваемым маркером вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (HLH) и синдрома активации макрофагов (MAS-HLH) у пациентов в критическом состоянии [32, 81]. При тяжелой форме COVID-19 концентрация ферритина, составляющая не менее 4 420 мкг/л (порог, используемый для MAS у пациентов с бактериальным сепсисом), указывала на MAS-HLH-подобный фенотип и была связана с усиленным продуцированием IL-1 β из циркулирующих моноцитов, стимулированных *ex vivo* [72, 102]. Разнообразные исследования и метаанализы показали, что ферритин является хорошим маркером тяжести заболевания и предиктором внутрибольничной смертности [63, 72, 81, 117]. Помимо того, диагноз гипервоспаления, MAS-HLH или HLH подтверждается аутопсией лимфатических узлов и костного мозга пациентов с COVID-19 [92, 102, 131]. Тем не менее, не стоит полагаться сугубо на циркулирующий ферритин в повышенных концентрациях, а целесообразно оценивать и дополнительные лабораторные (например, провоспалительные цитокины) и клинические параметры [109].

Метаанализ 51 225 пациентов выявил СРБ как важный предиктор связанной с COVID-19 смертности у пациентов в возрасте 60 лет и старше [108]. Еще один систематический обзор, включающий 2591 пациента, показал, что повышенные концентрации СРБ коррелировали с тяжестью COVID-19 [90]. У пациентов с тяжелой формой COVID-19, доставленных в отделение интенсивной терапии, кинетика СРБ была аналогична кинетике, наблюдаемой при бактериальном сепсисе: высокая концентрация СРБ при поступлении с последующим постепенным снижением [69]. Сообщается так же, что циркулирующий ферритин, СРБ и D-димер в такой же степени или более устойчиво продуцируются при COVID-19 по сравнению с другими острыми состояниями [117, 124].

Метаболический дисбаланс представляет собой еще один значительный

фактор, влияющий на развитие нарушений в сердечно-сосудистой системе, а также ухудшающий состояние пациентов с существующими кардиоваскулярными заболеваниями. Исследования показали, что у пациентов, зараженных SARS-CoV-2, существует прямая связь между уровнями гликемии и сахарным диабетом с риском развития серьезных осложнений и повышенной смертности [104]. Фермент АПФ2 находится в нескольких метаболически активных органах, включая щитовидную железу, β -клетки поджелудочной железы, половые железы, надпочечники и гипофиз [125].

Инфицирование β -клеток поджелудочной железы вирусом может вызывать нарушение гликемического баланса, приводя к гликемической дисрегуляции не только у людей с диабетом, но и у тех, у кого он не был выявлен ранее. Кроме того, контроль за уровнем глюкозы оказывает существенное влияние на прогноз при COVID-19 у людей с диабетом [73]. Повышенные уровни глюкозы и недостаточный контроль за гликемией могут способствовать увеличению окислительного стресса и воспалительного ответа, что потенциально ухудшает состояние сосудистого эндотелия [67]. Наряду с этим, у пациентов с COVID-19 зачастую наблюдается гипокалиемия, влияющая на регуляцию уровня глюкозы у больных диабетом. У людей с тяжелым течением заболевания, часто происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [35].

Подавление АПФ2 в результате инфекции SARS-CoV-2 может привести к дисбалансу в действии ангиотензин-конвертирующего фермента и ангиотензина II по сравнению с ACE2 и ангиотензином (1–7), что в свою очередь способствует развитию местных воспалительных и протромботических процессов [110].

Анализ существующих сведений о реакциях иммунной системы и воспалительных процессах, вызванных SARS-CoV-2, позволяет сделать вывод, что ключевая роль в поражении легких у инфицированных пациентов отводится эндотелиальным и эпителиальным участкам, в отличие от альвеол. Повреждение альвеолярно-эндотелиального барьера становится центральным элементом в развитии тяжелой формы пневмонии и синдрома острого респираторного дистресса (ОРДС). При сравнении с гриппом и атипичной пневмонией, у

пациентов с COVID-19 чаще наблюдаются случаи полиорганной недостаточности и тромбоэмболии [52, 132], что подтверждает предположение о том, что SARS-CoV-2 обладает особым тропизмом к эндотелию. Наблюдаемая воспалительная реакция имеет свои особенности: уровень провоспалительных цитокинов в крови пациентов с COVID-19 остается повышенным в течение более длительного времени по сравнению с гриппом, однако концентрации цитокинов в целом ниже, чем у пациентов без COVID-19, страдающих от ОРДС [64, 134]. Неправильная реакция организма на вирус не позволяет эффективно бороться с ним: высокие вирусные нагрузки коррелируют с дисрегулируемым ответом иммунной системы, что приводит к тяжелому течению COVID-19 [40].

Нарушение соотношения вентиляции и перфузии при COVID-19 обусловлено частичным шунтированием кровотока и недостаточной гипоксической вазоконстрикцией воспаленных легких, что усиливает гипоксию и повышает дыхательные усилия, что в свою очередь приводит к увеличению потребления кислорода. Это может объяснить, почему пожилые люди, лица с ожирением и сниженной респираторной функцией, а также пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями находятся в группе высокого риска неблагоприятных исходов [42, 100].

Гипоксемия, вызванная поражением легких, а также стресс, сопровождающийся высвобождением катехоламинов в ответ на вирусную инфекцию, способствуют накоплению свободных радикалов и метаболитов, таких как лактат в крови. Эти факторы негативно сказываются на работе сердца, приводя к спазмам сосудов, нарушениям миокардиальной перфузии, опасным аритмиям и внезапной сердечной смерти [99, 113].

Исследование, проведенное Tavazzi G. и коллегами, представило уникальный клинический случай, показывающий, что вирус COVID-19 может поражать ткани сердца, предположительно приводя к неишемическому повреждению миокарда [133]. Понимание механизмов острого повреждения миокарда становится ключевым фактором в раскрытии причин различных форм тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2 и в разработке стратегий лечения,

ориентированных на конкретные виды повреждения миокарда. Наблюдения за отеком стромы и сосудистых стенок миокарда, а также за атрофией мышечных волокон сердца подтвердили их роль как патологических признаков сердечной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, что коррелирует с тяжестью заболевания у некоторых пациентов.

Гемостаз играет важную роль в патогенезе данного заболевания. Анализ данных из многих исследований показывает, что пациенты с тяжелым течением пневмонии склонны к тромбоцитопении, что увеличивает риск кровотечений. В соответствии с метаанализом девяти исследований, в котором были проанализированы данные 1779 пациентов с COVID-19, установлено, что у тяжелобольных пациентов число тромбоцитов значительно снижено по сравнению с другими группами [86, 111, 134]. Тромбоцитопения имеет многофакторный характер и является показателем тяжелой органной дисфункции, нарушений кроветворения и сосудистой коагулопатии, часто приводящих к синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания. У 21 % до 69 % пациентов с тяжелой формой COVID-19 обнаружены случаи венозной тромбоэмболии, что указывает на более высокий уровень тромбоза по сравнению с гриппом и другими респираторными инфекциями [118]. Имеющиеся данные указывают на связь нарушений в системе свертывания крови с осложнением течения пневмонии и уровнем смертности [68]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 часто встречаются симптомы гиперкоагуляции: значительное повышение уровней D-димера (в 3–40 раз превышающие норму), увеличенный фибриноген, продленное протромбиновое и частичное тромбопластиновое время, а также тромбоцитопения [110]. Действительно, уровни D-димера значительно выше у пациентов с тяжелой формой COVID-19, чем у пациентов с более легкими формами и даже тяжелыми формами пневмонии, не связанными с COVID-19 [92, 123]. Ретроспективный анализ 449 клинических случаев тяжелого течения COVID-19 показал, что прием низкомолекулярного гепарина в профилактических дозах на протяжении более семи дней существенно снижал 28-дневную смертность у подгруппы пациентов с

коагулопатией или значительно повышенным уровнем D-димера [82].

Хотя до конца не изучены точные патомеханизмы, способствующие гиперкоагуляции при COVID-19, существуют основания полагать, что важную роль в этом процессе играют прямое вирусное поражение эндотелия и вторичное воспаление, которые могут быть вызваны цитокинами, активными формами кислорода и реагентами острой фазы. Некоторые исследования предполагают возможность инфицирования SARS-CoV-2 эндотелиальных клеток, однако другие источники опровергают наличие вируса в этом типе клеток [80, 121]. Подтверждением концепции тромбоза в дыхательной системе, вызванного эндотелиальным поражением, является обнаружение тромботической микроангиопатии при анализе поражений альвеол в случаях COVID-19 [59]. Эндотелиопатия, обусловленная SARS-CoV-2 и характеризующаяся диффузным поражением микроциркуляции в легких, выступает в качестве центрального признака тяжелых случаев инфекции. Этот синдром стал известен как эндотелиит после публикаций Varga Z. и других [46]. Описанное нарушение мелких сосудов, которое исследователи также описывают различными терминами, такими как ангиоцентрическое лимфоцитарное воспаление, мононуклеарное и нейтрофильное воспаление микрососудов, лимфоцитарный эндотелиит и другие, указывает на широкий спектр возможных патологических изменений в рамках COVID-19 [77]. Важно заметить, что коагулопатия и эндотелиальное повреждение – это не уникальные явления для COVID-19, они типичны для синдрома острого респираторного дистресса (ОРДС) в целом.

Эндотелиит может способствовать развитию ОРДС, приводя к нарушению гиперперфузии легочных кровеносных сосудов и потери гипоксической вазоконстрикции, что в тяжелых случаях проявляется отеком, кровотечением и выпадением фибрина в альвеолах [27]. Исследования, свидетельствующие о снижении эластичности дыхательной системы и повышенных концентрациях D-димера, подкрепляют гипотезу о связи такого состояния с повышенным риском летального исхода у пациентов с COVID-19 и ОРДС [75]. Инфекция SARS-CoV-2 не ограничена легкими; системные сосудистые нарушения характеризуются

генерализованной вазодизрегуляцией, что включает стаз, повреждение эндотелиального барьера, повышенную проницаемость, целостность клеточных мембран, особенное воспаление в эндотелии и активизацию протромботического состояния эндотелиальных клеток, что может быть вызвано наличием внутриклеточных вирусных частиц [116]. Основные нарушения тесно связаны с аномальным метаболизмом оксида азота и повышенной продукцией активных форм кислорода, причем окислительный стресс усиливается за счет понижения уровня эндотелий-связанных антиоксидантов. Эндотелиальные дисфункции запускают каскад реакций, включая активацию протеаз, работу молекул адгезии и индукцию тканевого фактора свертывания.

Кроме того, COVID-19 демонстрирует ряд внелегочных клинических проявлений, что может быть связано с обширной сосудистой патологией [79]. Стоит отметить, что у пациентов с COVID-19 – гиперкоагуляция, поэтому медицинская бригада обязана уделять особое внимание поддержанию активированного времени свертывания крови в целевом диапазоне при выполнении ЧКВ. В одноцентровом исследовании, включавшем 115 последовательных пациентов с ИМпСТ, перенесших ЧКВ, у пациентов с COVID-ИМпСТ была более высокая частота многососудистого тромбоза с более высокой потребностью в аспирационной тромбэктомии и использовании гликопротеина П2/П3а, более высокая стационарная смертность, более высокая частота госпитализации в ОИТ и большая продолжительность пребывания по сравнению с пациентами с ИМпСТ без COVID-19, получавшими лечение в течение того же промежутка времени [122].

Повреждение миокарда у пациентов с COVID-19 может быть следствием как ишемических, так и неишемических процессов, к примеру, миокардита, и часто определяется по уровням кардиоспецифических ферментов, включая тропонин. Существенное количество пациентов с COVID-19 показывали повышенные уровни тропонина, при этом различие в уровне было заметным между теми, кто выжил, и теми, кто умер. Высокие уровни тропонина считаются неблагоприятным предиктором исхода болезни даже на поздних стадиях [105].

В рамках метаанализа четырех исследований на 341 пациентом отмечено, что у 36% пациентов с тяжелым течением болезни (123 пациента) уровни тропонина I были повышены (25,6; 95% ДИ 6,8–44,5). У пациентов, которые умерли, наблюдался значительный рост уровня данного фермента за неделю до смерти, в отличие от уровней у выживших, которые оставались стабильными [42]. Согласно работе Qing D. и коллег, из 112 случаев COVID-19, большинство пациентов не показывали повышенное значение сердечного тропонина I при поступлении. В процессе стационарного лечения увеличение уровня маркера было зафиксировано у 37,5 % пациентов. Так, существенные признаки миокардиального поражения по результатам дополнительных исследований были выявлены только у 8,9 % пациентов (10 из 112). У одного пациента развитие острого инфаркта миокарда стало причиной изменений, выявленных на четвертый день госпитализации. Гидроперикард и легочная гипертензия, наблюдавшиеся соответственно у 22 и 15 пациентов, объяснялись участием сердца в системном патологическом процессе. Значительной миокардиальной дисфункции, согласно данным электрокардиограммы (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ), у большинства пациентов не обнаружено, что предполагает вовлечение сердца как вторичное, в контексте полиорганной недостаточности, а не как результат прямого повреждения миокарда вирусом SARS-CoV-2 [60].

Повышенная заболеваемость и смертность были отмечены вторично по отношению к ОКС и считались связанными со значительно более длительным периодом времени от появления симптомов до госпитализации в дополнение к задержке выполнения первичных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [84, 119]. Лечение позднего инфаркта миокарда всегда было сложной задачей, а COVID-19 добавил еще один уровень вызова. В США в период пандемии было зафиксировано статистически значимое увеличение смертности от ОКС, географически коррелирующее с количеством случаев COVID-19 в регионе [131]. Реестр «COVID-ACS», созданный в начале пандемии на основе данных из 55 международных центров, включал пациентов с положительным тестом на COVID-19 или высоким индексом клинического подозрения на инфекцию.

Анализ данных регистра показал, что смертность и осложнения были значительно выше у пациентов с COVID-ОКС по сравнению с той же популяцией в допандемическую эпоху (COVID-ИМпST – 23 % против 6 %, $p < 0,001$; COVID-ОКС бпST – 7 % против 1 %, $p < 0,001$; кардиогенный шок при COVID-ИМпST – 20 % против 9 %, $p < 0,001$) [118]. По этой причине важна маршрутизация пациентов с ОКС и COVID-19, что позитивно сказывается на заболеваемости и смертности среди лечащего персонала.

Степень понимания отдаленных последствий миокардиального повреждения, возникшего в ходе острого периода COVID-19, на данный момент остается невысокой. В журнале *European Heart Failure* опубликована статья, которая дает представление о состоянии миокарда у пациентов, переживших тяжелую форму COVID-19. В исследование были включены 147 пациентов, нуждавшиеся в госпитализации, при этом 32 % из них проходили лечение с применением искусственной вентиляции легких (ИВЛ). У всех этих пациентов в острый период болезни наблюдалось повышение тропонина, что являлось индикатором поражения миокарда.

Для выявления ишемии миокарда использовался тест с введением АТФ, который был проведен у 76 пациентов. У подавляющего большинства, а именно 89 %, фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) была в норме. Тем не менее, различные нарушения миокарда обнаружены были у 54 % исследуемых. Так, фиброз, схожий с тем, что возникает после миокардита, был обнаружен у 26 % пациентов; следы перенесенного инфаркта миокарда или ишемия миокарда отмечены у 22 %; и оба вида повреждений были найдены у 6 % пациентов.

Изменения, аналогичные миокардиту, чаще всего были локализованы и охватывали менее трех сегментов. В 88 % случаев они не сопровождались снижением фракции выброса ЛЖ, что указывает на их небольшое функциональное значение. Первичный инфаркт миокарда (ПИКС) был диагностирован у 19 % пациентов, а ишемия миокарда была вызвана у 26 %. Только треть из пациентов с индуцированной ишемией имели анамнез ишемической болезни сердца (ИБС).

Интересно, что у четверти пациентов с помощью МРТ были обнаружены изменения, напоминающие миокардит, которые не имели широкого распространения и значительного влияния на функцию сердца. Ишемические повреждения и вызванную ишемию миокарда диагностировали довольно часто. Следует отметить, что средний возраст обследуемых был 64 года, и почти все они имели хотя бы один фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Исходя из этого, можно предположить, что ишемическое поражение миокарда может играть ключевую роль в контексте COVID-19 [132].

1.3 Метаболомные предикторы тяжести течения острого коронарного синдрома в сочетании с SARS CoV-2 инфекцией

В контексте COVID-19, острые коронарные события могут проявляться иначе, чем при классическом развитии заболевания, тем самым усложняя диагностику. Задержка в появлении симптомов и маркеров, указывающих на некроз ткани, особенно становится проблемой для эффективного лечения [22]. В связи с этим, на повестке дня стоит вопрос поиска новых биомаркеров, способных облегчить раннее выявление сердечно-сосудистых проблем.

Наибольшие ожидания в этом направлении возложены на метаболомный подход, который позволяет анализировать биохимический профиль пациентов, выявляя потенциальные маркеры заболеваний и обеспечивая тем самым возможность для индивидуализированной терапевтической стратегии [22, 89, 96].

Церамиды, важный класс липидных молекул, становятся особо важными в роли таких биомаркеров. Они играют ключевую роль в структуре клеточных мембран, входя в состав сфинголипидов, таких как сфингомиелин, цереброзиды и ганглиозиды. Структура церамидов включает длинноцепочечные жирные кислоты и сфингоидную основу, чаще всего сфингозин. Их устойчивость при разнообразных условиях делает церамиды удобными для анализа и использования в качестве индикаторов диагностики [22, 96].

Церамиды присутствуют в плазматической мембране клеток в

незначительных количествах, но их уровень может существенно возрасти под воздействием стресса или разнообразных стимулов. Важно отметить, что разнообразие структурных особенностей различных видов керамидов дает им возможность быть специфичными к разнообразным клеточным процессам, что открывает перспективы для их использования в клинической практике [31, 106].

Работы с экспериментальными животными, как известно, появились в 2005 г., демонстрирующие корреляцию между уровнем керамидов и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ингибирование биосинтеза керамидов *de novo* у мышей ApoE-KO (с нокаутом аполипопротеина E), как было показано, предотвращало развитие атеросклероза [23, 31]. Позже появились работы, оценивающие уровень керамидов плазмы в корреляции с факторами риска атеросклероза у людей, что открыло новые пути изучения этих показателей как маркеров риска атеросклероза ассоциированных состояний.[37]. Положительные корреляции керамид C20 : 3 и C20 : 4 (длинноцепочечные) обнаружены со стабильной ИБС, а с керамид с короткой цепью, а именно C14 : 0, C16 : 1 и C16 : 2, напротив, с острыми состояниями (ОКС, ИМ) [23, 106]. Далее изучалась взаимосвязь керамидов с липидным спектром у больных ИБС. В исследовании Sorogene, однако, уровни керамидов плазмы между пациентами со стабильной ИБС с благоприятным исходом и группой пациентов с ИБС и летальным исходом значимо различались ($p < 0,001$), но по липидному спектру таковых различий между ними не было выявлено [23].

В исследовании Laaksonen R. et al. изучалась прогностическая ценность керамидов плазмы (C16 : 0, C18 : 0, C24 : 0 и C24 : 1) и других липидных биомаркеров, а также СРБ, в качестве маркеров-предикторов летального исхода в трех независимых когортах пациентов, включая группу со стабильной ИБС и ОКС. Увеличение риска в 4,2 и 6 раза отмечалось при сравнении категорий высокого и низкого риска у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и острым коронарным синдромом соответственно. Что примечательно, внесение поправок на уровни общего холестерина и липопротеинов не влияло на ценность керамидов как маркеров неблагоприятного прогноза [53]. Данные этих

работ легли в основу разработанной на основе концентраций керамидов шкалы риска коронарных событий CERT1 (Cardiovascular Event Risk Test 1). Были задействованы измерения таких керамидов, как C(18 : 1;2/16 : 0), C(18 : 1; 2/18 : 0), C(18 : 1/24 : 1) и их отношений к C(18 : 1;2/24 : 0) [79, 23].

Кроме того, показано, что содержание керамидов в плазме крови является независимым предиктором смертности от сердечно-сосудистых заболеваний независимо от других липидных маркеров и уровня С-реактивного белка.

Poss A. M. et al. разработали при помощи машинного обучения подход к выявлению связи между уровнями сфинголипидов и развитием ИБС, выполнив таргетную липидомику образцов сыворотки людей с анамнезом ИБС у кровных родственников (n = 462) и группы контроля (n = 212). Были выявлены 32 метаболита, включая керамиды групп [C (d18 : 1)], дигидроцерамиды [дигидро-C (d18 : 0)], глюкозилцерамиды [(глюкозил-C (d18 : 1)], дигидросфингомиелины [дигидро-SM (d18 : 0)], сфингомиелины [SM (d18 : 1)], сфинганин и сфингозин, что продемонстрировало их повышение этих метаболитов у пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля. Данные результаты легли в основу шкалы риска ИБС SIC (sphingolipid-inclusive CAD), включающую сфинголипиды. Эта шкала более эффективно рассчитывает риски развития ИБС, чем традиционные биомаркеры ССЗ (ЛПНП и ТАГ) [89].

Церамиды могут быть рассмотрены как эффективные маркеры оценки кардиоваскулярного риска в том числе в общей практике. Последовательное измерения уровней керамидов может оказаться весьма информативным при первичной и вторичной профилактике ССЗ. Их определение может дополнить стратификацию риска как в дополнение к традиционным факторам, так и послужить самостоятельным диагностическим методом [23].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика больных и дизайн исследования

Научное исследование, представленное в данной диссертации, согласно научно-исследовательской программе Федерального государственного бюджетного высшего учебного заведения, «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины». Соответствующий протокол исследования был утвержден Комитетом по этике указанного университета.

В рамках исследования было обследовано 225 пациентов, поступивших в первый региональный сосудистый центр с диагностированным острым коронарным синдромом, и у которых подтверждена инфекция SARS-CoV-2 на протяжении не более 28 дней до или в течение 14 дней после развития острого коронарного события. В группу исследования вошли 135 мужчин и 93 женщины со средним возрастом $67,9 \pm 11,8$ лет.

Для семидесяти трех пациентов, помимо общепринятого комплекса диагностических мероприятий, были взяты пробы плазмы крови с последующей заморозкой при температуре -70°C для выполнения метаболомного анализа. Метаболомный анализ проводился с использованием ресурсов нескольких научных центров города Новосибирска, включая Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирский институт органической химии имени Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук и Институт катализа Сибирского отделения Российской академии наук.

Объект исследования: острый коронарный синдром в сочетании с SARS CoV-2 инфекцией.

Предмет исследования: определение особенностей течения острых коронарных событий, а также значимых клинических, лабораторных, инструментальных и метаболомных различий у пациентов с SARS CoV-2 инфекцией, влияющих на прогноз.

Гипотеза: острые коронарные события в сочетании с SARS CoV-2 инфекцией имеют свои клинические, лабораторные, инструментальные и метаболомные различия, определяющие прогноз, и различия в проводимой терапии. Вклад этих параметров в реальный прогноз пациентов может быть различен [17].

Материальной базой для выполнения работы являются:

1. ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1 (Региональный сосудистый центр № 1).

2. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины».

3. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

4. Метаболомные исследования осуществлялись на лабораторных площадках Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет».

Отбор участников исследования происходил на основе заранее определённых критериев.

Критерии включения: в исследование допускались мужчины и женщины в возрасте от 18 до 90 лет с диагнозом острый коронарный синдром (ОКС) как с элевацией, так и без элевации сегмента ST. Диагноз должен был быть подтверждён клиническими признаками, изменениями на ЭКГ, результатами селективной коронарографии или количественным определением высокочувствительного тропонина I. Пациенты также обязаны были иметь

верифицированный диагноз SARS-CoV-2 инфекции, выявленной за 28 дней до или в течение 14 дней после появления симптомов ОКС; необходимо было наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

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

Исследование было организовано как открытое, сплошное, проспективное, не рандомизированное с использованием метода параллельных групп. Оно охватывало пациентов с ОКС, которые последовательно поступали в отделение неотложной кардиологии Городской клинической больницы № 1 в период с 2021 по 2023 годы и у которых обнаруживалась новая коронавирусная инфекция. Диагностика ОКС проводилась в соответствии с критериями Европейского общества кардиологов (2020 года) и Американской коллегии кардиологов (2013 года), учитывая клинические и ЭКГ-показатели. Диагноз SARS-CoV-2 устанавливался по положительным результатам лабораторных тестов и при высокой клинической вероятности на основании данных КТ лёгких, клинических симптомов и анамнеза.

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

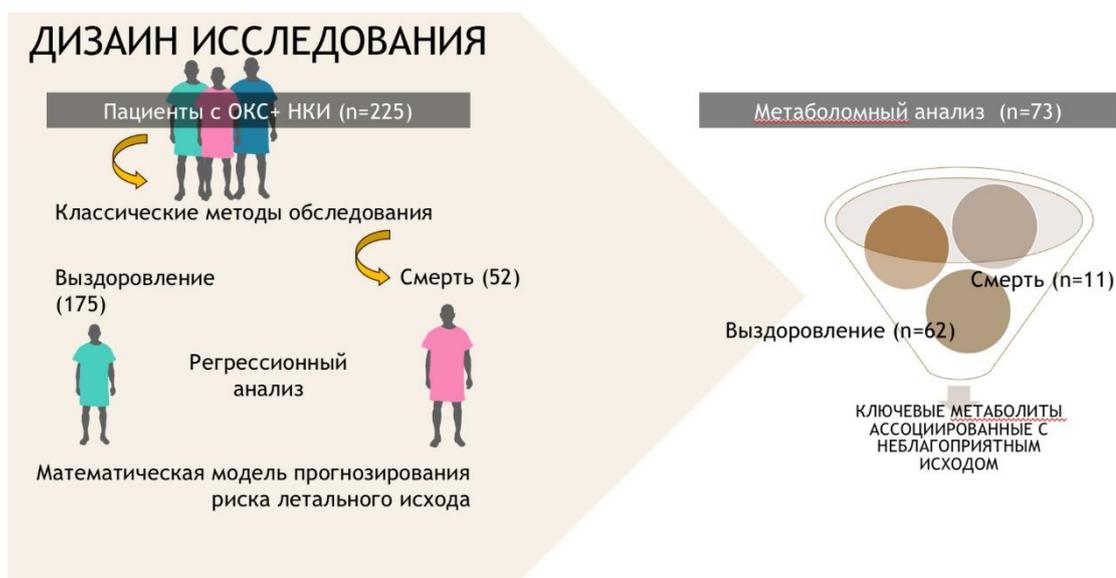


Рисунок 2 – Дизайн основного исследования

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

У 73 пациентов при поступлении в стационар произведен отбор биообразцов плазмы на проведение метаболомного исследования.

225 пациентов были разделены на две группы: группа с благоприятным исходом (выздоровление) и группа внутригоспитального летального исхода.

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

Методы исследования: использовались общеклинические методы обследования, ОАК, биохимическое исследование крови (АЛТ (ед/л), АСТ (ед/л),

ЛДГ (ед/л), оценка липидного спектра: общий холестерин (ОХ, ммоль/л); липопротеиды низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л); липопротеиды высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л); триглицериды (ТГ, ммоль/л);. Оценка воспалительных маркеров: СРБ (мг/дл), Ферритин (нг/мл), тропонин (нг/мл), билирубин с оценкой фракций, электролиты, креатинин (мкмоль/л), мочевины (ммоль/л), общий белок (г/л), альбумин (г/л) с оценкой динамики через 3, 10 дней и при выписке или смерти, коагулограмма, прокальцитонин (нг/мл). Инструментальные методы исследования включающие: электрокардиографию (ЭКГ), коронароангиографию (КАГ), ЭхоКГ выполняемую при поступлении в стационар.

Диагноз СД 2-го типа подтверждался на основании рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) (2021) [1].

Диагноз артериальной гипертензии (АГ) основывался на актуальных на момент курации рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО), а также Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH) и Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) (2018) [11].

Диагнозы острой и хронической сердечной недостаточности (ОСН, ХСН) верифицированы на основании клинических рекомендаций российского кардиологического общества (РКО) (2018). Применяли классификацию ОСН по Killip [8, 12].

Диагноз хронической болезни почек выставлялся с учетом предоставленной медицинской документации и данных электронной истории болезни, основываясь на рекомендациях Национального института повышения качества охраны здоровья (NICE) и российских клинических рекомендациях. Острое почечное повреждение диагностировалось у пациентов согласно рекомендациям национального общества нефрологов от 2020 г. и определялось в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012 г) [133].

Электрокардиографию на шестиканальном электрокардиографе Megacart (Siemens-Elema AB, Германия) проводили по стандартной методике в 12 отведениях. Электрокардиографические критерии недостаточности

коронарного кровообращения определялись согласно актуальным на момент курации рекомендациям Российского кардиологического общества посвященных острому коронарному синдрому [9, 10, 16].

Для проведения эхокардиографического исследования использовался ультразвуковой аппарат «Philips HD 15». Благодаря доплеровской технологии в режиме импульсной и непрерывной волны, а также с применением цветного картирования кровотока, были произведены одно- и двухмерные измерения сердечных структур. Во время покоя эхокардиография (Эхо-КГ) оценивала параметры левого желудочка (ЛЖ) в длинной оси на уровне головок папиллярных мышц: Конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ Конечный диастолический объём (КДО) ЛЖ Индекс конечного диастолического объёма (ИКДО) ЛЖ Конечный систолический размер (КСР) ЛЖ Конечный систолический объём (КСО) ЛЖ Индекс конечного систолического объёма (ИКСО) ЛЖ.

Метод Симпсона модифицирован для более точной количественной оценки сократимости левого желудочка, что позволяет учитывать параметры КДО и КСО ЛЖ. С помощью этого метода, также известного как метод дисков, был вычислен ударный объём (УО) левого желудочка. Ударный объём (УО) ЛЖ был рассчитан по формуле:

$$\text{УО} = \text{TVI} \times \text{LVOT area} \quad (2)$$

где TVI – время интегральной скорости в выходном отделе ЛЖ;

LVOT area – S выходного отдела ЛЖ.

Время интегральной скорости в аорте измерено пульсовым доплером в апикальной позиции. Как произведение УО ЛЖ на частоту сердечных сокращений (ЧСС) вычислен сердечный выброс (СВ), сердечный индекс (СИ) – отношение СВ к площади поверхности тела. Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), индекс относительной толщины стенки ЛЖ ($2 \text{H/D} = \text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ}$) / КДР ЛЖ), индекс сферичности ЛЖ в систолу ($\text{ИС}_{\text{сист.}} = \text{КСР ЛЖ} / \text{продольный размер ЛЖ в}$

систоле), индекс сферичности ЛЖ в диастолу ($ИС_{диаст.} = КДР / \text{продольный размер ЛЖ в диастолу}$), интегральный систолический индекс ремоделирования ($ИСИР = ФВ \text{ ЛЖ} / ИС_{сист.}$)-определялись с целью оценки ремоделирования ЛЖ. Проводились продольное и поперечное измерения левого предсердия (ЛП), планометрически вычислялась площадь ЛП.

Способы определения степени митральной недостаточности: 1 – соотношение площади митральной регургитации к площади ЛП; 2 – PISA (площадь проксимальной регургитации). Измерение PISA при цветной доплерографии вычислением радиуса гемисферы, образованной проксимальной регургитацией, вычислена как $2\pi r^2$. После этого соотношение скорости потока PISA к пиковой скорости митральной регургитации ($Piак \text{ MR}$) было отражено, как площадь поверхности эффективной регургитации (ERO).

С использованием цветного доплеровского картирования, выполнено исследование степени трикуспидальной регургитации. Далее с учетом скорости трикуспидальной регургитации (TR velocity) по данным непрерывно-волнового доплера оценено систолическое давление в лёгочной артерии (ДЛА). $ДЛА = 4 (TRvelocity)^2 + \text{давление правого предсердия (ДПП)}$. Расчет ДПП выполнен эмпирически после проведенной оценки размера нижней полой вены (НПВ), произведенной на пике вдоха.

По модели Американской ассоциацией эхокардиографистов, основанной на анализе сократимости 16 сегментов миокарда ЛЖ, проведен анализ сегментарной сократимости [19, 101]. Четырехбалльная система была применена для количественной оценки сократимости стенок ЛЖ: 1 балл – нормокинез, 2 – гипокинез, 3 – акинез, 4 – дискинез. Отношение суммы баллов к общему количеству сегментов определили как Индекс нарушения сегментарной сократимости (ИНСС).

Нормальная функция, умеренная дисфункция, выраженная дисфункция – три выделенные категории, при визуальной оценке сократимости правого желудочка (ПЖ).

В свою очередь для определения диастолической функции ЛЖ, включая

скорость раннего наполнения ЛЖ (пик E), скорость позднего наполнения ЛЖ с систолой предсердия (пик A), время пика E или время диастолы (ДТ), применена трансмитральная доплерография. E/A- отношение, отражающее диастолическую функцию. Для поиска дефектов перегородок, подтверждение или, напротив, исключения тромбоза полостей сердца выполнялось ЭХО-КГ.

Коронароангиографическое исследование проводилось в соответствии с техниками, разработанными F.M. Sones в 1959 году и M. Judkins в 1967 году. Процедура осуществлялась на ангиографическом оборудовании «Allura CV20» от компании Philips, причём тайминг выбирался на основе времени проявления симптоматики острого коронарного синдрома (ОКС) и составлял от одного до трёх дней после поступления пациента.

В качестве контрастного агента при проведении исследования использовался препарат «Ультравист». Для детальной визуализации левой коронарной артерии (ЛКА) применялось шесть стандартных проекций:

1. Прямая (переднезадняя) проекция без ангуляции.
2. Правая косая проекция с каудальной ангуляцией.
3. Правая косая проекция с краниальной ангуляцией.
4. Левая косая проекция с краниальной ангуляцией.
5. Левая косая проекция с каудальной ангуляцией, известная также как проекция «паук».
6. Левая боковая проекция.

Эти проекции позволяют получить максимально полное представление о состоянии сосудов и особенностях кровотока, что является ключевым для диагностики и определения последующего лечения коронарной патологии. Для ПКА записывали 3 стандартных проекции: левая косая проекция; переднезадняя проекция с краниальной ангуляцией; правая боковая проекция. Степень стеноза коронарных артерий оценивалась по шкале SYNTAX [19].

В качестве дополнения к традиционным диагностическим процедурам для анализа метаболитов у 73 пациентов был взят образец плазмы крови. Процесс отбора образцов предусматривал сбор венозной крови в специализированные

вакуумные пробирки, содержащие калиевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) в качестве антикоагулянта.

Получение плазмы осуществлялось центрифугированием исходного материала, после чего полученную плазму трансферировали в стерильную пробирку и сохраняли при температуре -80 градусов Цельсия до начала последующей обработки образцов.

Процесс подготовки образца включал добавление в 100 микролитров плазмы 400 микролитров охлажденной смеси метанола и ацетонитрила в соотношении один к одному. Следующим шагом было тщательное встряхивание образца на вибрационном шейкере и центрифугирование в течение 15 минут при температуре плюс 4 градуса Цельсия и скорости 16 000 оборотов в минуту. Затем супернатант аккуратно переносят в стеклянную вставку виалы для последующего анализа.

Для обеспечения и контроля качества анализа использовалась специальная смесь образцов плазмы, составленная из проб, взятых у разных пациентов. Это позволяет поддерживать высокий стандарт точности и воспроизводимости результатов исследования [2].

Метаболомный анализ проводили на высокопроизводительном жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20AD Prominence, оборудованном градиентным насосом и автоматическим дозатором образца SIL-20AC от японского производителя Shimadzu, с поддержанием температур растворителей и столбца на уровне $+10$ °C и $+35$ °C соответственно. Хроматография проводилась с использованием монолитной колонки, впитывающей материал на базе 1-винил-1,2,4-триазола.

В роли подвижной фазы А применяли водный раствор карбоната аммония ((NH₄)₂CO₃) с концентрацией 20 мМ, рН которого был установлен на уровне 9,8 с добавлением 25%-го аммиачного раствора, и дополнен 5% объёмом ацетонитрила. Подвижной фазой Б служил ацетонитрил без добавок. Применялись следующие градиенты: для обратнофазовой хроматографии – от 0% до 98% фазы Б за 16 минут, а затем 3 минуты уравнивания колонки; для

гидрофильно-взаимодействующей хроматографии (HILIC) – от 98 % до 0 % фазы Б за 10 минут, после чего колонка уравнивалась 4 минуты. Скорость потока жидкости составила 300 мкл/мин, а объём вводимой пробы – 2 мкл.

В качестве детектора использовали масс-спектрометр API 6500 QTRAP от компании AB SCIEX, базирующейся в США. Для мониторинга реакции множественного выбора (MRM) применяли специализированные программные решения – Analyst 1.6.3 для контроля оборудования и сбора данных, а также программу MultiQuant 2.1 для анализа хроматограмм. При этом декластеризационный потенциал (DP) составлял ± 91 В, потенциал входа (EP) – ± 10 В, а потенциал выхода из ячейки соударений (CXP) был установлен на уровне ± 9 В [22].

Методы статистического анализа

Для глубокого анализа собранные данные были тщательно упорядочены и занесены в электронные таблицы. В ходе предварительного исследования данных осуществляли проверку на комплектность информации, а также на наличие возможных ошибок, возникших в процессе ввода данных. Осуществлялся предварительный анализ с целью идентификации аномальных значений.

Для статистического анализа было выбрано программное обеспечение IBM SPSS Statistics версии 22.0, выпущенное в 2013 году. Кроме того, использовался специализированный калькулятор для вычисления отношения шансов, разработанный на основе методов математической регрессии. В процессе работы над калькулятором была получена консультативная помощь от доктора физико-математических наук Ю.Е. Воскобойникова, занимающего должность заведующего кафедрой прикладной математики в Новосибирском государственном архитектурно-строительном университете (НГАСУ).

Оценка распределения собранных данных проводилась на предмет соблюдения нормального закона распределения. Для этого применялись различные статистические критерии, в числе которых были метод Шапиро–Уилка, Андерсона–Дарлинга, Крамера–фон Мизеса и Лиллиефорса, позволяющие наиболее точно определить соответствие данных нормальному

распределению. Deskриптивные характеристики представлены как средние значения для числовых данных: $M \pm m$ (где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение). Для проверки гипотез о равенстве числовых характеристик в сравниваемых группах использован непарный U-критерий Манна – Уитни с расчетом смещения распределений и построением 95 % ДИ для смещения. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся двусторонний критерий Фишера. Попарные ассоциации оценивались с помощью коэффициентов корреляции Спирмена. Для выявления значимых предикторов персонифицированного риска у больных с COVID-19 использована многофакторная линейная регрессия. При построении оптимальных многофакторных регрессионных моделей применялись как прямой, так и обратный метод шагового отбора переменных. Статистическая значимость гипотез проверялась с использованием показателя ($p < 0,05$), при этом значения (p) ниже указанного порога свидетельствовали о наличии значимых различий. Модели располагали достаточным уровнем доказательной силы, превышающим 80 %.

В процессе создания модели, предсказывающей вероятность летального исхода, активно использовались методы корреляционного и факторного анализа. Эти методы были важны для отбора значимых независимых переменных, которые показывали сильную связь с исследуемым исходом, одновременно демонстрируя минимальную взаимную корреляцию. Структура модели и расчёты коэффициентов регрессии проводились при помощи регрессионного анализа, что позволило уточнить зависимости и воздействие различных факторов.

Влияние клинических параметров, демографических показателей, данных лабораторных и инструментальных методов обследования, определяемых метаболитов на исходы госпитализации оценивалось по отношению шансов (доверительный интервал 0,95).

Были изучены также полугодовые исходы с определением «комбинированной конечной точки», такие как летальный исход, внеплановая коронарная реваскуляризация, нефатальные инфаркт миокарда и инсульт,

госпитализация вследствие нестабильной стенокардии, тромбоз стента.

Оценка метаболитов

Изучаемые образцы после сбора были разделены на две основные категории: первую составляли пациенты, успешно прошедшие лечение, вторую – пациенты, скончавшиеся во время пребывания в стационаре. Был проведен анализ плазменных проб обеих групп с целью выявления ведущих метаболитов. Для сравнения между подгруппами «смертельные исходы» и «пережившие пациенты» применялся непараметрический статистический критерий Манна–Уитни, с установленной критической величиной для объема выборки подгрупп $MW_{crit} = 32$.

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

Проведение данного исследования соответствовало этическим стандартам, определенным Хельсинской декларацией World Medical Association, а также нормам, установленным в бюллетене Высшей аттестационной комиссии Министерства образования Российской Федерации, который регламентирует порядок биомедицинских исследований на людях.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Факторно-регрессионная модель неблагоприятного исхода у больных с острым коронарным синдромом с сопутствующей SARS CoV-2 инфекцией

Исследование включало анализ влияния клинических, биохимических и ангиографических факторов на смертность у 225 больных с острым коронарным синдромом в сочетании с SARS CoV-2 инфекцией. Исходно при включении в исследование у пациентов было изучено порядка 120 клинических, инструментальных и лабораторных параметров, которые согласно данным литературного анализа были способны оказать влияние на госпитальный прогноз пациентов с острыми коронарными событиями и SARS CoV-2 инфекцией. Наиболее значимые клиничко-демографические характеристики, включая возраст и пол обследуемых, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клиничко-демографическая и анамнестическая характеристика больных

Показатель	Группа 1 (благоприятный исход госпитализации) (n = 174)		Группа 2 (неблагоприятный исход госпитализации) (n = 51)	
	n	%	n	%
Возраст (M ± σ)	65,6 ± 11,3	—	75,7 ± 10,1	—
Мужчины/женщины	111/63	63,7/36,2	22/29	43,1/56,8
ОКС с элевацией/без элевации сегмента ST	135/39	77,5/22,4	39/12	76,4/23,5
Развитие инфаркта миокарда	154	88,5	46	90,2
ОСН Killip ≥ II	39	22,4	27	52,9
Перенесенный ранее ИМ (ПИКС)	45	25,8	16	31,3
Гипертоническая болезнь	168	96,5	49	96
Фибрилляция предсердий (исключая впервые развившуюся на фоне ОКС)	29	16,6	18	35,2

Продолжение Таблицы 1

Показатель	Группа 1 (благоприятный исход госпитализации) (n = 174)		Группа 2 (неблагоприятный исход госпитализации) (n = 51)	
	n	%	n	%
Индекс массы тела ($M \pm \sigma$)	28,7 ± 5,1	—	30,6 ± 6,1	—
Сахарный диабет	50	28,7	22	43,1
Наличие анемии	54	31	37	72,5
ХБП ≥ 3 ст., но меньше 5 ст.	46	26,4	26	50,9
Острое почечное повреждение	19	10,9	40	78,4
Тяжелое и крайне тяжелое течения SARS COV-2 инфекции	45	25,8	49	96
Наличие пневмонии	110	63,2	50	98
Вакцинация от COVID-19	39	22,4	3	5,8

Примечание: * $p < 0,005$ (показатель рассчитан при помощи t-критерия Стьюдента для количественных данных, хи-квадрата по Пирсону для качественных данных).

Средний возраст в первой группе составил ($65,6 \pm 11,3$) года; в группе неблагоприятного исхода – ($75,7 \pm 10,1$) лет ($p < 0,001$), что демонстрирует статистически значимое различие по возрасту.

Количество мужчин и женщин внутри отобранных групп составляло 111 мужчин (63,7 %) и 63 (36,2) женщины в группе 1 и 22 (43,1 %) мужчины, и 29 (56,8 %) женщин в группе 2.

У 200 поступивших из 225 обследуемых пациентов был верифицирован инфаркт миокарда. Среди пациентов из группы благоприятного прогноза доля пациентов с ОКС с подъемом ST составила 77,5 %, среди умерших этот показатель – 76,4 %, по указанному параметру группы достоверно не различались. Различий по развитию инфаркта миокарда в группах не выявлено. В группе 1 повторный инфаркт миокарда отмечен в 25,8 % случаев (45 человек). В группе 2 – в 31,3 % случаев (16 человек), однако вышеозначенная динамика

статистически не значима, и требует наблюдений. Вероятен высокий кумулятивный вклад постинфарктного ремоделирования на течение сердечно-сосудистой патологии в целом. Группы ожидаемо различались по тяжести ОСН. Так по классификации NYHA Killip \geq II в группе с благоприятным исходом составил 22,4 % (39 человек), тогда как среди погибших пациентов эта доля составила 52,9 % (27 человек) ($p < 0,001$).

Исследование показало, что у большинства пациентов, у которых наблюдался благоприятный исход лечения, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) выявила признаки вирусной интерстициальной пневмонии у 63,2 % (110 из 174 человек). Среди пациентов с летальным исходом признаки пневмонии по МСКТ наблюдались значительно чаще – в 98 % случаев (50 из 51 человек), различия оказались статистически значимыми ($p < 0,001$). Объем поражения легких являлся фактором, влияющим на смертность ($r=0,3191$; $p < 0,05$).

Анализируя течение инфекции SARS-CoV-2 по степени тяжести, было выяснено, что в группе с благоприятным исходом у 32,1 % (56 из 174 человек) течение болезни было легким или бессимптомным, у 41,3 % (72 человека) – среднетяжелым, у 24,1 % (42 человека) – тяжелым и только у 1,7 % (3 человека) – крайне тяжелым. В то время как среди пациентов с летальным исходом ни одного случая легкого или бессимптомного течения не зарегистрировано, 3,9 % (2 из 51 человека) были с оценкой среднетяжелого течения, а тяжелое и крайне тяжелое течение наблюдалось у 49 % (25 человек) и 47,6 % (24 человека) соответственно. Взаимосвязь между тяжестью течения болезни и риском смерти была доказана, значение корреляции составило $r=0,5927$ ($p < 0,05$).

Кроме того, была оценена роль сопутствующих заболеваний в исходах болезни. Гипертоническую болезнь обнаружили у 87 % пациентов (168 из 193 человек), сахарный диабет – у 38 % (76 из 193 человек). Статистически значимых различий между двумя группами относительно этих сопутствующих заболеваний выявлено не было.

Декомпенсация СД, по данным литературы, ассоциировалась с худшим

прогнозом течения SARS CoV-2 инфекции в целом, что подтверждается в данной работе. Так уровни гликемии при поступлении коррелировали с прогнозом ($r = 0,3040$; $p < 0,005$) и достоверно различались в вышеуказанных группах.

Примечательно, что любая форма фибрилляции предсердий, исключая впервые выявленную, достоверно ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом [17]. Так в группе неблагоприятного исхода этот показатель составил 35,2 %, а в группе выживших – 16,6 % ($r = 0,1977$; $p < 0,005$).

Среди сопутствующей патологии бронхолегочной системы превалировала хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 52 (25,3 %), однако значимого вклада в смертность у исследуемой группы больных не внесла.

В исследовании было установлено, что между группами больных с различными исходами пребывания в больнице присутствовало статистически важное различие в частоте анемии, выявляемой как на момент поступления, так и в процессе госпитализации ($p < 0,001$). Наличие анемии коррелировало с повышенным риском неблагоприятного исхода (коэффициент корреляции $r = 0,35$; $p < 0,05$), что подчеркивает важность этого параметра для прогнозирования исходов заболевания.

Измерение уровней сывороточного железа также показало заметные различия между группами. В среднем, пациенты с неблагоприятным прогнозом имели пониженный уровень железа – $(6,45 \pm 4,5)$ мкмоль/л, что является весомым индикатором возможного риска смерти ($p < 0,001$).

Серьезное влияние на прогноз пациентов, испытывающих острые коронарные события, оказывала почечная патология. Например, в анамнезе умерших пациентов часто фигурировала хроническая болезнь почек (ХБП), указывая на связь этого состояния с летальным исходом.

Острое почечное повреждение (ОПП) было диагностировано у 10,9 % пациентов, переживших заболевание, и у 78,4 % пациентов, скончавшихся в результате заболевания, что говорит о сильной корреляции между ОПП и неблагоприятным результатом (коэффициент корреляции $r = 0,64$; $p < 0,05$), подчеркивая роль почечной функции в прогнозировании исходов инфекции.

Средние уровни креатинина при поступлении и максимальные цифры при госпитализации представлены в таблице 2. Расчеты СКФ не приводились в связи с отсутствием рекомендаций по расчету фильтрации с учетом ОПП.

Таблица 2 – Оценка уровня креатинина

Показатель	Группа 1 (благоприятный исход госпитализации) (n = 174)	Группа 2 (неблагоприятный исход госпитализации) (n = 51)	p
Креатинин при поступлении, Мкмоль/л	88,7 ± 6,5	113,5 ± 19,5	p < 0,001
Максимальные цифры креатинина, Мкмоль/л	107,0 ± 36,1	217,2 ± 114,3	p < 0,001
Примечание: *M ± σ, где M – средняя величина, σ – стандартное отклонение.			

Существенные различия отмечены так же в нутритивном статусе указанных групп. Так средние цифры альбумина составили (31,9 ± 5,1) г/л в группе выздоровевших и (24,1 ± 4,3) г/л в группе умерших (p < 0,0001). Снижение уровня альбумина было связано с риском смерти (r = -0,554; p < 0,001).

В таблице 3 представлены некоторые данные, касающиеся проведенного лечения пациентов указанных групп.

В процессе исследования не были выявлены существенные различия в методах лечения между двумя группами пациентов. Это свидетельствует о том, что отмеченные расхождения в исходах заболеваний в большей степени связаны с индивидуальной тяжестью клинического состояния у больных, уникальными характеристиками предгоспитального периода, а также с прогрессированием осложнений. Подход к лечению пациентов не предполагал рандомизированного распределения по разным терапевтическим стратегиям. Все медицинские вмешательства проводились в строгом соответствии с действующими на тот момент временными клиническими рекомендациями по лечению новой коронавирусной инфекции, что исключало вариативность терапии в рамках проводимого исследования.

Таблица 3 – Данные проведенного лечения

Параметр	Группа 1 (благоприятный исход госпитализации) (n = 174)	Группа 2 (неблагоприятный исход госпитализации) (n = 51)	p
Выполнена ЧТКА со стентированием инфаркт-связанной артерии, % (n)	90,2 (157)	94,1 (48)	0,2391
Проведен системный тромболизис (догоспитально), % (n)	13,2 (23)	11,7 (6)	0,1241
Выполнено стентирование КА, % (n)	78,1 (136)	80,3 (41)	0,5302
Медикаментозное лечение			
Противовирусные препараты, % (n)	79,8 (139)	80,3 (41)	0,8922
Глюкокортикостероиды, % (n)	53,4 (93)	84,3 (43)	0,0041
Ингибитор янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2), % (n)	26,4 (46)	23,5 (12)	0,1010
Моноклональные антитела, % (n)	11,4 (20)	21,5 (11)	0,7739

Всем пациентам в первые сутки при поступлении была выполнена эхокардиография. В таблице 4 представлены некоторые результаты сравнения показателей Эхо КГ у пациентов обеих групп.

В результате наблюдения пациентов с летальным исходом было обнаружено, что у них чаще встречались сниженные уровни фракции выброса и систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана, что является показателем дисфункции правого желудочка сердца. Кроме того, у этих больных были зафиксированы увеличенные значения давления в легочной артерии (РСДЛА), что указывает на присутствие легочной гипертензии. Эти находки подчеркивают серьезность сердечно-сосудистой нагрузки у пациентов, которые не пережили болезнь, и могут служить важными маркерами оценки состояния пациентов с тяжелыми формами заболеваний.

Таблица 4 – Данные ЭХО КГ

Параметр	Группа 1 (благоприятный исход госпитализации) (n = 174)	Группа 2 (неблагоприятный исход госпитализации) (n = 51)	p
Фракция выброса левого желудочка, %	48,7 ± 10,8	41,6 ± 12,2	< 0,0001
Оценка систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE), мм	18,7 ± 3,0	16,0 ± 3,7	< 0,0001
Расчетное систолическое давление в легочной артерии (РСДЛА), мм рт. ст.	30,0 ± 11,9	42,9 ± 20,9	< 0,0001
Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка рассчитана по Simpson; *M ± σ, где M – средняя величина, σ – стандартное отклонение.			

Результаты проведенной КАГ представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Особенности поражения коронарного русла

Показатель	Группа 1 (n = 174)	Группа 2 (n = 51)
Однососудистое поражение, n (%)	50 (28,7)	10 (19,6)
Двухсосудистое поражение, n (%)	38 (21,8)	8 (15,6)
≥ 3 пораженных сосудов, n (%)	78 (44,8)	33 (64,7)
Отсутствие стенозов КА по данным ангиографии	8 (4,6)	0

Примечание: * p < 0,005 (показатель рассчитан при помощи хи-квадрата по Пирсону).

Далее были оценены показатели воспалительных маркеров (уровня С-реактивного белка, ферритина, фибриногена, прокальцитонина).

В таблице 6 указаны некоторые биохимические характеристики групп.

Таблица 6 – Биохимические показатели воспаления и тромботического риска

Показатель	Группа 1 (n = 174)	Группа 2 (n = 51)	p
СРБ на 7-е сутки (максимальный уровень), мг/л	105,9 ± 71,1	185,7 ± 105,3	< 0,0001
СРБ при поступлении, мг/л	72,1 ± 57,0	98,4 ± 94,0	0,0243
Ферритин, мкг/л	270,7 ± 224,2	786,5 ± 373,5	< 0,0001
Фибриноген, г/л	5,2 ± 2,1	5,6 ± 1,7	0,2394
D-димер (при поступлении), нг/мл	565 ± 2 046,6	2 820,4 ± 6 936,07	< 0,0001
Прокальцитонин на 7-е сутки (максимальный уровень), нг/мл	0,9 ± 2,6	4,9 ± 5,51	< 0,0001
Прокальцитонин (уровень при поступлении), нг/мл	0,3 ± 1,2	1,1 ± 2,6	0,0031

Примечание: *M ± σ, где M – средняя величина, σ – стандартное отклонение.

В ходе анализа данных основной группы пациентов было отмечено явное усиление маркеров воспалительного процесса. При первичном обращении в клинику средний уровень С-реактивного белка (СРБ) в группе 1 был равен 72,1 мг/л с отклонением 57,0 мг/л, в то время как в группе 2 он достигал 98,4 мг/л с отклонением 94,0 мг/л, что указывает на статистическую значимость ($p = 0,0243$). На седьмой день после госпитализации показатель СРБ в группе пациентов, которые выжили, составил 105,9 мг/л с отклонением 71,1 мг/л, в отличие от группы с летальным исходом, где этот показатель достиг 185,7 мг/л с отклонением 105,3 мг/л. Наблюдалась корреляция высоких уровней СРБ с увеличением риска смертности ($r = 0,3786$).

Помимо этого, был проанализирован уровень ферритина, который в среднем в группе 1 равнялся 270,7 мкг/л с отклонением 224,2 мкг/л, а в группе 2 – значительно больше, равняясь 786,5 мкг/л с отклонением 373,5 мкг/л, демонстрируя твердую ассоциацию с летальным исходом ($r = 0,6346$). Дополнительно было выявлено, что уровни D-димера и прокальцитонина значительно отличались между группами и были связаны с повышенной смертностью ($p < 0,0001$; $r = 0,2454$ для D-димера и $p < 0,0001$; $r = 0,4408$ для

прокальцитонина), что согласуется с мировыми исследованиями. Значение этих биомаркеров велико, учитывая, что различия были заметны сразу же при поступлении пациентов в больницу.

Отдельное внимание заслуживает связь между неблагоприятным исходом и повышением показателей маркеров некроза миокарда. В частности, средний уровень тропонина I в основной группе составлял 7,4 нг/мл с отклонением 9,0 нг/мл, тогда как в контрольной группе этот уровень был ниже – 4,4 нг/мл с отклонением 7,0 нг/мл ($p = 0,0147$).

Исследование липидного обмена, проведенное в начале участия пациентов в исследовании, показало, что средние уровни общего холестерина и липопротеидов высокой плотности были значительно выше у тех, кто пережил заболевание ($p < 0,005$), в то время как уровни холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов существенных изменений между подгруппами не показали. Несмотря на полученные результаты, параметры липидного спектра не продемонстрировали достоверного влияния на уровень смертности. Показатели липидного спектра представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Показатели липидного спектра

Показатель	Группа 1 (n = 174)	Группа 2 (n = 51)	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,0454 ± 1,4	4,400 ± 1,1	0,0009
ЛПВП, ммоль/л	1,2674 ± 1,4	1,033 ± 1,4	0,0020
ЛПНП, ммоль/л	2,6640 ± 1,2	2,343 ± 1,0	0,0778
Триглицериды, ммоль/л	1,8638 ± 1,9	1,690 ± 0,9	0,2646

Примечание: *M ± σ, где M – средняя величина, σ – стандартное отклонение.

3.2 Отбор информативных переменных регрессионной модели

После оценки общих показателей нами был произведен отбор наиболее значимых переменных. Методом корреляционного анализа было первоочередно отобрано 22 переменных. Однако, для выявления наиболее значимых

предикторов неблагоприятного прогноза при ОКС в сочетании с НКИ, а также для разработки прогностической модели для оценки риска летального исхода в госпитальном периоде был использован метод математической регрессии. Наиболее полно специфика проведенного метода описана в работах [2, 6].

Начнем с определения некоторых понятий:

Коэффициент корреляции – обозначаемый как r , характеризует степень зависимости между двумя переменными X и Y .

При работе с выборками ограниченного объема вычисляется выборочный коэффициент корреляции (r_{XY}), значение которого может отклоняться от теоретического коэффициента корреляции ρ_{XY} . Коэффициент корреляции r_{XY} является значимым, при теоретическом коэффициенте $|\rho_{XY}| \neq 0$. Для проверки значимости в качестве критерия принимают случайную величину:

$$T_r = \frac{r_{XY} \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r_{XY}^2}} \quad (3)$$

При выполнении неравенства:

$$|T_r| > t(1-\alpha, n-2) \quad (4)$$

где $t(1-\alpha, n-2)$ – квантиль распределения Стьюдента с $k = n - 2$, тогда коэффициент корреляции r_{XY} является значимым и можно говорить о наличии статистической связи между двумя величинами X и Y . При выборке, состоящей из 225 наблюдений $t(1-0,05, 225-2) = 1,96$.

Понятия зависимой и независимой переменной используются при построении регрессионных моделей. Независимая переменная влияет на зависимую переменную, которая в данном исследовании – это факт наступления летального исхода в момент госпитализации (Y). Примерами независимых переменных являются возраст, наличие пневмонии, уровень маркеров

воспаления и т. д. [18].

Из 120 изучаемых факторов исходно отобраны 22, удовлетворявшие двум требованиям (соответствующие им независимые переменные обозначены как X1, X2 и т. д.):

- значимая корреляция с зависимой переменной (летальный исход);
- слабая корреляция этих независимых переменных между собой.

Таковыми переменными оказались: X1 – возраст пациента в годах, X2 – пол, X3 – класс ОЧН по Killip, X4 – наличие фибрилляции предсердий, X5 – тяжесть течения SARS COV-2 инфекции (0 – легкое и среднетяжелое; 1 – тяжелое и крайне тяжелое), X6 – наличие пневмонии, X7 – анемия (как при поступлении, так и в момент госпитализации), X8 – уровень сывороточного железа, X9 – наличие острого почечного повреждения, X10 – хроническая болезнь почек в анамнезе, X11 – уровень СРБ, X12 – уровень D-димера, X13 – уровень Ферритина, X14 – прокальцитонин, X15 – альбумин, X16 – креатинин при поступлении, X17 – максимальный уровень повышения креатинина, X18 – проведенное ЧКВ, X19 – фракция выброса левого желудочка (при проведении ЭХО-КГ в 1 сутки), X20 – TAPSE, X21 – РСДЛА, X22 – уровень гликемии на момент поступления [14].

Затем рассчитаны коэффициенты попарной корреляции для определения степени влияния переменных. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Коэффициенты попарной корреляции для 22 переменных модели

	Y	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	X11	X12	X13	X14	X15	X16	X17	X18	X19	X20	X21	X22
Y	1,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
X1	0,4	1,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
X2	-0,2	-0,4	1,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
X3	0,3	0,1	0,0	1,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
X4	0,2	0,3	0,0	0,2	1,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
X5	0,6	0,3	-0,2	0,2	0,2	1,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
X6	0,3	0,3	-0,1	0,2	0,2	0,5	1,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
X7	0,4	0,4	-0,3	0,2	0,1	0,4	0,3	1,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
X8	-0,3	-0,2	0,1	-0,2	-0,1	-0,2	-0,2	-0,4	1,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
X9	0,6	0,3	-0,1	0,3	0,2	0,5	0,3	0,4	-0,2	1,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
X10	0,2	0,3	-0,1	0,2	0,3	0,3	0,2	0,3	-0,2	0,3	1,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
X11	0,4	0,2	0,0	0,1	0,1	0,4	0,3	0,2	-0,3	0,3	0,1	1,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
X12	0,2	0,0	0,0	0,1	0,0	0,2	0,1	0,1	-0,1	0,2	0,0	0,1	1,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
X13	0,6	0,2	-0,1	0,2	0,1	0,6	0,4	0,2	-0,2	0,5	0,2	0,4	0,2	1,0			—	—	—	—	—	—	—
X14	0,4	0,2	-0,1	0,2	0,1	0,4	0,3	0,2	-0,2	0,4	0,2	0,4	0,2	0,5	1,0		—	—	—	—	—	—	—
X15	-0,6	-0,3	0,2	-0,1	-0,1	-0,5	-0,3	-0,4	0,3	-0,5	-0,2	-0,4	-0,2	-0,5	-0,5	1,0	—	—	—	—	—	—	—
X16	0,3	0,1	0,1	0,4	0,1	0,2	0,2	0,2	-0,2	0,4	0,3	0,1	0,2	0,3	0,3	-0,2	1,0	—	—	—	—	—	—
X17	0,6	0,2	-0,1	0,3	0,1	0,4	0,3	0,3	-0,3	0,6	0,2	0,3	0,3	0,4	0,5	-0,5	0,5	1,0	—	—	—	—	—
X18	-0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	-0,2	-0,2	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0	-0,1	-0,2	-0,1	0,1	-0,1	-0,1	1,0	—	—	—	—
X19	-0,3	-0,1	0,0	-0,4	-0,2	-0,3	-0,2	-0,3	0,2	-0,4	-0,2	-0,2	-0,2	-0,1	-0,2	0,2	-0,2	-0,2	-0,3	1,0	—	—	—

Продолжение Таблицы 8

	Y	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	X11	X12	X13	X14	X15	X16	X17	X18	X19	X20	X21	X22
X20	-0,3	-0,2	0,1	-0,3	-0,3	-0,2	-0,1	-0,1	0,2	-0,4	-0,2	-0,1	-0,2	-0,2	-0,2	0,3	-0,3	-0,3	0,0	0,5	1,0	—	—
X21	0,4	0,2	0,0	0,4	0,2	0,3	0,2	0,2	-0,2	0,3	0,1	0,2	0,1	0,3	0,2	-0,3	0,2	0,3	0,0	-0,5	-0,4	1,0	—
X22	0,3	0,2	-0,3	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	-0,2	0,2	0,3	0,1	0,3	0,2	0,1	-0,2	0,1	0,2	-0,1	-0,2	-0,2	0,1	1,0

Из формулы (4) следует, что коэффициенты корреляции, превышающие 0,142, являются значимыми и могут быть включены в расчет регрессионной модели.

Важно подчеркнуть, что проанализированные независимые переменные демонстрируют лишь незначительную корреляцию друг с другом, с коэффициентами корреляции, не превышающими 0,70 по абсолютной величине. Этот факт служит преимуществом для статистического анализа, так как минимизирует риск возникновения мультиколлинеарности в рамках регрессионной модели. Мультиколлинеарность может негативно повлиять на надежность и точность оценок коэффициентов модели, поэтому отсутствие сильной корреляции между независимыми переменными обеспечивает более точные и валидные результаты регрессионного анализа.

3.3 Построение логистической регрессионной модели

Изначально в качестве математической модели была принята регрессионная логистическая модель, вычисляющая вероятность неблагоприятного исхода (в нашем случае летальный исход госпитализации), так как зависимая переменная Y принимает только два значения что представлено на рисунке 3:

1

наступление неблагоприятного исхода,
условное обозначение НИ

0

благоприятный исход,
условное обозначение БИ

В общем виде эта модель, определяется выражением:

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-z(X)}}$$

где $\beta_0 + \sum_{j=1}^M \beta_j X_j$ β_j – неизвестные коэффициенты регрессионной модели
 X_j – независимые переменные (факторы) модели,
 значение $p(X)$ интерпретируется как вероятность неблагоприятного исхода

Рисунок 3 – Значения переменной Y

Для прогнозирования значений переменной Y (0 или 1) используется следующее правило:

$$Y = \begin{cases} 0, & \text{если } p(x) \leq C_p; \\ 1, & \text{если } p(x) > C_p, \end{cases} \quad (5)$$

где C_p — это величина порога ($0 < C_p < 1$)

Очевидно, что от выбора пороговой величины C_p зависят точностные характеристики логистической регрессионной модели.

Так как коэффициенты β_j неизвестны, то для них вычисляются соответствующие оценки b_j и такой вид принимает выборочное (экспериментальное) уравнение логистической регрессии, где $\hat{p}(X)$ – оценка вероятности неблагоприятного исхода:

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1 + e^{-\left[b_0 + \sum_{j=1, j \neq 11}^{15} b_j X_j \right]}} \quad (6)$$

Метод наименьших квадратов был использован для вычисления оценок b_j , расчеты выполнялись в модуле РЕГРЕССИЯ статистического пакета SPSS (версия 22).

Для проверки логистической модели (7) используют три характеристики [2]:

- коэффициент чувствительности $K_{чув}$ – оценка вероятности правильного прогнозирования неблагоприятного исхода;
- коэффициент специфичности $K_{спец}$ – оценка вероятности правильного прогнозирования благоприятного исхода;
- коэффициент точности $K_{точ}$ – оценка вероятности правильного прогнозирования неблагоприятного исхода и правильного прогнозирования благоприятного исхода.

Для вычисления этих коэффициентов будем использовать таблицу результатов прогнозирования, описанную в работах [2, 7, 18].

Коэффициенты чувствительности и специфичности вычисляются следующим образом:

$$K_{чув} = \frac{d}{c + d}; \quad (7)$$

$$K_{спец} = \frac{a}{a + b}; \quad (8)$$

$$K_{точ} = \frac{a + d}{a + b + c + d}. \quad (9)$$

Показатели величин a , b , c , d и коэффициентов $K_{чув}$, $K_{спец}$, $K_{точ}$ определяются значением C_p , включённым в уравнение (10).

С применением модуля «Регрессия» из пакета SPSS на основе пространственной выборки, состоящей из 225 пациентов, было построено уравнение регрессии (6).

При изменении значения порога C_p , был рассчитан коэффициент $K_{точ}(C_p)$ как функция от C_p . Затем было определено значение C_p , при котором функция $K_{точ}(C_p)$ достигала максимального значения.

На рисунке 3 представлены значения функции $K_{точ}(C_p)$. Можно установить, что при $C_p = 0,4$ коэффициент точности достигает максимального значения [19].

Затем, согласно уравнению (6), вычислялись b_j , с использованием модуля РЕГРЕССИЯ пакета SPSS.

При выборе значимых независимых переменных для использования в логистической регрессионной модели использовался метод Вальда. Этот подход подразумевает пошаговую стратегию, начиная с модели, содержащей только одну переменную. Затем на каждом последующем шаге в модель добавляется новая переменная, которая обладает наивысшей информативностью и значимостью на данном этапе. В таблице 9 приведены значения $K_{чув}$, $K_{спец}$, $K_{точ}$, вычисляемые на каждом шаге процедуры введения независимых переменных в логистическую регрессионную модель при оптимальном уровне $\hat{C}_p = 0,4$. На восьмом шаге имеем значения коэффициентов: $K_{чув} = 96,5$; $K_{спец} = 88,2$; $K_{точ} = 94,6$. Что говорит о высоких точностных характеристиках модели.

Таблица 9 – Характеристика процедуры введения независимых переменных модели

	Наблюденные	Предсказанные			
		VAR00001		Процент правильных	
		,00	1,00		
Шаг 1	VAR00001	,00	154	19	89,0
		1,00	11	40	78,4
	Общая процентная доля				86,6
Шаг 2	VAR00001	,00	164	9	94,8
		1,00	12	39	76,5
	Общая процентная доля				90,6
Шаг 3	VAR00001	,00	164	9	94,6
		1,00	12	39	76,5
	Общая процентная доля				90,6
Шаг 4	VAR00001	,00	164	9	94,9
		1,00	7	44	86,3
	Общая процентная доля				92,9
Шаг 5	VAR00001	,00	168	5	97,1
		1,00	7	44	86,3
	Общая процентная доля				94,6
Шаг 6	VAR00001	,00	165	8	95,4
		1,00	6	45	88,2
	Общая процентная доля				93,8
Шаг 7	VAR00001	,00	166	7	96,0
		1,00	8	43	84,3
	Общая процентная доля				93,3
Шаг 8	VAR00001	,00	167	6	96,5
		1,00	6	45	88,2
	Общая процентная доля				94,6

В таблице 10 во втором столбце приведены вычисляемые на каждом шаге коэффициенты и соответствующие P -величины. Для уровня значимости 0,05 значимы те коэффициенты уравнения регрессии, для которых $P < 0,05$. Результаты вычисления коэффициентов на последнем шаге с указанием обозначения переменных приведены в таблице 11.

Таблица 10 – Характеристика процедуры введения независимых переменных модели

Шаг 6 ^г	VAR00002	,081	,012	1,084
	VAR00006	2,571	,020	13,078
	VAR00010	2,131	,001	8,424
	VAR00014	,004	,000	1,004
	VAR00016	-,151	,033	,860
	VAR00023	,163	,014	1,177
	Константа	-9,234	,008	,000
	Шаг 7 ^д	VAR00002	,096	,006
VAR00006		3,209	,008	24,761
VAR00010		2,531	,000	12,568
VAR00011		-1,455	,056	,233
VAR00014		,004	,000	1,004
VAR00016		-,142	,048	,867
VAR00023		,189	,008	1,208
Константа		-11,007	,004	,000
Шаг 8 ^е	VAR00002	,094	,008	1,099
	VAR00005	1,663	,054	5,275
	VAR00006	3,627	,007	37,591
	VAR00010	2,723	,000	15,223
	VAR00011	-2,250	,015	,105
	VAR00014	,005	,000	1,005
	VAR00016	-,168	,026	,845
	VAR00023	,214	,009	1,239
	Константа	-11,463	,004	,000

a. Переменные, введенные на шаге 1: VAR00010.

b. Переменные, введенные на шаге 2: VAR00006.

c. Переменные, введенные на шаге 3: VAR00014.

d. Переменные, введенные на шаге 4: VAR00023.

e. Переменные, введенные на шаге 5: VAR00002.

f. Переменные, введенные на шаге 6: VAR00016.

g. Переменные, введенные на шаге 7: VAR00011.

h. Переменные, введенные на шаге 8: VAR00005.

Таблица 11 – Результаты вычисления коэффициентов

Фактор	Обозначения в пакете SPSS	Обозначения в логистической модели	Коэффициенты b_j	P -величина
Возраст пациента	VAR 00002	X1	0,094	0,008
Наличие фибрилляции предсердий (исключая возникшую на фоне ОКС)	VAR 00005	X4	1,663	0,054
Тяжелое и крайне тяжелое течение НКИ	VAR 00006	X5	3,627	0,007
Наличие острого почечного повреждения	VAR 00010	X9	2,723	0,000
ХБП	VAR 00011	X10	-2,250	0,015
Уровень ферритина, нг/мл	VAR 00014	X13	0,005	0,000
Альбумин, г/л	VAR 00016	X15	-0,168	0,026
Уровень гликемии на момент поступления ммоль/л	VAR 00023	X22	0,214	0,009
Константа	Константа	b_0	-11,463	0,004

Переменные, не вошедшие в таблицу 10, неинформативны, так как их включение в уравнение регрессии ухудшает значение критерия отбора независимых переменных, и поэтому они не вошли в построенное уравнение.

Подставим вычисленные коэффициенты b_j в уравнение (3). Получаем следующую логистическую модель (10):

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1 + e^{-Z(X)}} \quad (10)$$

где

$$Z(X) = -11,463 + 0,094X_1 + 1,633X_4 + 3,627X_5 + 2,723X_9 + 2,250X_{10} + 0,05X_{13} - 0,168X_{13} + 0,2145X_{22} \quad (11)$$

Подставляя функцию (11) в (10), получаем логистическое уравнение регрессии:

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-[-11,463 + 0,094X_1 + 1,663X_4 + 3,627X_5 + 2,723X_9 + 2,250X_{10} + 0,05X_{13} - 0,168X_{15} + 0,2145X_{22}]} \quad (12)$$

Клинический пример. 77-летний пациент А. был доставлен в приемный покой РСЦ № 1 с симптомами острого коронарного синдрома, сопровождающегося элевацией ST-сегмента.

Из анамнеза заболевания известно, что у пациента обнаружена ишемия с 2000 года; за промежуток времени до настоящего момента ему неоднократно проводились кардиологические вмешательства. В 2008 году пациенту было сделано коронарное стентирование по поводу стенокардии, в 2019 году перенесен инфаркт миокарда с последующим стентированием. Рекомендации по лечению пациент выполнял не регулярно. В 2020 году поступление в больницу произошло с ОКС и одновременно диагностирован COVID-19, осложненный двусторонней пневмонией.

Пациент ранее страдал ишемической болезнью сердца, перенес коронарные вмешательства, включая стентирование, и столкнулся с инфарктами миокарда. На момент обращения испытывал типичные симптомы стенокардии, что подтвердила электрокардиограмма с признаками задненижнего инфаркта миокарда на острой стадии. Диагноз инфаркта миокарда был подтвержден положительной динамикой кардиомаркеров.

По анамнезу жизни пациента установлено, что он страдает гипертонической болезнью уже 20 лет, успешно контролируя давление лекарственным препаратом периндоприл. С 1998 года диагностирован сахарный диабет 2 типа, для контроля

которого пациент принимает комбинацию медикаментозных средств: вилдаглиптин, инсулин и метформин.

Пациент ранее не сталкивался с инфекцией SARS-CoV-2 и не получал вакцинацию от нее.

Во время осмотра состояние пациента оценено как тяжелое, но внешние признаки заболевания не выражены: кожные покровы чистые, но отмечается приглушенность сердечных тонов, артериальное давление и частота сердечных сокращений выше нормы, ритм сердца синусовый. Расширения границ сердца влево и жесткое дыхание указывают на проблемы с сердечно-сосудистой и дыхательной системами. Отсутствуют видимые отеки и болезненные ощущения в области живота, сохранившаяся нормальная температура тела и удовлетворительное насыщение кислородом.

На момент обследования обнаружен умеренный лейкоцитоз и лимфопения в общем анализе крови, что в сумме с биохимическими показателями подтверждает наличие воспалительного процесса в организме пациента: СРБ 57 ммоль/л; ферритин 1100 ммоль/л; фибриноген 5,6 ммоль/л; нефропатия, креатинин 120 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-ЕПІ): 48,91 мл/мин/1,73 м². Синдром дислипидемии: холестерин 5,8 ммоль/л, ЛПНП – 2,09 ммоль/л, ЛПВП – 1,4 ммоль/л, триглицериды 5,13 ммоль/л. Альбумин – 40,3 ммоль/л. Декомпенсация СД: гликемия 25 ммоль/л.

По ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 97 уд. в мин, острая стадия крупноочагового переднего инфаркта миокарда. Крупноочаговые изменения нижней стенки.

Коронарографическое исследование показало присутствие стенозов в коронарных артериях пациента: 65 % стеноз в проксимальном сегменте правой коронарной артерии (ПКА), 95 % стеноз в среднем сегменте передней нисходящей артерии (ПНА), 40 % ограничений в обтурирующей артерии (ОА) и её ветвях, а также 60 % стеноз в ПКА. В ответ на эти находки была выполнена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) с имплантацией двух стентов с лекарственным покрытием (DES) в ПНА.

Через 12 часов после процедуры у пациента вновь возникли сильные боли в

груди и умеренная одышка. Дополнительное обследование коронарной ангиографии (КАГ) выявило рестеноз в месте установленного стента. В результате было выполнено еще одно стентирование ПНА с установкой стента DES, после чего боль в груди у пациента уменьшилась.

Эхокардиография выявила следующие изменения: расширение левого предсердия, увеличение толщины стен левого желудочка, уменьшенную глобальную сократимость миокарда и фракцию выброса (ФВ) равную 48 % по методу Симпсону.

Данные компьютерной томографии органов грудной клетки показали признаки двусторонней пневмонии, вероятно вирусного происхождения, с поражением легочной ткани до 25 %.

При поступлении полимеразная цепная реакция (ПЦР) на SARS CoV-2 подтвердила положительный результат.

Клинический диагноз пациента включает следующее:

- ишемическая болезнь сердца;
- острый повторный (третий) Q-позитивный передний инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST на фоне острого тромбоза стента;
- постинфарктный кардиосклероз;
- гипертоническая болезнь третьей стадии с артериальной гипертензией второй степени;
- хроническая сердечная недостаточность IIa стадии, функциональный класс III по классификации NYHA;
- сахарный диабет 2-го типа с целевым уровнем HbA1c $\leq 8,0\%$;
- диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек СЗБА1;
- различные состояния, включая стеатогепатоз, варикозную болезнь, хроническую церебральную ишемию и другие запущенные состояния.

На момент нахождения в стационаре пациент получал: аспирин 75 мг/сутки, тикагрелор 90 мг 2 р/сутки, фраксипарин 0,3 мл/сутки, аторвастатин 40 мг/сутки, эзетимиб 10 мг/сутки, бисопролол 5 мг/сутки, эплеренон 50 мг/день, эмпаглифлозин 25 мг/сутки, торасемид 5 мг/сутки, омепразол 20 мг/сутки,

периндоприл 5 мг/сутки с последующим переводом на валсартан + сакубитрил 25 мг 2 р/сутки, доксазозин 2 мг/сутки, инсулин райзодег 23 ЕД утром перед завтраком и 15 ЕД вечером перед ужином. Фавипиравир по схеме, олумиант 4 мг по схеме (с учетом SARS COV-2 инфекции, вирусной пневмонии) [3].

Наличие инфаркта миокарда, SARS CoV-2 инфекции вынуждает применить описываемый авторами метод диагностики для оценки риска смерти и возможной коррекции терапии. Необходимые характеристики, а именно возраст, высокий уровень ферритина, признаки ОПП и высокий уровень гликемии на момент поступления были внесены в математическую формулу, запрограммированную в табличном процессоре Excel. Полученный результат соответствовал высокому риску неблагоприятного прогноза (более 0,5), благодаря чему была произведена интенсификация противовоспалительной терапии, назначена нутритивная поддержка (включая парентеральное питание). Пациент выписан на 27-е сутки [3].

В настоящий момент чувствует себя удовлетворительно, выполняет рекомендации. Бытовые физические нагрузки переносит хорошо.

Вышеозначенный клинический случай демонстрирует эффективность предлагаемого метода в отношении скрининговой диагностики пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом. Это позволяет как облегчить маршрутизацию пациентов внутри отделений (включая отделения интенсивной терапии), так и повысить бдительность медицинского персонала к развитию осложнений. Дополнительно стоит отметить, что из большого пула параметров, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, существенно меньшее количество требуется для достоверного предсказания летального исхода, что в свою очередь позволяет эффективнее сконцентрировать внимание врача.

Таким образом, в работе представлен способ выявления больных ОКС в сочетании с SARS CoV-2 инфекцией с крайне высоким риском внутригоспитальной летальности. Основанный на данных доступного в рамках федерального стандарта диагностики и лечения данной нозологии обследования, способ является доступным и простым в применении. Его широкое использование

в практике позволит выявлять таких пациентов, что способствует оптимизации их ведения и предотвращению смерти.

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

Отмечено повышение срока госпитализации пациентов с сопутствующей SARS CoV-2 инфекцией, так среднее количество койко-дней (КД) составило $21,8 \pm 11,6$.

После выписки было продолжено наблюдение за включенными пациентами.

Частота комбинированной конечной точки, включающей смерть от всех причин, тромбоз стента, ЧТКА со стентированием по поводу нестабильной стенокардии, повторный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, составила через 12 месяцев после выписки 13,8 % ($n = 24$). Из них смерть составила 45,8 % ($n = 11$). Что примечательно, пациенты с неблагоприятным годичным прогнозом значительно не различались от основной группы.

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

Таблица 12 – Характеристика процедуры введения независимых переменных модели полугодовых исходов

Наблюдаемые		Предсказанные			
		VAR00001		Процент правильных	
		,00	1,00		
Шаг 1	VAR00001	,00	106	27	79,7
		1,00	21	19	47,5
	Общая процентная доля				72,3
Шаг 2	VAR00001	,00	104	29	78,2
		1,00	19	21	52,1
	Общая процентная доля				72,3
Шаг 3	VAR00001	,00	107	26	80,5
		1,00	17	23	57,5
	Общая процентная доля				75,1
Шаг 4	VAR00001	,00	107	26	80,5
		1,00	15	25	62,5
	Общая процентная доля				76,3
Шаг 5	VAR00001	,00	105	28	78,9
		1,00	15	25	62,5
	Общая процентная доля				75,1

На последнем шаге получаем значения коэффициентов: $K_{чув} = 62,5$; $K_{спец} = 78,9$; $K_{точ} = 75,1$. Что говорит о высоких точностных характеристиках модели, однако ее прогностическая точность уступает модели, разработанной нами для оценки риска неблагоприятного госпитального исхода у пациентов с острым коронарным синдромом и SARS-Cov2 инфекцией.

Через три месяца после выписки из стационара у 46 % опрошенных из основной группы сохранялись симптомы, в том числе общая слабость (55 %) и плохая переносимость физических нагрузок (46 %). Ни у одного из пациентов не было лихорадки или признаков острого заболевания.

Таблица 13 – Характеристики процедуры введения независимых переменных модели

		В	Знач.	Exp.(В)
Шаг 1 ^a	VAR00002	,070	,000	1,073
	Константа	-5,973	,000	,003
Шаг 2 ^b	VAR00002	,074	,000	1,077
	VAR00012	,310	,038	1,364
	Константа	-7,855	,000	,000
Шаг 3 ^c	VAR00002	,075	,000	1,078
	VAR00004	1,515	,021	4,548
	VAR00012	,290	,053	1,337
	Константа	-9,101	,000	,000
Шаг 4 ^d	VAR00002	,073	,000	1,075
	VAR00004	1,658	,014	5,247
	VAR00006	1,097	,011	2,995
	VAR00012	,268	,072	1,308
	Константа	-9,298	,000	,000
Шаг 5 ^e	VAR00002	,071	,001	1,074
	VAR00004	1,679	,013	5,360
	VAR00006	1,143	,010	3,135
	VAR00010	1,017	,020	2,765
	VAR00012	,245	,088	1,277
	Константа	1,017	,020	2,765

a. Переменные, введенные на шаге 1: VAR00002.

b. Переменные, введенные на шаге 2: VAR00012.

c. Переменные, введенные на шаге 3: VAR00004.

d. Переменные, введенные на шаге 4: VAR00006.

e. Переменные, введенные на шаге 5: VAR00010.

Исследование течения заболевания у лиц с острыми коронарными событиями, развившимися на фоне новой коронавирусной инфекции в течение года от момента выявления, показало необходимость более интенсивного лечения и длительного наблюдения, возможно, пожизненного.

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

В рамках проведенного исследования метаболомные анализы были выполнены для 73 пациентов. Результаты показали, что смертность в данной выборке составила 15,07%, что соответствует 11 случаям. Пациенты в исследовании были категоризированы в две основные группы в зависимости от конечного результата лечения: те, кто выздоровел, и те, кто скончался во время госпитализации.

Проведенная оценка плазменных образцов данных групп выявила значимые метаболиты, которые могут коррелировать с исходом заболевания. Статистическую значимость различий между метаболитными паттернами умерших и выживших пациентов оценивали с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Этот метод позволяет сравнивать две независимые выборки без предположения о нормальном распределении данных. За критическое значение, определяющее пороговый уровень статистической значимости различий между подгруппами, было установлено $MW_crit = 32$. Это значение служит референсной точкой для определения степени выраженности различий между метаболитическими профилями больных с различными исходами заболевания.

Исследование, проведенное с участием 73 пациентов, выявило различия в возрастных группах среди тех, кто испытал благоприятный исход госпитализации, и тех, кто скончался. В среднем, пациенты с благоприятным исходом были моложе ($63,6 \pm 9,6$ лет), чем те, кто умер ($73,0 \pm 8,2$ года), при этом различие оказалось статистически значимым ($p = 0,003$). По половому составу, в первой группе было 37 мужчин и 24 женщины, а во второй — 5 мужчин и 6 женщин. Все умершие пациенты столкнулись с острым коронарным синдромом с подъемом ST-сегмента, в то время как среди тех, кто выздоровел, большинство также имели данный диагноз, за исключением пяти пациентов с ОКС без подъема ST.

Анализ течения инфекции SARS-CoV-2 показал, что в группе благоприятного исхода наблюдалось 22 случая легкого или бессимптомного течения, 26 среднетяжелого и 12 тяжелого. В группе с летальным исходом все пациенты имели симптомы, при этом у одного было легкое течение, у одного среднетяжелое и у девяти — крайне тяжелое.

Далее были выявлены показатели, которые значимо различались между этими группами. Частота фибрилляции предсердий была выше среди умерших ($p < 0,05$), уровень сывороточного железа был ниже ($p < 0,001$), как и уровень альбумина ($p < 0,001$). У пациентов с летальным исходом также наблюдались повышенные уровни D-димера ($p < 0,0001$) и С-реактивного белка ($p = 0,0243$), а также более плохие показатели сократимости миокарда ($p < 0,0001$). Значимых различий в степени поражения коронарных артерий и значениях параметров липидного спектра обнаружено не было.

На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных, подтверждающих выводы основной части исследования, был выполнен анализ ключевых метаболитов. При сравнении средних значений обнаружена насыщенность выбранных метаболитов группами церамидов (19 соединений), а также пятью метаболитами класса сфингомиелинов и четырьмя метаболитами класса гликозилцерамидов.

Следующим этапом были определены ключевые метаболиты в исследуемых подгруппах больных. При сравнении средних значений показателей выявлено «насыщение» выделенных метаболитов группой церамидов (19 соединений, таблица 11), а также пять метаболитов класса сфингомиелинов (SM) и четыре метаболита, относящиеся к классу гликозилцерамидов (GC).

Таблица 14 – Значения ключевых метаболитов в исследуемых группах

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

Продолжение Таблицы 14

SM(d18 : 1/16 : 2 OH)	29	0,750
SM(d18 : 1/18 : 2 OH)	30	0,686
Plasmalogen(p18 : 0/22 : 6)	31	0,655
5-Hydroxyindoleacetic acid	32	1,788
GC(18 : 1/16 : 0)	32	0,561
*MW – значение U статистики Манна-Уитни		

Сравнительный анализ метаболитов показал, что в образцах пациентов, скончавшихся от заболевания, содержание всех метаболитов было значительно ниже, за исключением 5-гидроксииндолуксусной кислоты, уровень которой увеличился более чем в полтора раза. Нормализованные значения площадей пиков церамидов в двух исследуемых группах были представлены на рисунке 8, подтверждая эти наблюдения.

В работе произведена оценка метаболомного профиля у пациентов. Внутри оценённой группы смертность составила 15,07 % (n = 11).

В настоящем исследовании отмечен парадоксальный ответ метаболической системы на острое коронарное событие в сочетании с COVID-19: в подгруппе летальных исходов уровни церамидов существенно ниже, чем в подгруппе выживших, что требует объяснения (пример сравнения содержания церамида (d18:1/22:0) в группах приведен на рисунке 5). В ходе исследования было выявлено единственное исключение среди анализируемых метаболитов: уровень 5-гидроксииндолуксусной кислоты у пациентов с летальным исходом значительно превышал норму, причем увеличение было более чем в полтора раза. Критической особенностью церамидов является их взаимосвязь с уровнями сфингомиелинов и сфингозина, двух других ключевых метаболитов в сфинголипидном метаболизме.

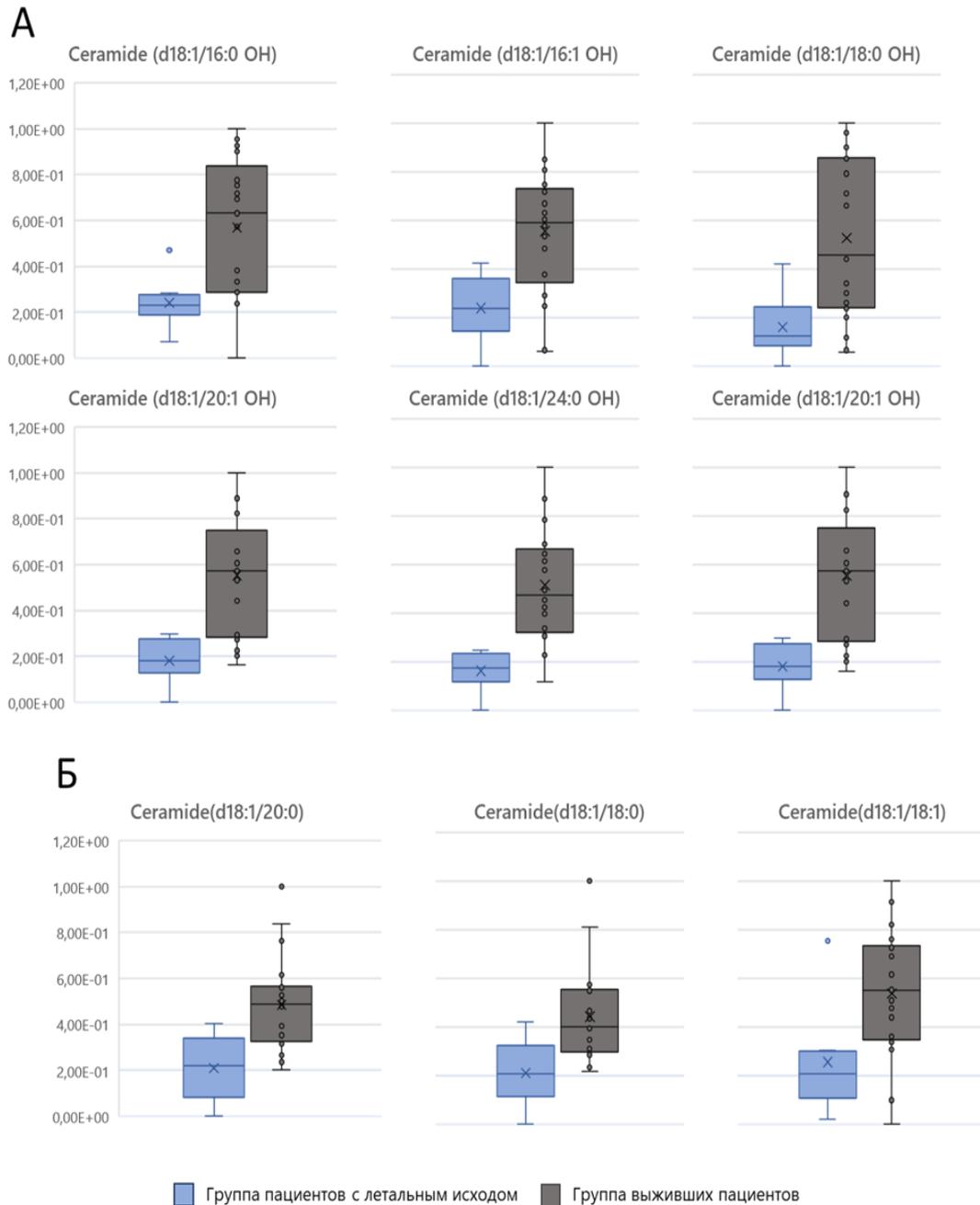


Рисунок 4 – Содержание церамидов (Ceramide) в исследуемых группах:

А) Гидроксилированные церамиды; Б) Церамиды, не имеющие в химической структуре гидроксильных групп

Исследование было уникальным в своем роде, поскольку был изучен специфический фенотип заболевания, характеризующийся одновременным наличием острого коронарного синдрома (ОКС) и инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. К данным моментам в доступной научной литературе не было

информации о подобных случаях.

Предположительно снижение синтеза керамидов при летальном исходе может быть обусловлено истощением запасов их предшественников — метаболитов, которые участвуют в их производстве. Пониженный уровень этих важных строительных блоков мог быть следствием влияния неструктурных белков вируса SARS-CoV-2, который, по-видимому, воздействует на метаболизм керамидов и их предшественников. Это влияние может иметь решающее значение для исхода заболевания и представляет собой важную область для дальнейшего изучения в контексте реакции организма на инфекцию SARS-CoV-2 [17].

Церамиды относительно новая и крайне перспективная мишень как в диагностике, так и в лечении ОКС в целом. В настоящем исследовании выявлены маркеры риска летального исхода, такие как уровни керамида (d18 : 1/22 : 0) и керамида (d18 : 1/24 : 0).

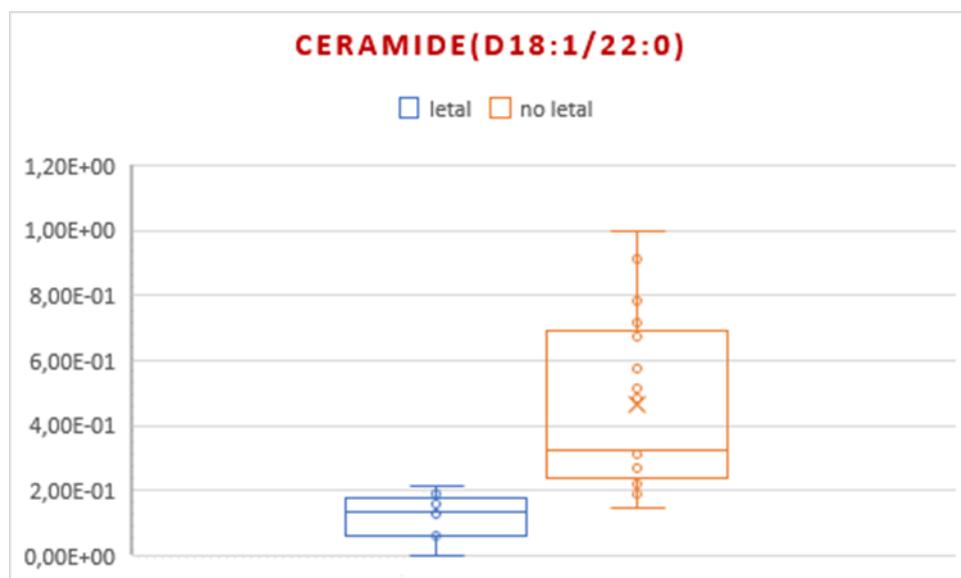


Рисунок 5 – Диаграмма нормализованных значений уровня керамида d18:1/22:0 в исследованных группах

И хотя суммарный вклад повышенного уровня керамидов как маркеров неблагоприятного прогноза скромнее относительно более простых в практическом применении, но не менее достоверных стандартных клинических и лабораторных

показателей, определение метаболитов вызывает неподдельный интерес.

Остается открытым вопрос продолжительности их циркуляции у пациентов, перенесших SARS CoV-2 инфекцию и их связи с пост-ковидным синдромом.

Широкий поиск новых метаболитов в популяции может привести к разработке новых тестовых методик для ранней верификации острого миокардиального повреждения и оценки эффективности лечения, что является крайне перспективным.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе анализа клинико-anamнестических, лабораторных и инструментальных данных установлен ряд факторов, ассоциированных с высокой летальностью у пациентов с ОКС в сочетании с COVID-19. При использовании метода логистической регрессии были определены факторы, наиболее тесно связанные с риском неблагоприятного госпитального прогноза.

В 85 % случаев пациенты с ОКС имели симптомное течение COVID-19. В группе летального исхода не отмечено бессимптомного или легкого течения SARS CoV-2 инфекции [4].

Ожидаемо, что старшая возрастная группа имеет худшие прогнозы выживаемости как при ОКС в целом, так и при COVID-19. В группе неблагоприятного исхода средний возраст составлял $(75,7 \pm 10,1)$ года. Примечательно, что не отмечено существенных гендерных различий в группе неблагоприятного исхода. У обследуемой группы так же не наблюдалось разницы в ОКС с подъемом ST. У 200 человек среди всех поступивших был верифицирован инфаркт миокарда, что в первую очередь связано со спецификой работы отделения и не отражает реальные показатели по всему ОКС в целом (с учётом ОКС бпST низкого риска). Различий по развитию инфаркта миокарда в группах не выявлено. В группе летального исхода несколько чаще отмечен повторный инфаркт миокарда, однако указанная динамика статистически не значима, и требует наблюдений. В то же время вероятен высокий кумулятивный вклад постинфарктного ремоделирования на течение сердечно-сосудистой патологии в целом.

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

Предсказуемо, что в группе позитивного прогноза пневмония встречалась реже 63,2 % ($n = 110$) по результатам мультиспиральной компьютерной томографии. В группе неблагоприятного госпитального исхода поражение легочной ткани по результатам МСКТ регистрировалось в 98 % случаев ($n = 50$) (p

$< 0,001$). Однако любой объём поражения легочной ткани по результатам МСКТ оказывал влияние на смертность ($r = 0,3191$; $p < 0,05$). Дополнительно отметим также, что ни объём поражения на момент поступления, ни динамика через 7–10 дней не отражает реальный объём происходящих патологических процессов, если принимать во внимание скорость их развития. На практике, большую значимость представляет динамическая оценка физикального статуса и анализ газов крови.

Внутреннее влияние на смертность от SARS CoV-2 инфекции оказывает такая фоновая патология как гипертоническая болезнь и сахарный диабет. Группы не имели значимых различий по сопутствующей гипертонической болезни или сахарному диабету, что связано, в первую очередь, с универсальностью подобных факторов для всех коронарных больных.

Декомпенсация СД, по данным литературы, ассоциировалась с худшим прогнозом течения SARS CoV-2 инфекции в целом, что подтверждается в данной работе. Уровни гликемии венозной крови при поступлении коррелировали с прогнозом ($r = 0,3040$; $p < 0,05$) и достоверно различались в группах пациентов с летальным исходом и выживших.

Любая форма фибрилляции предсердий, исключая ассоциированную с ОКС (впервые выявленную), достоверно ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом [17]. Так в группе неблагоприятного исхода она встречалась в 35,2 % случаев ($r = 0,1977$; $p < 0,05$). Наличие фибрилляции предсердий у пациента с ОКС, особенно при условии проведенной ЧТКА со стентированием инфаркт-связанных артерий, обязывает клинициста к проведению достаточно агрессивной тройной терапии, включающей ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел и, преимущественно, прямой антикоагулянт. Трудности нахождения баланса между тромботическими и геморрагическими рисками многократно увеличивает сопутствующий COVID-19.

Группы достоверно различались по наличию анемии (как диагностированной при поступлении, так и развившейся в момент госпитализации) ($p < 0,001$). Анемия любого генеза коррелировала с неблагоприятным прогнозом ($r = 0,35$; $p < 0,05$). Уровни сывороточного железа

достоверно различались в указанных группах. В группе неблагоприятного прогноза они были ниже и составляли в среднем $(6,45 \pm 4,5)$ мкмол/л ($p < 0,001$) [17]. Вышеозначенные данные подчеркивают значимость оценки микронутритивного статуса пациентов, в том числе и в острый период, и своевременную коррекцию, включая парентеральное введение препаратов.

Нутритивная поддержка пациентов с ОКС и новой коронавирусной инфекции (НКИ) в целом, во многих аспектах должна выходить на первый план. Анорексия, связанная с интоксикационным синдромом, одышкой, техническими трудностями питания (включая респираторную поддержку, прон-позицию и т. д.) в совокупности с высокими потребностями организма в исследованной группе выражались в снижении общего уровня белка и альбумина. Низкие концентрации последнего были тесно связаны с риском смерти ($r = -0,554$; $p < 0,001$) [17].

Обособленное место в кумулятивной тяжести пациентов с острыми коронарными событиями занимают пациенты с почечной патологией. Предшествующая ХБП в данных анамнеза связана с летальным исходом. Следует так же отметить, что в исследование не включались пациенты с терминальной почечной недостаточностью. Больные COVID-19 и сопутствующим ОКС, имели более высокий уровень креатинина и мочевины и низкие показатели клиренса креатинина, что, вероятно, является следствием возрастания кумулятивной тяжести состояния. У 10,9 % пациентов группы выживших и у 78,4 % пациентов группы летального исхода было диагностировано острое почечное повреждение. Наличие острого почечного повреждения демонстрирует корреляцию с неблагоприятным прогнозом ($r = 0,64$; $p < 0,05$).

Группа пациентов, которые умерли, отличалась повышенным уровнем воспалительных маркеров. Существующие исследования указывают на то, что у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), у которых обнаруживается повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), прогнозы как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе оказываются менее благоприятными по сравнению с теми, у кого уровень этого маркера низкий [44].

Кроме того, у базовой группы пациентов наблюдался высокий уровень

тропонина I, что может свидетельствовать не только о размерах зоны ишемии миокарда, но и о наличии ковидного стрессорного миокардита, указывая на дополнительное негативное воздействие инфекции SARS-CoV-2 на сердечную мышцу. Эти данные подчеркивают значение мониторинга кардиоспецифических маркеров для оценки состояния пациентов с ОКС на фоне COVID-19, а также могут быть важными для определения стратегий лечения и прогнозирования исходов заболевания [4, 132]. Важно отметить, что повышение сердечных биомаркеров на фоне инфекции COVID-19 может быть связано не только с острым разрывом или эрозией бляшки, приводящей к ОКС, но и с прямым повреждением миокарда, таким как миокардит. Повышение уровня тропонина в 13 раз чаще встречается при тяжелом течении инфекции COVID-19, чем при более легком течении, и имеет прогностическое значение. В начале пандемии серия случаев из Нью-Йорка показала, что из 18 пациентов с COVID-19 и подъемом сегмента ST на ЭКГ, у 10 пациентов было обнаружено некоронарное повреждение миокарда. В данном регистре у пациентов с диагнозом COVID-19 и симптомами, характерными для ОКС, а также обнаружением на ЭКГ подъема сегмента ST у 23 % пациентов (41 из 179) при ангиографии не было обнаружено поражения сосуда-виновника; это было значительно выше, чем в аналогичной контрольной группе из эпохи до COVID-19. Могут быть полезны анамнез, тренд тропонина, серийные ЭКГ и другие неинвазивные методы визуализации для установления диагноза. УЗИ в месте оказания медицинской помощи имеет важное значение в этой популяции, поскольку помогает дифференцировать ИмпST от «имитирующих» ИмпST, которые чаще встречаются у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19. Введение тромболитиков в последней популяции может иметь катастрофические последствия и причинить значительный вред таким пациентам.

В нашем исследовании у абсолютного большинства больных имел место обструктивный атеросклероз коронарных артерий, однако кажется перспективным оценивать группу с сохраняющимися длительно высокими уровнями белков острой фазы на предмет миокардита.

Одним из маркеров, хорошо зарекомендовавшим себя в оценки тяжести

течения НКИ, является ферритин. В отличие от СРБ, динамика которого в результате резорбтивного процесса при развитии инфаркта миокарда может существенно маскировать усиление воспалительного ответа у пациентов с НКИ, ферритин обладает куда большей инертностью в отношении асептического воспалительного процесса. Но в обеих группах пациентов с НКИ отмечено его повышение, а в группе летального исхода средние показатели были достоверно выше ($786,5 \pm 373,5$) мкг/л, и ожидаемо ассоциировались со смертностью ($r = 0,6346$). Высокие показатели ферритина в сочетании с лейкопенией и анемией должны вызывать настороженность на предмет синдрома активации макрофагов (СМ). Ферритин, учитывая его быструю и стойкую динамику, большую чувствительность в плане воспалительной патологии чем СРБ, является одним из приоритетных маркеров тяжести течения COVID-19 у пациентов с ОКС [17].

SARS CoV-2 инфекция на современном этапе рассматривается с позиции микрососудистого васкулита и микрососудистого тромбоза. Показатели D-димера значимо ассоциировались со смертностью и были достоверно выше в группе неблагоприятного госпитального исхода ($p < 0,0001$; $r = 0,2454$), что соответствует данным мировой литературы. Необходимо упомянуть тот факт, что указанные показатели (ферритин, D-димер) в группах имели существенные различия уже на момент поступления в стационар [17].

У пациентов с ОКС и COVID-19 по данным ЭхоКГ регистрировались низкие фракции выброса левого желудочка и высокие значения СДЛА, эти данные подтверждаются уже опубликованными результатами исследований, которые указывают на высокую степень распространенности ЭхоКГ-признаков легочной гипертензии, в т. ч. повышения СДЛА, среди пациентов с COVID-19 [4].

По данным проведенной КАГ было выявлено, что по тяжести поражения коронарных артерий обе группы были также относительно сопоставимы, что отражает в большей степени особенности маршрутизации больных.

Осуществлено построение прогнозной модели с выделением восьми наиболее значимых переменных, коррелирующих с госпитальной смертностью у больных ОКС в сочетании с SARS-CoV 2: Возраст пациента в годах, Наличие

фибрилляции предсердий (исключая возникшую на фоне ОКС). Тяжелое и крайне тяжелое течение НКИ, Наличие острого почечного повреждения, ХБП, Уровень ферритина, нг/мл, Альбумин, г/л, Уровень гликемии на момент поступления ммоль/л. Полученная модель обладает высокой степенью специфичности и чувствительности, проста в использовании потому как включает лишь данные стандартных клинических и лабораторных методов обследования. Для удобства использования модели в клинической практике уравнение регрессии было запрограммировано в табличном процессоре Excel.

Наше исследование было сосредоточено на изучении нового фенотипа заболевания, в котором происходит сочетание острого коронарного синдрома (ОКС) и инфекции SARS-CoV-2. Данные о метаболическом профиле таких пациентов в научной литературе до сих пор отсутствуют. Это открывает новые перспективы и пути для понимания влияния COVID-19 на метаболизм липидов и развитие сердечно-сосудистых осложнений.

Церамиды играют ключевую роль в ряде биологических процессов и тесно связаны с метаболизмом сфингомиелинов и сфингозина, которые также являются важными элементами сфинголипидного метаболического каскада. Их сниженные уровни могут отражать нарушение этого баланса, влияющее на состояние пациентов с острым коронарным синдромом на фоне инфекции COVID-19.[71, 17]. Как указывалось, ранее в других исследованиях отмечалось повышенное значение уровня церамидов у больных ИМ относительно контроля [64]. Также отмечались ассоциации повышенного уровня церамидов с развитием COVID-19 [30, 128].

Вероятно, объяснение состоит в том, что при летальном исходе синтез церамидов истощается за счет истощения предшественников этих метаболитов. Данный феномен может быть обусловлен влиянием неструктурных белков вируса SARS CoV-2 [17]. Отмечено, что неструктурные белки вируса могут существенно влиять на метаболические пути [21]. Активная продукция вирусных частиц может приводить к истощению клетки и разрушению клеточной мембраны, что может объяснять необычайно высокий уровень компонентов клеточной мембраны у лиц,

зараженных вирусом SARS CoV-2 [22].

Изменение мембран, которое способствует проникновению вируса — перспективное направление для разработки методов предотвращения инфекции. Хотя вопрос об оценке метаболического профиля как фактора риска летального исхода остаётся открытым и его рутинное использование в клинической практике пока не стало повсеместным, это исследование позволило выявить маркеры риска летального исхода у пациентов с острым коронарным синдромом и SARS-CoV-2.

Поиск новых метаболитов в популяции выглядит многообещающим для создания новых методик, которые позволят раньше обнаруживать острые повреждения миокарда и оценивать эффективность лечения. Не установлено, сохраняется ли риск сердечно-сосудистых осложнений и нарушений сердечного ритма в долгосрочной перспективе. При повторных опросах пациентов через три месяца после выписки из больницы было отмечено, что 46 % из основной группы продолжали испытывать симптомы. Однако симптомы пост-ковид неспецифичны и не всегда могут быть отличимы от признаков хронической сердечной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научное исследование подтвердило важность создания инструментов для предсказания риска неблагоприятного исхода, в том числе летальности, у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), перенёвших инфекцию SARS-CoV-2. Был проведён глубокий анализ различных типов данных о пациентах, включая их анамнез, клиническую картину, результаты лабораторных анализов, инструментальных исследований и метаболический профиль. Целью анализа было не только изучение госпитальных исходов, но и прогнозов на год вперёд.

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

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

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

ВЫВОДЫ

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

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

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

4. В исследовании выделены 28 метаболитов, содержание которых достоверно различалось в исследуемых группах: Ceramide(d18:1/22:0), Ceramide(d18:1/24:0), Ceramide(d18:1/24:0 OH), Ceramide(d18:1/22:2 OH), Ceramide(d18:1/23:0), Ceramide(d18:1/25:0), Ceramide(d18:1/20:1 OH), Ceramide(d18:1/22:0 OH), Ceramide(d18:1/24:1), Ceramide(d18:1/20:0), Ceramide(d18:1/18:0), Ceramide(d18:1/26:1), Ceramide(d18:1/16:0 OH), Ceramide(d18:1/26:2), Ceramide(d18:1/16:1 OH), Ceramide(d18:1/24:2 OH),

Ceramide(d18:1/18:0 OH), Ceramide(d18:1/18:1 OH), Ceramide(d18:1/18:1)), метаболиты класса сфингомиелинов (SM(d18:1/22:0 OH), SM(d18:1/22:2), SM(d18:1/24:0), SM(d18:1/16:2 OH), SM(d18:1/18:2 OH)) гликозилцерамиды (GC(18:1/22:0), GC(18:1/24:1), GC(18:1/20:0), GC(18:1/16:0)), 5-Hydroxyindoleacetic acid; отмечен парадоксальный ответ метаболической системы организма на острое коронарное событие в сочетании с COVID-19: в подгруппе с летальными исходами уровни церамидов значительно ниже, чем в подгруппе выживших; исключение составила только 5-гидроксииндолуксусная кислота, для которой наблюдалось повышение уровня более чем в 1.5 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1 + e^{-[-11.463 + 0.094X_1 + 1.663X_4 + 3.627X_5 + 2.723X_9 - 2.250X_{10} + 0.05X_{13} - 0.168X_{15} + 0.2145X_{22}]}}$$

При величине $\hat{p}(X)$, равной или превышающей 0,5, прогнозируют повышенный риск летального исхода, а при величине $\hat{p}(X)$ менее 0,5 прогнозируют благоприятный прогноз.

Для удобства использовался калькулятор, запрограммированный в табличном процессоре Excel.

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

Ceramide(d18:1/18:1)), метаболиты класса сфингомиелинов (SM(d18:1/22:0 OH), SM(d18:1/22:2), SM(d18:1/24:0), SM(d18:1/16:2 OH), SM(d18:1/18:2 OH)) гликозилцерамиды (GC(18:1/22:0), GC(18:1/24:1), GC(18:1/20:0), GC(18:1/16:0)), 5-Hydroxyindoleacetic acid.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

НПВ	нижняя полая вена
АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АРА II	антагонисты рецепторов к ангиотензину II
АТТ	антитромбоцитарная терапия
БИ	благоприятный исход
БЦА	брахиоцефальные артерии
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГБ	гипертоническая болезнь
ГХ	гиперхолестеринемия
ДИ	доверительный интервал
ДЛА	давление в лёгочной артерии
ДЛС	давление легочного ствола
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДПП	давление правого предсердия
ДЭ	дисфункция эндотелия
ЖТ	желудочковая тахикардия
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
иАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИКДО	индекс конечного диастолического объёма
НКИ	новая коронавирусная инфекция
ИКСО	индекс конечного систолического объёма
ИЛ	интерлейкин
ИМ	инфаркт миокарда
ИМбпST	инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИМпST	индекс массы тела

ИМТ	инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
КА	коронарная артерия
КАГ	коронароангиография
КДО	конечный диастолический объём
КДР	конечно-диастолический размер
ККТ	комбинированная конечная точка
КСО	конечный систолический объём
КСР	конечно-систолический размер
КТ	конечная точка
КФК	креатинфосфокиназа
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
МВ-КК	МВ-фракция креатинкиназы
МЖП	межжелудочковая перегородка
НИ	неблагоприятный исход
НМГ	низкомолекулярный гепарин
НС	нестабильная стенокардия
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ОКС	острый коронарный синдром
ОКСбп-ST	острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОКСп-ST	острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОПН	острая почечная недостаточность
ОПП	острое почечное повреждение
ОР	отношение рисков

ОСН	острая сердечная недостаточность
ОШ	отношение шаНСОв
ПЖ	правый желудочек
ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
ПКА	правая коронарная артерия
ПНА	передняя нисходящая артерия
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	систолическое артериальное давление
СВ	сердечный выброс
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССР	сердечно-сосудистый риск
ТГ	триглицериды
ТЗСЛЖ	толщина задней стенки ЛЖ
ТЛТ	тромболитическая терапия
ТМЖП	толщина межжелудочковой перегородки
УО	ударный объем
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ФП	фибрилляция предсердий
ФР	факторы риска
ФУ	фракция укорочения
ХБП	хроническая болезнь почек
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЧТКА	чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭКГ	электрокардиография

ЭхоКГ	эхокардиография
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
GC	гликозилцерамиды
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
Killip	классификация острой сердечной недостаточности
SARS CoV-2	Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2
SM	сфингомиелины
SpO ₂	уровень насыщенности крови кислородом (сатурация)
SYNTAX Score	Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (шкала оценки тяжести поражения коронарного русла)
TAPSE	Оценка систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction (шкала оценки коронарного кровотока)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. И. Дедов [и др.] // М. : УП ПРИНТ, 2019. – Вып. 9 (доп.)
2. Воскобойников, Ю. Е. Эконометрика в Excel: парные и множественные регрессионные модели / Ю. Е. Воскобойников. – Санкт-Петербург : Лань, 2016. – С. 260
3. Инфекция SARS-cov-2 ускоряет атеросклероз и приводит к инфаркту миокарда: гипотеза или объективная реальность? / Н. Г. Ложкина [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке – 2021. – Т.3.
4. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, перенесших COVID-19 / М.Г. Чашин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2021. – Т 20(7) С.3062.
5. Клинико-морфологические особенности инфаркта миокарда у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. / М.В. Завьялова [и др.] // Кардиология –2023. – Т.63(8) С.19-25.
6. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, перенесших COVID-19 / М. Г. Чашин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 7. – С. 15-23.
7. Клинические и молекулярно-генетические маркеры прогрессирующего атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца/ О.М. Пархоменко // диссертация кандидата медицинских наук: 3.1.20. Новосибирск – 2022.
8. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S6.
9. Клинические рекомендации. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы – РКО – РНМОТ // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26(4).
10. Клинические рекомендации. Острый инфаркт миокарда с подъемом

сегмента ST электрокардиограммы – РКО – РНМОТ // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 25(11).

11. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. – 2020. – С. 1–136.

12. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. – 2020. – С. 1–183.

13. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев // СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.

14. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы) (зарегистрирован в Минюсте России 20.07.2015 N 38092) : приказ Минздрава России от 01.07.2015 N 404ан.

15. Особенности клинического течения инфаркта миокарда без подъема сегмента ST на госпитальном этапе у пациентов, перенесших COVID-19/ М.Г. Чащин [и др.] // Кардиология. – 2022. – Т. 62(5). – С. 18–26.

16. Особенности течения инфаркта миокарда у пациентов с COVID-19/ В.В. Кашталап [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12(4S). – С. 13–24.

17. Оценка риска госпитального летального исхода у пациентов с острым коронарным синдромом и инфекцией SARS-COV-2: вызовы и перспективы/ О.И. Гущина [и др.] // Атеросклероз. – 2024. – Т. 20(2). – С. 136–144.

18. Оценка риска постинфарктной хронической сердечной недостаточности в современных условиях/ И.Р. Мукарамов // Атеросклероз. – 2023. – Т. 19(3). – С.299–300.

19. Прогрессирующий атеросклероз у больных ишемической болезнью сердца: факторы риска, течение и прогноз / Н. Г. Ложкина [и др.]. – Петрозаводск : Международный центр научного партнерства «Новая Наука» (ИП Ивановская И.И.). – 2023. – С. 1–108.

20. Сердечно-сосудистые заболевания в сочетании с вирусной инфекцией SARS-CoV-2: течение и прогноз / О.И. Гущина [и др.] // Атеросклероз. – 2021. –

Т. 17(3). – С. 97–105.

21. Течение и исходы острого коронарного синдрома в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Л.С. Коков [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2022. – Т.11(2). – С. 238–248.

22. Церамиды как потенциально новые предикторы тяжести течения острого коронарного синдрома в сочетании с инфекцией SARS-CoV-2/ Н.Г. Ложкина [и др.] // Acta Naturae. – 2024. – Т. 16(2). – С. 53–60.

23. Церамиды как потенциально новые предикторы тяжести течения острого коронарного синдрома в сочетании с инфекцией SARS-COV-2/ Н.Г. Ложкина [и др.] // Acta Naturae. – 2024. – Т. 16(2). – С. 53–60.

24. Церамиды: взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / Е.В. Белик [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. –2023. – Т. 38(1). – С. 28–36.

25. A Human Pluripotent Stem Cell-based Platform to Study SARS-CoV-2 Tropism and Model Virus Infection in Human Cells and Organoids / L. Yang, Y. Han, B. E. Nilsson-Payant [et al.] // Cell Stem Cell. – 2020. – Vol. 27 (1). – P. 125–136.e7.

26. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X. L. Yang, X. G. Wang [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 579 (7798). – P. 270–273.

27. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia / I. Quinti, V. Lougaris, C. Milito [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2020. – Vol. 146 (1). – P. 211–213.e4.

28. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2020. – Vol. 18 (4). – P. 844–847.

29. Acute coronary syndromes / B. A. Bergmark, N. Mathenge, P. A. Merlini [et al.] // Lancet. – 2022. – Vol. 399 (10332). – P. 1347–1358.

30. Acute myocardial infarction and large coronary thrombosis in a patient with COVID-19 / D. TeDESchi, A. Rizzi, S. Biscaglia, C. Tumscitz // Catheter Cardiovasc

Interv. – 2021. – Vol. 97. – P. 272–277.

31. Acute myocardial infarction in COVID-19 patients. A review of cases in the literature / N. Kumar, R. Verma, P. Lohana [et al.] // *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* – 2021. – Vol. 20 (6). – P. e169–e175.

32. Alonso, A. The Physical Properties of Ceramides in Membranes / A. Alonso, F. M. Goñi // *Annu Rev. Biophys.* – 2018. – Vol. 47. – P. 633–654.

33. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients / C. Wang, J. Xie, L. Zhao [et al.] // *EBioMedicine.* – 2020. – Vol. 57. – P. 102833.

34. 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. – P. 586–590.

35. Anti-CD20 and COVID-19 in multiple sclerosis and related disorders: A case series of 60 patients from Madrid, Spain / P. Montero-Escribano, J. Matías-Guiu, P. Gómez-Iglesias [et al.] // *Mult Scler Relat Disord.* – 2020. – Vol. 42. – P. 102185.

36. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality / E. L. Fosbøl, J. H. Butt, L. Østergaard [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 324 (2). – P. 168–177.

37. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China / S. Shi, M. Qin, B. Shen [et al.] // *JAMA cardiology.* – 2020. – Vol. 5 (7). – P. 802–810.

38. Association of Ceramides in human plasma with risk factors of atherosclerosis / I. Ichi, K. Nakahara, Y. Miyashita [et al.] // *Lipids.* – 2006. – Vol 41 (9). – P. 859–863.

39. Association of clinical factors and therapeutic strategies with improvements in survival following non-ST-elevation myocardial infarction, 2003–2013 / M. Hall, T. B. Dondo, A. T. Yan [et al.] // *JAMA.* – 2016. – Vol. 316. – P. 1073–1082.

40. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19 / P. Bastard, L. B. Rosen, Q. Zhang [et al.] // *Science.* – 2020. – Vol. 370 (6515). – P. eabd4585.

41. Cardiac manifestations of patients with COVID-19 pneumonia and related treatment recommendations / Z. C. Tan, L. H. Fu, D. D. Wang, K. Hong // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* (in Chinese). – 2020. – Vol. 48 (0). – P. E005.
42. Cardiovascular Complications in COVID-19: Insights from Observational Studies / A. Brown, B. Patel, A. Koyfman [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Vol. 77 (15). – P. 1892–1905.
43. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease (COVID-19): Evidence from a meta-analysis / G. Lippi, C. J. Lavie, F. Sanchis-Gomar // *Prog. Cardiovasc Dis*. – 2020. – Vol. 75 (18). – P. 2352–2371.
44. Cardiovascular Deaths During the COVID-19 Pandemic in the United States / R. K. Wadhera, C. Shen, S. Gondi [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2021. – Vol. 77 (2). – P. 159–169.
45. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19 / Y. Kang, T. Chen, D. Mui [et al.] // *Heart*. – 2020. – Vol. 106. – P. 1132–1141.
46. Carfi, A. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324 (6). – P. 603–605.
47. Channappanavar, R. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology / R. Channappanavar, S. Perlman // *Semin. Immunopathol*. – 2017. – Vol. 39 (5). – P. 529–539.
48. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on March 20th, 2020. –
URL:https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID_2019_20_marzo_eng.pdf. – Текст : электронный.
49. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV / Y. D. Peng, K. Meng, H. Q. Guan [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* – 2020. – Vol. 48 (6). – P. 450–455.
50. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study / T. Chen, D. Wu, H. Chen [et al.] // *Br Med J*. – 2020. – Vol. 1091 (March). – P. m1091.

51. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323 (11). – P. 1061–1069.
52. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W. Guan, Z. Ni, Y. Hu [et al.] // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 382 (18). – P. 1708–1720.
53. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province / K Liu, YY Fang, Y Deng [et al.] // *Chin Med J (Engl)*. – 2020. – Vol. 133 (9). – P. 1025–1031.
54. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study / Yingzhen Du, Lei Tu, Pingjun Zhu [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2020. – Vol. 201 (11). – P. 1372–1379.
55. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with COVID-19 / Y. Zhang, M. Xiao, S. Zhang [et al.] // *N Engl J Med*. – 2020. – pr Vol. 382 (17). – P. e38.
56. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with COVID-19 / Y. Zhang, M. Xiao, S. Zhang [et al.] // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 382 (17). – P. e38.
57. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19 / J. Bao, C. Li, K. Zhang [et al.] // *Clin Chim Acta*. – 2020. – Vol. 509. – P. 180–194.
58. Complement activation in patients with COVID-19: A novel therapeutic target / M. Cugno, P. L. Meroni, R. Gualtierotti [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2020. – Vol. 146 (1). – P. 215–217.
59. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals / D. F. Robbiani, C. Gaebler, F. Muecksch [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 584 (7821). – P. 437–442.
60. Coronavirus infections and immune responses / G. Li, Y. Fan, Y. Lai [et al.] // *Med. Virol*. – 2020. – Vol. 92 (4). – P. 424–432.
61. coVAPid study Group. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study / A. Rouzé, I. Martin-Loeches, P. Povoia [et al.] // *Intensive*

Care Med. – 2021. – Vol. 47 (2). – P. 188–198.

62. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes / D. E. Leisman, L. Ronner, R. Pinotti [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8 (12). – P. 1233–1244.

63. Deep Sequencing of B Cell Receptor Repertoires From COVID-19 Patients Reveals Strong Convergent Immune Signatures / J. D. Galson, S. Schaeztle, R. J. M. Bashford-Rogers [et al.] // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 605170.

64. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk / P. Urban, R. Mehran, R. Collieran [et al.] // *Eur Heart J.* – 2019. – Vol. 40. – P. 2632–2653.

65. Deng, S. Q. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China / S. Q. Deng, H. J. Peng // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9 (2). – P. 575.

66. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens / W. Wang, Y. Xu, R. Gao [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323 (18). – P. 1843–1844.

67. Development and validation of a Ceramide- and phospholipid-based cardiovascular risk estimation score for coronary artery disease patients / M. Hilvo, P. J. Meikle, E. R. Pedersen [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2019. – Vol. 41. – P. 371–380.

68. Diabetes Exacerbates Infection via Hyperinflammation by Signaling through TLR4 and RAGE / T. B. Nielsen, P. Pantapalangkoor, J. Yan [et al.] // *mBio.* – 2017. – Vol. 8 (4). – P. e00818–17.

69. Diffuse alveolar damage and thrombotic microangiopathy are the main histopathological findings in lung tissue biopsy samples of COVID-19 patients / F. Sadegh Beigee, M. Pourabdollah Toutkaboni, N. Khalili [et al.] // *Pathol Res Pract.* – 2020. – Vol. 216 (10). – P. 153228.

70. Early postmortem mapping of SARS-CoV-2 RNA in patients with COVID-19 and the correlation with tissue damage / S. Deinhardt-Emmer, D. Wittschieber, J. Sanft [et al.] // *Elife.* – 2021. – Vol. 10. – P. e60361.

71. Effects of lockdown on acute coronary syndrome incidence in an area without community transmission of COVID-19 / D. Ferreira, S. Graffen, B. Watkins [et al.] // *Open Heart*. – 2021. – Vol. 8 (1). – P. e001692.

72. Emerging SARS-CoV-2 Variants: A Review of Its Mutations, Its Implications and Vaccine Efficacy / S. Ramesh, M. Govindarajulu, R. S. Parise [et al.] // *Vaccines (Basel)*. – 2021. – Vol. 9 (10). – P. 1195.

73. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10234). – P. 1417–1418.

74. Expression Profile of SARS-CoV-2 Host Receptors in Human Pancreatic Islets Revealed Upregulation of ACE2 in Diabetic Donors / J. Taneera, W. El-Huneidi, M. Hamad [et al.] // *Biology (Basel)*. – 2020. – Vol. 9 (8). – P. 215.

75. Fewer Hospitalizations for Acute Cardiovascular Conditions During the COVID-19 Pandemic / A. S. Bhatt, A. Moscone, E. E McElrath [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2020. – Vol. 76 (3). – P. 280–288.

76. Giovannoni, G. Anti-CD20 immunosuppressive disease-modifying therapies and COVID-19 / G. Giovannoni // *Mult Scler Relat Disord*. – 2020. – Vol. 41. – P. 102135.

77. Grines, C. L. SCAI consumer survey comparing fear of COVID-19 versus heart attack or stroke (first publish date: September 4, 2020) / C. L. Grines // *Catheter Cardiovasc Interv*. – 2021. – Vol. 97 (2). – P. 193–194.

78. Gu, J. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome / J. Gu, C. Korteweg // *Am J Pathol*. – 2007. – Vol. 170. – P. 1136–1147.

79. High lipoprotein(a) levels predict severity of coronary artery disease in patients hospitalized for acute myocardial infarction. Data from the french RICO survey / M. Farnier, F. Chague, M. Maza [et al.] // *J Clin Lipidol*. – 2022. – Vol. 16 (5). – P. 685–693.

80. Higher prevalence of pulmonary macrothrombi in SARS-CoV-2 than in influenza A: autopsy results from 'Spanish flu' 1918/1919 in Switzerland to Coronavirus disease 2019 / N. M. Burkhard-Koren, M. Haberecker, U. Maccio [et al.] // *J Pathol Clin Res*. – 2021. – Vol. 7 (2). – P. 135–143.

81. Hui, D. S. C. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features / D. S. C. Hui, A. Zumla // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 2019. – Vol. 33 (4). – P. 869–889.
82. Identification of hub biomarkers of myocardial infarction by single-cell sequencing, bioinformatics, and machine learning / Q. Zhang, Y. Guo, B. Zhang [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 9. – P. 939972.
83. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia / D. McGonagle, J. S. O'Donnell, K. Sharif [et al.] // *Lancet Rheumatol.* – 2020. – Vol. 2 (7). – P. e437–e445.
84. 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.
85. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent / A. Mazzone, L. Salvati, L. Maggi [et al.] // *J Clin Invest.* – 2020. – Vol. 130 (9). – P. 4694–4703.
86. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients / J. Hadjadj, N. Yatim, L. Barnabei [et al.] // *Science.* – 2020. – Vol. 369 (6504). – P. 718–724.
87. In situ detection of SARS-CoV-2 in lungs and airways of patients with COVID-19 / I. M. Schaefer, R. F. Padera, I. H. Solomon [et al.] // *Mod Pathol.* – 2020. – Vol. 33 (11). – P. 2104–2114.
88. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice / P. Libby, P. M. Ridker, G. K. Hansson, Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – P. 2129–2138.
89. International Prospective Registry of Acute Coronary Syndromes in Patients With COVID-19. / Kite TA, Ludman PF, Gale CP [et al.] // *J Am Coll Cardiol* – 2021; Vol. 77(20) – P. 2466-2476.
90. Large-scale plasma lipidomic profiling identifies lipids that predict cardiovascular events in secondary prevention / P. A. Munda, C. K. Barlow, P. J. Nestel [et al.] // *JCI Insight.* – 2018. – Vol. 3. – P. 121326.

91. Lawson COVID19 Study Team. Transcriptional profiling of leukocytes in critically ill COVID19 patients: implications for interferon response and coagulation / S. E. Gill, C. C. Dos Santos, D. B. O'Gorman [et al.] // *Intensive Care Med Exp.* – 2020. – Vol. 8 (1). – P. 75.
92. Lelubre, C. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis / C. Lelubre, J. L. Vincent // *Nat Rev Nephrol.* – 2018. – Vol. 14 (7). – P. 417-427.
93. Lille COVID-19 ICU and Anatomopathology Group. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection / M. C. Copin, E. Parmentier, T. Duburcq [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46 (6). – P. 1124–1126.
94. Lipoprotein(a) as predictor of coronary artery disease and myocardial infarction in a multi-ethnic asian population / W. J. Loh, X. Chang, T. C. Aw [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2022. – Vol. 349. – P. 160–165.
95. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel / B. A. Ference, H. N. Ginsberg, I. Graham [et al.] // *Eur Heart J.* – 2017. – Vol. 38 (32). – P. 2459–2472.
96. Machine learning reveals serum sphingolipids as cholesterol-independent biomarkers of coronary artery disease / A. M. Poss, J. A. Maschek, J. E. Cox [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 130 (3). – P. 1363–1376.
97. Metabolomics in early detection and prognosis of acute coronary syndrome / M. Amiri Pournalijan, M. Khoshkam, R. M. Salek [et al.] // *Clin Chim Acta.* – 2019. – Vol. 495. – P. 43–53.
98. Misinformation During the Coronavirus Disease 2019 Outbreak: How Knowledge Emerges From Noise / B. Rochweg, R. Parke, S. Murthy [et al.] // *Crit Care Explor.* – 2020. – Vol. 2 (4). – P. e0098.
99. Mortality of myocardial infarction by sex, Age, and obstructive coronary artery Disease Status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary treatment and intervention Outcomes Network Registry-Get with the Guidelines) / N. R. Smilowitz, A. M. Mahajan, M. T. Roe [et al.] // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* – 2017. – Vol. 10

(12). – P. e003443.

100. Mullen, B. ACC clinical bulletin COVID-19 clinical guidance for the CV care team / B. Mullen. –

URL: <https://www.acc.org/~media/665AFA1E710B4B3293138D14BE8D1213.pdf>

(accessed March 8, 2020). – Текст : электронный.

101. Murthy, S. Care for critically ill patients with COVID-19 / S. Murthy, C. D. Gomersall, R. A. Fowler // JAMA. – 2020. – Vol. 323 (15). – P. 1499–1500.

102. Myocardial Infarction in COVID-19 Patients: A Comprehensive Review / M. Garcia, C. Lee [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42 (21). – P. 2093–2105.

103. Myocardial injury in severe COVID-19 is similar to pneumonias of other origin: results from a multicentre study / P. Jirak, R. Larbig, Z. Shomanova [et al.] // ESC Heart Fail. – 2021. – Vol. 8 (1). – P. 37–46.

104. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection / J. Helms, S. Kremer, H. Merdji [et al.] // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 382 (23). – P. 2268–2270.

105. Pal, R. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored / R. Pal, M. Banerjee // J Endocrinol Invest. – 2020. – Vol. 43 (7). – P. 1027–1031.

106. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance / T. Kotecha, D. S. Knight, Y. Razvi [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42 (19). – P. 1866–1878.

107. Plasma lipidomic analysis of stable and unstable coronary artery disease / P. J. Meikle, G. Wong, D. Tsorotes [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2011. – Vol. 31 (11). – P. 2723–2732.

108. Potent cross-reactive neutralization of SARS coronavirus isolates by human monoclonal antibodies / Z. Zhu, S. Chakraborti, Y. He [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2007. – Vol. 104 (29). – P. 12123–12128.

109. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: a prospective observational study / P. Sinha, C. S. Calfee, S. Cherian [et al.] // Lancet Respir Med. – 2020. – Vol. 8 (12). – P. 1209–1218.

110. PRoVENT-COVID Collaborative Group. Ventilation management and

clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PRoVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study / M. Botta, A. M. Tsonas, J. Pillay [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2021. – Vol. 9 (2). – P. 139–148.

111. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19 / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383 (2). – P. 120–128.

112. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China / H. Su, M. Yang, C. Wan [et al.] // *Kidney Int.* – 2020. – Vol. 98 (1). – P. 219–227.

113. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // *Cell.* – 2020. – Vol. 181 (2). – P. 271–280.

114. Severe SARS-CoV-2 infections: Practical considerations and management strategy for intensivists / L. Bouadma, F-X. Lescure, J-C. Lucet [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46 (4). – P. 579–582.

115. South, A. M. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences / A. M. South, D. I. Diz, M. C. Chappell // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2020. – Vol. 318 (5). – P. H1084–H1090.

116. Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients / J. C. Holter, S. E. Pischke, E. de Boer [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2020. – Vol. 117 (40). – P. 25018–25025.

117. The BTK inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19-infected patients / S. P. Treon, J. J. Castillo, A. P. Skarbnik [et al.] // *Blood.* – 2020. – Vol. 135 (21). – P. 1912–1915.

118. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity/ MF Osuchowski [et al.]// *Lancet Respir Med* - 2021; – Vol. 9(6) – P. 622-642.

119. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities / LM Buja, DA Wolf, B Zhao [et al.] //

Cardiovasc Pathol. – 2020. – Vol. 48. – P. 107233.

120. The inhibition of IL-2/IL-2R gives rise to CD8⁺ T cell and lymphocyte decrease through JAK1-STAT5 in critical patients with COVID-19 pneumonia / H. Shi, W. Wang, J. Yin [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2020. – Vol. 11 (6). – P. 429.

121. The Microbiome and the Respiratory Tract / R. P. Dickson, J. R. Erb-Downward, F. J. Martinez, G. B. Huffnagle // *Annu Rev Physiol.* – 2016. – Vol. 78. – P. 481–504.

122. The Middle East respiratory syndrome (MERS) / E. I. Azhar, D. S. C. Hui, Z. A. Memish [et al.] // *Infect Dis. Clin. North Am.* – 2019. – Vol. 33 (4). – P. 891–905.

123. The Role of Anticoagulation in COVID-19-Induced Hypercoagulability / J. S. Rico-Mesa, D. Rosas, A. Ahmadian-Tehrani [et al.] // *Curr Cardiol Rep.* – 2020. – Vol. 22 (7). – P. 53.

124. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy / T. Iba, J. H. Levy, J. M. Connors [et al.] // *Crit Care.* – 2020. – Vol. 24 (1). – P. 360.

125. Thrombolysis restores perfusion in COVID-19 hypoxia / D. J. Arachchillage, A. Stacey, F. Akor [et al.] // *Br J Haematol.* – 2020. – 190 (5). – P. e270–e274.

126. Tikellis, C. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease / C. Tikellis, M. C. Thomas // *Int. J. Pept.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 256294–256294.

127. Toll-Like Receptor 3 Signaling via TRIF Contributes to a Protective Innate Immune Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection / A. L. Totura, A. Whitmore, S. Agnihothram [et al.] // *mBio.* – 2015. – Vol. 6 (3). – P. e00638–15.

128. Troponin and Creatine Kinase-MB in Diagnosing Myocardial Infarction: A Comparative Study / H White, K Johnson et al. // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141 (15). – P. 1123–1132.

129. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover / A. Soresina, D. Moratto, M. Chiarini [et al.] //

Pediatr Allergy Immunol. – 2020. – Vol. 31 (5). – P. 565–569.

130. Undiagnosed SARS-CoV-2 infection and outcome in patients with acute MI and no COVID-19 symptoms / Z. Akhtar, F. Chowdhury, M. A. Aleem [et al.] // *Open Heart*. – 2021. – Vol. 8. – P. e001617.

131. Untuned antiviral immunity in COVID-19 revealed by temporal type I/III interferon patterns and flu comparison / I. E. Galani, N. Rovina, V. Lampropoulou [et al.] // *Nat Immunol*. – 2021. – Vol. 22 (1). – P. 32–40.

132. Using IL-2R/lymphocytes for predicting the clinical progression of patients with COVID-19 / H. Hou, B. Zhang, H. Huang [et al.] // *Clin Exp Immunol*. – 2020. – Vol. 201 (1). – P. 76–84.

133. Wei, Z. Y. Myocardial injury in patients with COVID-19 pneumonia / Z. Y. Wei, H. Y. Qian // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* (in Chinese). – 2020. – Vol. 48 (0). – P. E006.

134. World Health Organization (WHO). Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Interim guidance – URL: [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125) (accessed March 8, 2020). – Текст: электронный.

135. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) / C. Sohrabi, Z. Alsafi, N. O’Neill [et al.] // *Int J Surg*. – 2020. – Vol. 76. – P. 71–76.

136. Wu, Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J. M. McGoogan // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323 (13). – P. 1239–1242.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1 – Формула размерности выборки.	10	С.
Рисунок 2 – Дизайн основного исследования.	33	С.
Рисунок 3 – Значения переменной У.	53	С.
Рисунок 4 – Содержание керамидов (Ceramide) в исследуемых группах.	68	С.
Рисунок 5 – Диаграмма нормализованных значений уровня керамида d18:1/22:0 в исследованных группах.	70	С.
Таблица 1 – Клинико-демографическая и анамнестическая характеристика больных.	42	С.
Таблица 2 – Оценка уровня креатинина.	45	С.
Таблица 3 – Данные проведенного лечения.	46	С.
Таблица 4 – Данные ЭХО КГ.	47	С.
Таблица 5 – Особенности поражения коронарного русла.	47	С.
Таблица 6 – Биохимические показатели воспаления и тромботического риска.	48	С.
Таблица 7 – Показатели липидного спектра.	49	С.
Таблица 8 – Коэффициенты попарной корреляции для 22 переменных модели.	54	С.
Таблица 9 – Характеристики процедуры введения независимых переменных модели.	59	С.
Таблица 10 – Характеристики процедуры введения независимых переменных модели.	60	С.
Таблица 11 – Результаты вычисления коэффициентов.	61	С.
Таблица 12 – Характеристики процедуры введения независимых переменных модели полугодовых исходов	67	С.
Таблица 13 – Характеристики процедуры введения независимых переменных модели.	68	С.

Таблица 14 – Значения ключевых метаболитов в исследуемых группах.	71	С.
---	----	----