

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

На правах рукописи

**КОРОЛЕВА ЕКАТЕРИНА ВАДИМОВНА
КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У БОЛЬНЫХ С
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

3.1.20. Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Н. Ю. Григорьева

Нижний Новгород – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Патогенетические механизмы развития COVID-19 при сопутствующей ИБС	10
1.2. Воспалительные цитокины и их влияние на тяжесть течения COVID-19.....	18
1.3. Морфо-функциональные изменения миокарда у пациентов с COVID-19.....	30
1.4. Роль цитокинов в поражении сердца при COVID-19 у пациентов с ИБС	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	38
2.1. Характеристика исследования.....	38
2.2. Методы исследования.....	42
2.2.1. Лабораторные методы исследования.....	42
2.2.2. Инструментальные методы исследования	44
2.3. Статистическая обработка результатов	46
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ	47
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И РАЗВЕРНУТОГО ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИБС.....	51

ГЛАВА 5. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ МИОКАРДА И ИХ СВЯЗЬ С УРОВНЕМ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19	72
ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	78
ОБСУЖДЕНИЕ	84
ВЫВОДЫ	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	89
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	112
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать лидирующую позицию среди причин смертности во всем мире [157, 166]. В последнее десятилетие благодаря активному влиянию на факторы риска и использованию современных методов диагностики и лечения бремя заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) снизилось [31]. Однако пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 привела к повышению смертности от ИБС и развитию различных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, как в остром, так и в отдаленном периоде COVID-19 [1, 18, 28, 38].

В настоящее время изучены патогенетические механизмы поражения миокарда при COVID-19 [58, 73, 145]. Цитокиновый «шторм» является одной из причин поражения сердечно-сосудистой системы у инфицированных COVID-19 [70, 145]. Однако иммунологические маркеры, свидетельствующие о высоком риске сердечно-сосудистых осложнений, остаются не изученными. Также не уточнены клинические характеристики пациентов с острыми и хроническими формами ИБС, у которых имелось тяжелое течение коронавирусной инфекции, а также показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики в острый период COVID-19, оказывающие неблагоприятное влияние на дальнейшее течение ИБС. Важным аспектом для практического здравоохранения остается необходимость поиска новых диагностических и прогностических маркеров, позволяющих выявлять пациентов с ИБС, находящихся в группе высокого риска развития тяжелого течения COVID-19 и связанных с ним осложнений.

Степень разработанности темы

Актуальную и малоизученную на настоящий момент времени проблему представляют собой сердечно-сосудистые осложнения COVID-19, приводящие к структурным изменениям миокарда и плохо поддающиеся коррекции.

Изучение показателей цитокинового профиля в острый период заболевания имеет важное значение для разработки комплексного подхода по предотвращению и лечению тяжелых форм COVID-19. Анализ взаимосвязей между уровнем цитокинов и структурными изменениями миокарда позволит выявлять пациентов с возможным бессимптомным поражением сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования

Изучить особенности клинического течения и развернутого цитокинового профиля у госпитализированных пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и коронавирусной инфекцией COVID-19.

Научная новизна

Доказано, что наличие острых и хронических форм ИБС у больных коронавирусной инфекцией определяет ее тяжелое течение и высокую летальность пациентов.

Впервые проведено исследование показателей развернутого цитокинового профиля в острый период COVID-19, включая острые и хронические формы ИБС.

Впервые доказана связь между структурно-функциональными изменениями миокарда и уровнем провоспалительных цитокинов у больных COVID-19 с сопутствующей ИБС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Научная значимость определяется установлением связи между тяжелым течением COVID-19 у пациентов с ИБС и уровнем провоспалительных цитокинов, что подтверждает роль системного воспаления в развитии эндотелиальной дисфункции и поражении миокарда при COVID-19. Получены новые данные о роли провоспалительных цитокинов в изменении структуры и функции правых отделов сердца, толщины межжелудочковой перегородки у пациентов в остром периоде коронавирусной инфекции.

Практическая значимость определяется появлением нового диагностического подхода в виде оценки цитокинового профиля у госпитализированных пациентов, что позволяет оценить тяжесть структурных и функциональных нарушений правых отделов сердца и, таким образом, установить вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19. Подтвержденная информативность цитокинов позволяет применять их в качестве объективных показателей тяжести поражения сердца при COVID-19.

Задачи исследования

1) Дать клиническую характеристику пациентов, госпитализированных в стационар с диагнозом COVID-19 и определить вклад ИБС в развитие неблагоприятного течения заболевания.

2) Определить клинические и иммунологические (развернутый цитокиновый профиль) особенности течения COVID-19 у больных с сопутствующей ИБС.

3) Выявить структурно-функциональные изменения миокарда у пациентов с COVID-19 и сопутствующей ИБС по данным эходоплеркардиографии.

4) Определить корреляционные зависимости между клиническими, иммунологическими данными и показателями ЭХОКГ у пациентов с COVID-19 и сопутствующей ИБС.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наиболее частой сопутствующей патологией, оказывающей неблагоприятное влияние на течение и прогноз у пациентов с COVID-19, является ишемическая болезнь сердца, протекающая на фоне артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка.

2. У больных с сопутствующей ИБС острый период COVID-19 характеризуется более высоким уровнем ключевых провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-1, IL-6, IL-17a, G-CSF, MCP-1, IP-10, MIP-1b, TNF α , VEGF-A, FGF-2), по сравнению с пациентами COVID-19 без ИБС.

3. Системная воспалительная реакция и высокий уровень цитокинов у больных COVID-19 и ИБС приводит к развитию структурно-функциональных изменений миокарда, а так же нарушению центральной и внутрисердечной гемодинамики.

Личный вклад автора

Автор совместно с научным руководителем определил цель и задачи, разработал дизайн исследования. Автор лично провел сбор анамнеза, диагностику и лечение пациентов во время госпитализации. Было получено добровольное информированное согласие от всех пациентов, производились контроль сроков взятия анализов, доставка образцов до лаборатории. Автором выполнен анализ и интерпретация результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Автор лично создавал базы данных, проводил их анализ и статистическую обработку. Автор изучил литературные источники, проводил подготовку научных публикаций, выступал с докладами на

конференциях. Выводы и практические рекомендации, выносимые на защиту, сформулированы лично диссертантом.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Задачи и положения диссертации, выносимые на защиту, соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. – Кардиология

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность 2 кардиологического отделения ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №5» Нижегородского района г. Нижнего Новгорода, терапевтического отделения ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №34» Советского района г. Нижнего Новгорода и в учебный процесс кафедры внутренних болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО ННГУ им. Н.И. Лобачевского

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов исследования определена значительным количеством пациентов, использованием современных методов обследования и статистической обработки полученных данных. Выводы и практические рекомендации соответствуют полученным результатам. Выполнено сопоставление полученных результатов с современными данными российских и зарубежных исследователей по выбранной теме.

Апробация работы

Результаты полученных исследований были доложены на научно-практической конференции «Мультидисциплинарный подход в лечении пациентов с острым коронарным синдромом» (г. Нижний Новгород, 2020), на

Евразийском конгрессе внутренней медицины (2021, 2022), на межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Здоровое старение и возраст – ассоциированные заболевания» (г. Нижний Новгород, 2021), на межрегиональной научно-практической конференции «Мультидисциплинарный подход в современной клинической практике» (г. Нижний Новгород, 2021), на XXVI Межрегиональном кардиологическом форуме «Неделя здорового сердца – 2022» (г. Нижний Новгород, 2022), на XI научно-практической конференции «Весна в Пятой» (г. Нижний Новгород, 2022).

Публикация результатов работы

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 11 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертационных исследований, из них 8 статей в издании, включенном в международную базу цитирования Scopus.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 42 работы отечественных и 134 – зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 18 рисунками и содержит 24 таблицы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Патогенетические механизмы развития COVID-19 при сопутствующей ИБС

SARS-CoV-2, возбудитель COVID-19, представляет собой коронавирус сферической формы с положительной одноцепочечной РНК, относящийся к семейству Coronaviridae, роду Betacoronavirus, подроду Sarbecovirus. Для представителей семейства Coronaviridae характерны выявляемые на поверхности вирусной частицы при электронной микроскопии булавовидные шипы, напоминающие корону [5, 145]. SARS-CoV-2 состоит из структурных белков: белки шипа (S), мембраны (M), оболочки (E) и нуклеокапсида (N), а также белков гемагглютиниинэстеразы (HE) [99]. SARS-CoV-2 с помощью S-белка инфицирует клетки, экспрессирующие на своей поверхности рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и фермента трансмембранной протеазы серинового типа 2 (TMPRSS2). Это ведет к слиянию оболочки вирусной мембраны с плазматической мембраной клеток-хозяев и последующему попаданию вирусного содержимого в цитоплазму. ACE2 и TMPRSS2 в разной степени экспрессируются на альвеолярных клетках II типа, бронхиальных эпителиальных клетках, клетках миокарда, эпителиальных клетках пищевода, холангиоцитах печени, нейронах, экзокринных клетках поджелудочной железы, почечных канальцах, эпителиальных клетках желудка, подвздошной, прямой кишки и многих других тканях [36, 46, 58, 145].

Недавние исследования показали, что SARS-CoV-2 использует для входа другие клеточные рецепторы, такие как CD26, эзрин, нейропилин-1 (NRP-1) и индуктор металлопротеиназы внеклеточного матрикса (EMMPRIN) / CD147. Также сообщалось, что дезинтегрин и металлопротеиназа-17 (ADAM17) играют каталитическую роль в отношении ACE2, опосредуют процессинг ACE2 и увеличивают проникновение в вирусные клетки [75].

Активная репликация и высвобождение вируса заставляют клетку-хозяина подвергаться пироптозу. Пироптоз – форма запрограммированной гибели клеток при сильном воспалительном процессе, которая часто наблюдается при инфекциях, вызванных цитопатическими вирусами. Это вероятный пусковой механизм для последующего гипervоспалительного ответа во время инфекции SARS-CoV-2 [36, 63, 102, 111, 155, 174, 176].

Параллельно высвобождаются структуры, такие «как АТФ, нуклеиновые кислоты и олигомеры аскорбиновой кислоты. Они распознаются соседними эпителиальными клетками, эндотелиальными клетками и альвеолярными макрофагами, запуская генерацию провоспалительных цитокинов и хемокинов. Они, в свою очередь, привлекают макрофаги, моноциты и Т-клетки к месту инфекции, способствуя дальнейшему воспалению и создавая провоспалительную петлю обратной связи» [165].

Ограничению воспалительного процесса и устранению инфекции без повреждения тканей способствует здоровый иммунный ответ. В норме «начальное воспаление привлекает вирус-специфические Т-клетки к месту инфекции, где они могут уничтожить инфицированные клетки до того, как вирус распространится. Нейтрализующие антитела у этих людей могут блокировать вирусную инфекцию, а альвеолярные макрофаги распознают нейтрализованные вирусы и апоптотические клетки и очищают их путем фагоцитоза. В совокупности эти процессы приводят к избавлению от вируса и минимальному повреждению легких, что приводит к выздоровлению» [165].

Однако пациенты с сопутствующими заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и ХОБЛ, пожилые пациенты [92, 98, 128, 144], а также генетически предрасположенные лица [175] демонстрируют дисфункциональный иммунный ответ, что приводит к дальнейшему накоплению иммунных клеток в легких, вызывая перепроизводство провоспалительных цитокинов, что вызывает повреждение инфраструктуры легких. В-клетки продуцируют не нейтрализующие антитела, которые усиливают инфекцию с помощью

антителозависимого усиления, дополнительно ухудшая повреждение. Формируется «цитокиновый шторм», который распространяется на другие органы и системы, что приводит к их повреждению и развитию полиорганной недостаточности [165]. Коморбидность определяет тяжесть течения COVID-19. По данным российского исследования, коморбидная патология выявлена у 91,1% пациентов в группе среднетяжелых и тяжелых больных при наблюдении до 3 мес. после острого периода [21].

COVID-19 поражает не только органы дыхания, нередко в патологический процесс вовлекается и сердечно-сосудистая система.

По некоторым данным миокардиальное повреждение встречается от 8 до 28% госпитализированных пациентов с COVID-19 [16]. По данным Китайского исследования в г. Ухань, в регрессионной модели Кокса пациенты «с поражением сердца имели более высокую летальность, как в течение времени от появления симптомов (отношение рисков 4,26 [95% ДИ 1,92–9,49]), так и с момента госпитализации до конечной точки (отношение рисков 3,41 [95% ДИ 1,62–7,16])» [51]. Доказательства вовлечения миокарда в патологический процесс при COVID-19 были приведены в исследованиях, которые выявили повышенный уровень сердечных биомаркеров, таких как КФК-МВ, сТnI и NT-proBNP [36, 126, 151], а также отклонения от нормы, подтвержденные визуализирующими методами [55, 83, 103, 158], в том числе данными гистологических исследований [80, 153].

Помимо этого, выявлена связь наличия заболеваний сердечно-сосудистой системы в анамнезе и более тяжелого течения COVID-19. Так, по данным международного регистра АКТИВ, включившего 5808 пациентов, у 79,8% пациентов имелись сопутствующие заболевания и чаще всего среди сочетанной патологии встречались артериальная гипертензия – 55,41%, ишемическая болезнь сердца – 20,62%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – 16,3% [2].

Китайский метаанализ, в который было включено 22 148 пациентов из 40 исследований, показал, что именно ишемическая болезнь сердца была связана с

неблагоприятным прогнозом COVID-19 в виде увеличения тяжести заболевания, частоты госпитализации в ОРИТ и смертности (ОШ = 2,78, 95% ДИ [2,29, 3,38], $P < 0,001$) [69, 70, 144].

Существует несколько механизмов повреждения сердца при коронавирусной инфекции, однако до сих пор до конца не ясно, какой из них играет определяющую роль в тяжелом течении COVID-19.

1. Зависимый от ACE2-механизм. Ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) – это связанная с мембраной аминопептидаза, которая играет важнейшую роль в сердечно-сосудистой и иммунной системах. ACE2 является ключевым регулятором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). ACE2 был идентифицирован как функциональный рецептор для коронавирусов, включая SARS-CoV и SARS-CoV-2. При инфицировании SARS-CoV-2 вызывает нарушение баланса ACE/ACE2 и активацию РААС, что в конечном итоге приводит к прогрессированию не только COVID-19, но и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По некоторым данным, у пациентов с гипертонической болезнью и ССЗ экспрессия ACE2 выше, чем у здоровых людей, что, как обнаруживается, вызывает их большую восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 и вероятность неблагоприятных исходов [15, 73]. Считается, что уровни ACE2 могут также быть повышены при использовании ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [73].

2. Нарушение баланса потребности и доставки кислорода в связи с дыхательной недостаточностью при вирусной пневмонии.

3. Прямое повреждение эндотелия микрососудистой системы, что приводит к аномальной активации системы свертывания, которая патологически проявляется в виде генерализованного васкулита мелких сосудов и микротромбоза [58].

4. Кардиотоксический эффект противовирусной терапии [51, 57, 108, 145]. Данный механизм имел большую значимость в начале пандемии в связи с применением препаратов с неблагоприятными лекарственными воздействиями и

потенциальной кардиотоксичностью (хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, азитромицин).

5. Дестабилизация имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний в результате дисбаланса между вызванной инфекцией повышенной метаболической потребностью и снижением сердечного резерва, что приводит к декомпенсации ХСН, рецидиву нарушений ритма [72].

6. Интенсивный системный воспалительный ответ в виде цитокинового шторма [28].

У пациентов с COVID-19 может развиваться острый инфаркт миокарда. Можно разделить пациентов с COVID-19 и ОКС на две группы. В первую группу входят пациенты с уже существующей ИБС и ХСН. Системная гипоксия у пациентов с тяжелой пневмонией или ОРДС наряду с повышенными метаболическими потребностями может привести к дисбалансу между потребностью миокарда в кислороде и его снабжением, что приводит к инфаркту миокарда 2 типа [74, 159]. Помимо этого, гипоксемия (определяемая как $SpO_2 < 96\%$), по некоторым данным, является независимым фактором риска развития ОКС у пациентов с COVID-19 [117]. К тому же, хорошо известно, что сепсис увеличивает риск сердечно-сосудистых событий, а риск повреждения миокарда линейно связан с тяжестью респираторных инфекционных заболеваний [135].

У второй группы пациентов основным механизмом развития ОКС является чрезмерная воспалительная реакция на первичную инфекцию. У пациентов может отсутствовать предшествующий сердечно-сосудистый анамнез или классические факторы риска коронарной болезни. Окклюзия коронарных артерий может возникнуть на фоне прокоагулянтного состояния и чрезмерного аутоиммунного ответа и приводит к инфаркту миокарда 1 типа [74].

Также важно подчеркнуть, что клинически сложно провести правильный дифференциальный диагноз между ОКС без подъема сегмента ST и другими состояниями, которые подразумевают форму повреждения миокарда, такую как гипоксемия, аритмии, сепсис или миокардит. Еще больше усложняет ситуацию

то, что эти состояния могут накладываться друг на друга, особенно у тяжелых пациентов с тяжелым течением COVID-19. Сообщалось о внезапной сердечной или необъяснимой смерти у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 и ранее диагностированным заболеванием коронарных артерий. В этой подгруппе пациентов можно предположить ИМ 3 типа как причину смерти [77, 82, 147].

Крупнейшим исследованием, изучающим COVID-19 и острые сердечно-сосудистые события, является шведское исследование, в котором приняли участие 86 742 пациента с диагнозом COVID-19 и соответствующая контрольная популяция (348 481 пациент). Исследователи рассчитали коэффициент заболеваемости (IRR) острого ИМ после COVID-19. IRR острого ИМ 2,89 (95% ДИ 1,51–5,55) в первую неделю заражения, 2,53 (95% ДИ 1,29–4,94) и 1,60 (95% ДИ 0,84–3,04) соответственно со второй по четвертую недели заболевания [148]. Существуют также определенные характеристики пациентов, госпитализированных по поводу ИМпСТ и пострадавших от COVID-19, которые были недавно описаны в литературе и вызывают обеспокоенность у врачей. В частности, испанское исследование, включающее общенациональный регистр из 1010 пациентов, получавших лечение в рамках 42 стационарах оказания помощи при ИМпСТ, изучало клинические, периоперационные особенности и исходы пациентов с COVID-19, страдающих ИМпСТ. Эта популяция показала значительное увеличение частоты тромбоза стента (3,3% против 0,8%, $p = 0,020$), кардиогенного шока (9,9% против 3,8%, $P = 0,007$) и госпитальной летальности по сравнению с ИМпСТ у пациентов без COVID-19 (23,1% против 5,7%, $P < 0,0001$) [122]. Одноцентровое обсервационное исследование, проходящее в Великобритании, которое включало 115 пациентов с ИМпСТ, получавших первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), показало более высокую частоту многососудистого тромбоза (17,9% против 0%, $P = 0,003$) и тромбоза стента (10,3% против 1,2%, $P = 0,04$) у пациентов с COVID-19 по сравнению с пациентами без COVID-19 [110].

О. В. Зайратьянц и соавт. в своей работе выяснили, что «среди умерших от COVID-19 в г. Москве с 20 марта по 22 мая 2020 г. ($n = 2000$), частота инфаркта

миокарда составила 1,1%» [22]. «По данным патологоанатомических исследований, тромбоз коронарных артерий при отсутствии нестабильных атеросклеротических бляшек был выявлен в 1,8% случаев, у части больных – мелкоочаговый или трансмуральный инфаркт миокарда вследствие вирусного повреждения стенки коронарной артерии» [66, 107].

Данные по исследованию ОКС при COVID-19 остаются противоречивыми, и связь все еще не определена. Глобальный систематический обзор и метаанализ литературы из источников PubMed, Embase и WebofScience, включающий 50 123 пациента из 10 исследований, выявил статистически незначимую разницу в частоте госпитализаций пациентов с ИМпСТ во время пандемии по сравнению с предыдущим годом ($IRR = 0,789$, 95% ДИ = 0,730-0,852, $P = 0,01$), и нет увеличения летальности у пациентов с ИМпСТ, получавших лечение во время пандемии (отношение шансов [ОШ] = 1,178, 95% ДИ 0,926-1,498, $P = 0,01$). Из этого обзора выяснилось, что время «от двери до баллона» было значительно увеличено при лечении ИМпСТ во время пандемии. Хотя эти результаты содержат неопределенность в отношении влияния пандемии на частоту госпитализаций или смертность от ИМпСТ, они проливают свет на организационную нагрузку, с которой столкнулись учреждения в разгар ответных мер на пандемию [84].

Диагностика и ведение пациентов с ИМ 2 типа и COVID-19 сложны, что сказывается на времени проведения селективной коронарографии. Неточная диагностика ИМ 1 типа вместо 2 типа и трудности дифференциальной диагностики между ИМ и миокардитом могут привести к переоценке острого ИМ. В исследовании итальянского ученого Стефанини, проведенном с участием 28 пациентов с диагнозом ИМпСТ, которые были немедленно направлены в лабораторию катетеризации для срочной коронарографии, только у 60,7% было выявлено поражение, требующее срочного чрескожного лечения, тогда как у 39,3% не было никаких признаков коронарной недостаточности.

К тому же, по данным российских исследователей, определено, что у пациентов с ИМпСТ и COVID-19 в анамнезе отмечаются более выраженные

изменения систоло-диастолической функции левого желудочка. В острый период ИМ у пациентов с COVID-19 в анамнезе фракция выброса ЛЖ на 8,5%, скорость систолического смещения левого фиброзного кольца (Sm) на 7,2% и скорость движения фиброзного кольца МК (E') на 24,5% ($p < 0,05$) были ниже, чем у пациентов без COVID-19. В подострый период заболевания у больных с ИМпST, перенесших COVID-19, выявлено замедление восстановления исследуемых параметров: значение ФВ ЛЖ было ниже на 11%, чем у пациентов без COVID-19, Sm на 12% и E' на 20% ($p < 0,05$), соответственно.

В долгосрочной перспективе (через 6 месяцев после ИМпST) у пациентов с COVID-19 отмечено более низкое значение ФВ ЛЖ и индекса нарушения локальной сократимости (WMSI), ($p < 0,05$) в сравнении с группой пациентов без COVID-19 [21].

Следует также обратить внимание на связь хронической сердечной недостаточности у пациентов с ИБС и тяжестью течения COVID-19.

В сочетании с повышенными метаболическими потребностями COVID-19 у пациентов с ХСН имеет более тяжелое течение и может привести к острой декомпенсации. По результатам польского ретроспективного когортного исследования, в которое были включены 2 184 госпитализированных пациентов, пациенты с СН имели более длительную госпитализацию, значительно более высокую смертность, 71% умерли во время госпитализации, 79% – через три и 87% – через шесть месяцев после госпитализации [112]. Крупное испанское исследование из 3080 пациентов с COVID-19 и ХСН подтверждает, что пациенты с сердечной недостаточностью подвергаются значительному риску острой декомпенсации после постановки диагноза COVID-19 [69]. Также сообщалось, что у 15–29% пациентов с COVID-19 вирус вызывает поражение почек в условиях острого повреждения почек [62], что может привести к перегрузке объемом, что может усугубить ХСН.

В начале 2020 года авторы большое значение в патогенезе поражения сердца уделяли миокардиту, хотя его патофизиологические механизмы до настоящего времени остаются малоизученными [27, 57, 116].

Индикаторами прямого воздействия вируса на сердечную мышцу могут служить повышенные значения тропонина Т или I. В изучении работ D. Wang и соавт. [61] у 36 из 138 пациентов с COVID-19 (7,2%), было выявлено острое повреждение миокарда, которое сопровождалось увеличением уровня тропонина I. В исследовании T. Guo и соавт. [57] было обнаружено увеличение смертности среди пациентов с высоким уровнем тропонина Т и сопутствующими заболеваниями по сравнению с группой пациентов, у которых уровень тропонина Т был в норме (59,6 против 8,9%). Несколько авторов считают, что в 7% случаев смерть госпитализированных пациентов с COVID-19 была вызвана миокардитом [56, 64]. По результатам вскрытия, у пациентов с COVID-19 в миокарде выявляются воспалительные инфильтраты, содержащие макрофаги и CD 4+ Т-лимфоциты [44, 47]. Эти мононуклеарные инфильтраты ассоциируются с участками некроза сердечных мышечных клеток, что соответствует диагностическим критериям миокардита по Далласским критериям [50, 138].

Однако недостаточно данных, подтверждающих наличие SARS-CoV-2 в ткани сердца. Посмертный анализ сердечной ткани с использованием полимеразной цепной реакции выявил вирусный геном только у 35% пациентов (7 из 20), умерших от атипичной пневмонии. Таким образом, достоверно известно, что сердечно-сосудистая система вовлекается в патологический процесс коронавирусной инфекции COVID-19, однако до конца не изучены механизмы цитокинового повреждения при сопутствующей ИБС. Получение новых данных открывает новые возможности для диагностики, лечения как самого инфекционного процесса, так и возможных осложнений.

1.2. Воспалительные цитокины и их влияние на тяжесть течения COVID-19

Цитокины – это сигнальные молекулы белковой природы, играющие одну из главных ролей в иммунной системе, как в норме, так и при патологии. Выполняя функции медиаторов, они координируют иммунный и

воспалительный ответ, обеспечивают межклеточные связи, позитивную и негативную регуляции иммунитета на местном и системном уровнях. В настоящее время насчитывается около 200 цитокинов, имеющих определенные биохимические и функциональные сходства и различия [34].

Синтезируясь в очаге воспаления, эти вещества влияют практически на все клетки, участвующие в развитии воспаления, такие как макрофаги, Т- и В-лимфоциты, гранулоциты, фибробласты, эндотелиоциты. В иммунной системе цитокины определяют взаимодействия между врожденным и приобретенным иммунитетом. Цитокины действуют на все органы и системы, регулирующие гомеостаз [34]. Помимо этого, цитокины не только являются звеньями иммунитета, они играют существенную роль в эмбриогенезе, развитии ряда органов иммунной системы, кроветворении и регенерации [6].

В развитии и течении воспаления участвует множество различных цитокинов, которые различаются по своим механизмам действия, однако большинство из них имеют ряд общих биохимических и функциональных особенностей, среди которых ключевыми следует считать:

Индукцибельность. Без наличия воспалительного ответа или иммунной реакции большая часть цитокинов клетками не продуцируется. В ответ на попадание в организм возбудителей начинается экспрессия генов цитокинов, действие антигенов или повреждение тканей [33]. Для развития ответа клеток на воздействие цитокинов необходимо наличие на их поверхности достаточного количества рецепторов к соответствующим цитокинам [6].

Локальность действия. В норме цитокины, которые синтезируются при первичном иммунном ответе, практически не поступают в системный кровоток. При попадании патогенов в организм они локализируются в ограниченной зоне, там же одновременно активируются клетки-продуценты и клетки-мишени цитокинов. Однако этот принцип локальности может нарушаться при патологии, которая сопровождается генерализованной активацией клеток иммунной системы [6].

Взаимозаменяемость функций. Множество различных цитокинов могут вызывать одинаковый биологический эффект либо обладать схожей активностью. Благодаря этому исключение одного цитокина из общего механизма, к примеру вследствие мутации его гена, не вызывает значимых последствий для организма [33].

Плейотропность. Один и тот же цитокин может действовать на многие типы клеток-мишеней в зависимости от их вида [6].

Взаимосвязанность между собой. Цитокины вызывают, усиливают или подавляют выработку других цитокинов, формируя цитокиновый каскад [6].

Стоит отметить *антигенную неспецифичность*, в связи с чем специфическая диагностика аутоиммунных, инфекционных и аллергических заболеваний с помощью определения уровня цитокинов не представляется возможным [34].

Цитокины разделяют на несколько основных групп [12]:

1. Интерлейкины (IL-1- IL-34) – секреторные регуляторные белки иммунной системы, обеспечивающие медиаторные взаимодействия в иммунной системе и ее связь с другими системами
2. Интерфероны (IFN-а,-b,-у) – противовирусные агенты с выраженным иммунорегуляторным действием
3. Группа факторов некроза опухоли (TNF-а, TNF- б, лимфотоксины) – цитокины с цитотоксическим и регуляторным действием
4. Группа колониестимулирующих факторов (GM-CSF- гранулоцитарно-моноцитарно-колониестимулирующий фактор, М-CSF- фактор роста моноцитов и макрофагов и др.)
5. Группа факторов роста (VEGF-(А, В, С, D), PGF, TGF, FGF-факторы роста эндотелия и др) – регуляторы роста, дифференцировки и функциональной активности клеток.
6. Хемокины (MIP-1-воспалительный белок макрофагов; MCP-1,2,3,4 — моноцитарный хемотаксический белок-1 (2, 3, 4), IP-10 - интерферон-гамма

индуцируемый протеин 10, RANTES, Eotaxin и др.) – хемоаттрактанты для лейкоцитов из циркулирующей крови к месту воспаления.

Система цитокинов в норме обеспечивает адекватный иммунный ответ при воспалительных процессах, способствуя ограничению поврежденной ткани. Однако, при их чрезмерной секреции наблюдается обратный эффект, называемый «синдром повышенного высвобождения цитокинов» или «цитокиновый шторм» [169]. Этот механизм впервые упомянут Ferrara J.L. при изучении реакции отторжения трансплантата (1993) [100]. С тех пор исследователи обнаружили, что цитокиновый шторм возникает при различных заболеваниях, таких как злокачественные новообразования, ревматологические заболевания, сепсис. При исследовании патогенеза инфекции *Yersinia pestis* (возбудителя чумы), которая привела к крупным пандемиям (например, Черной смерти), доказано, что альвеолярные макрофаги вырабатывали избыточное количество цитокинов, что привело к цитокиновому шторму [81]. Предполагалось, что гипериммунный ответ способствовал высокой летальности при пандемии гриппа 1918–1919 гг. Реконструированный вирус H1N1, выделенный во время пандемии 1918 г., по сравнению с обычными эталонными штаммами вируса, вызывающего грипп А, вызывал более выраженное воспаление легких у мышей [105].

Признание того, что иммунный ответ, а не сам патоген, может способствовать полиорганной дисфункции и что подобные синдромы цитокинового шторма могут возникать без явной инфекции, привело к дальнейшему изучению механизма действия цитокинов и созданию иммуномодуляторов и терапии, направленной на подавление выработки цитокинов [97].

На данный момент существует достаточное количество исследований, подтверждающих, что гипервоспалительный ответ при коронавирусной инфекции опосредован повышением уровня следующих цитокинов: интерлейкины (IL-1, IL-2, IL-6, IL-7), колониестимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF), интерферон-гамма индуцируемый протеин 10 (IP-10),

воспалительный белок макрофагов 1а, b (MIP1 a, b), моноцитарный хемотаксический протеин -1 (MCP-1), фактор некроза опухоли-а (TNF α). [63] По данным одних исследований, отмечено, что уровни IL-2, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP1A и TNF α в плазме у пациентов, находившихся в палатах интенсивной терапии, были значительно выше, чем у остальных пациентов [63], что может говорить о корреляции количества высвобождающихся цитокинов и тяжести заболевания. Последующие исследования показали, что IL-6, IL-17A и TNF α сильнее экспрессируются у пациентов в критическом состоянии или у пациентов со смертельным исходом [36, 91].

Ниже будут более подробно рассмотрены основные цитокины и их участие в воспалительном процессе.

Интерлейкин 1 (IL-1) представляет группу белков, включающую более 11 молекул. Функциональное назначение большинства из них остается неясным, однако активность проявляют 5 молекул: IL-1a (или IL-1F1), IL-1b (или IL-1F2), IL-1RA (или IL-1F3), IL-18 (или IL-1F4) и IL-33 (или IL-1F11). Взаимодействие IL-1a и IL-1b с одним и тем же рецептором, а также отсутствие различий в их эффектах привело к привычной классификации, как IL-1. Выражение, активный синтез и выделение данных цитокинов определяют ход воспалительных процессов, активируют синтез других цитокинов и иммунных посредников, стимулируют работу антигенпредставляющих клеток и лимфоцитов, необходимых для взаимодействия механизмов врожденного и адаптивного иммунитета. Эти цитокины также играют ключевую роль в организации защитных реакций организма. Проведенные эксперименты с рекомбинантными высокоочищенными препаратами IL-1 выявили более 50 различных биологических функций. Воздействуя на гипоталамус, IL-1 влияет на центр терморегуляции и вызывает лихорадку. Связанное с ним радиозащитное действие объясняется усилением гемопоэза через повышенную экспрессию рецепторов для колониестимулирующих факторов. В итоге IL-1 способствует

выбросу лейкоцитов, особенно нейтрофилов, включая незрелые формы, из костного мозга, что приводит к появлению лейкоцитоза со сдвигом влево.

Интерлейкин-6 «(IL-6) индуцирует практически весь комплекс местных проявлений воспаления. Он воздействует на миграцию фагоцитов, повышая продукцию СС-хемокинов, привлекающих моноциты и лимфоциты, и снижая выработку СХС-хемокинов, привлекающих нейтрофилы. Провоспалительное воздействие IL-6 менее выражено, чем у IL-1 и TNF α . В отличие от них, IL-6 не способствует усилению, а наоборот, подавляет производство провоспалительных цитокинов IL-1, TNF α и хемокинов клетками, участвующими в воспалительном процессе. Таким образом, IL-6 обладает как свойствами провоспалительных так и противовоспалительных цитокинов, участвуя не только в развитии, но и в ограничении воспалительной реакции.

IL-6 является ключевым фактором, индуцирующим экспрессию генов белков острой фазы в гепатоцитах. Он оказывает влияние на различные этапы гемопоэза, включая пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток. IL-6 выступает в роли ростового фактора для незрелых плазматических клеток, существенно усиливая гуморальный иммунный ответ. Кроме того, IL-6 воздействует на Т-лимфоциты, способствуя повышению активности цитотоксических Т-клеток» [6]. Согласно систематическому обзору и метаанализу 10 когортных исследований, включающих 1798 пациентов, у пациентов с COVID-19 наблюдались повышенные уровни IL6 [68]. По одним исследованиям, воспалительный цитокин IL-6 был повышен в 10 раз у пациентов в критическом состоянии [78, 165]. Однако сравнение этих данных с данными других авторов по инфекции SARS-CoV показало, что у пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом уровень ИЛ-6 в сыворотке повышался более чем в 100 раз [48].

Фактор некроза опухоли (TNF α). Данный «цитокин синтезируют активированные макрофаги, моноциты, нейтрофилы, клетки эндотелия и эпителия, тучные клетки, эозинофилы, Т- лимфоциты [19]. TNF α выявляют в кровотоке раньше, чем другие провоспалительные цитокины – уже через 20-30

минут после индукции воспаления [6]. Местные эффекты TNF α выражены в создании очага локального воспаления в барьерных тканях при внедрении в них чужеродного агента: происходит инициация свертывания крови в сосудах микроциркуляции, предотвращая попадание патогена в системную циркуляцию. Местный отек способствует дренированию патогена в регионарные лимфатические узлы, где созданы условия для развития нормального лимфоцитарного иммунного ответа. Эксперименты демонстрируют существенную роль TNF α в контроле инфекционного процесса. Если исследуемому животному произвести внутрикожную инъекцию определенной дозы бактерий, то реакция ограничится локальным воспалением в месте введения. Если ту же дозу инфекционного агента ввести после инъекции антител к TNF α , то у животного наблюдается развитие сепсиса» [111].

«При тяжелых генерализованных патологических процессах (септический шок) системные эффекты TNF α проявляются в виде системной вазодилатации, следовательно, в снижении артериального давления, увеличении проницаемости и развитии отеков, ДВС-синдрома и, как следствие, массивной утрате коагуляционных факторов и кровопотере с последующим развитием полиорганной недостаточности. Кроме того, TNF α напрямую воздействует на клетки гипоталамуса, вызывая лихорадку. Также TNF α воздействует на клетки костного мозга, способствуя высвобождению имеющихся запасов нейтрофилов в кровотоки. При подостром прогрессировании воспалительного процесса также возможно отметить значительное снижение массы тела (предыдущее название TNF α – кахектин), обусловленное увеличенным и диспропорциональным катаболизмом жиров и белков в жировой и мышечной тканях. Помимо всего прочего, TNF α индуцирует биосинтез и секрецию теми же макрофагами еще двух цитокинов – IL-1 и 6» [12].

Интерлейкин 8 (IL-8) - хемокин, продуцируемый макрофагами, эпителиальными клетками, клетками гладкой мускулатуры дыхательных путей и клетками эндотелия. Он также известен как нейтрофильный хемотаксический фактор, и основной его функцией является активация нейтрофилов, так же

стимулирует фагоцитоз. Также известно, что IL-8 является мощным стимулятором ангиогенеза [93].

IL-10 представляет собой мощный противовоспалительный цитокин, он тормозит активность макрофагов, включая их функцию в качестве антиген-представляющих клеток, и таким образом подавляет иммунные ответы Т-лимфоцитов [12]. По данным работ ряда авторов, наиболее высокие уровни IL-10 встречаются у больных с наименее благоприятным течением инфекционного процесса и плохим прогнозом [49]. По мнению других исследователей, IL-10 действует как антагонист IL-1b, соотношение уровней этих цитокинов отражает направленность иммунной реакции и степень активности воспалительного процесса [39]. Высказано предположение, что чем больше величина соотношения IL-1b/IL-10, тем более тяжелым является течение воспалительного процесса [14].

Воспалительный белок макрофагов-а (MIP1a) – хемокин, продуцируемый макрофагами и моноцитами после их стимуляции эндотоксином или провоспалительными цитокинами, такими как IL-1b. Основной эффект является воспалительным и в основном состоит из хемотаксиса и трансэндотелиальной миграции, но клетки также могут быть активированы для высвобождения некоторых биоактивных молекул. Эти хемокины стимулируют активацию моноцитов, Т-лимфоцитов, дендритных клеток, НК-клеток и тромбоцитов. Кроме того, они запускают работу нейтрофилов, эозинофилов и базофилов, что приводит к острому нейтрофильному воспалению. Также они инициируют выработку и высвобождение IL-1, IL-6 и TNF α из фибробластов и макрофагов [131].

По данным некоторых авторов, у пациентов с тяжелой формой заболевания наблюдается значительно более высокий процент воспалительных моноцитов и CD14⁺, CD16⁺ в периферической крови, а значит и повышенные уровни продуцируемых ими воспалительных хемокинов (включая MCP1, IP-10 и MIP1a), которые также способствуют цитокиновому шторму [36, 141, 143].

Колонiestимулирующие факторы (CSF) представлены тремя цитокинами – G-CSF, GM-CSF и M-CSF. Такое название объясняется тем, что «впервые были выявлены как способные *invitro* поддерживать рост колоний гемопоэтических клеток соответствующего состава» [6]. Активация выработки дендритных клеток является самой важной биологической функцией GM-CSF. «M-CSF регулирует дифференцировку моноцитов в макрофаги и ингибирует дифференцировку моноцитов в дендритные клетки. G-CSF активирует мобилизацию кроветворных стволовых клеток из костного мозга в кровотоки» [6]. Продуцентами являются «эндотелиальные клетки, фибробласты, моноциты. Под влиянием бактериальных агентов и провоспалительных цитокинов происходит значительное увеличение синтеза и секреции колонiestимулирующих факторов, что приводит к активации миелопоэза, гранулоцитопоэза, что сопровождается ускоренной миграцией клеток на периферию. Это проявляется нейтрофильным лейкоцитозом со сдвигом вправо. Лекарственные средства на основе GM-CSF и G-CSF применяют для стимуляции гранулоцитопоэза при облучении, приеме химиопрепаратов при лечении опухолевых заболеваний» [65]. Однако пока непонятна связь этой группы цитокинов с течением COVID-19.

VEGF-A (сосудистый фактор роста эндотелия) является главным регулятором процесса ангиогенеза как во время эмбрионального развития, так и в постнатальном периоде при различных патологических процессах. VEGF стимулирует пролиферацию, миграцию эндотелиальных клеток и их предшественников [101]. Согласно имеющимся данным, при отсутствии или сниженной концентрации VEGF-A эндотелиальные клетки подвергаются апоптозу [23]. Помимо этого, VEGF-A играет большую роль в деградации межклеточного матрикса. VEGF способствует выработке монооксида азота (NO), что приводит к расширению сосудов [173]. Эти процессы упрощают миграцию эндотелиальных клеток и являются необходимыми для образования нового кровеносного сосуда [41].

В исследовании на 23 пациентах со средней и тяжелой степенью COVID-19 VEGF-A был заметно повышен у пациентов с COVID-19 и коррелировал с

тяжестью заболевания [132]. В работе коллег из ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова при иммуногистохимическом исследовании аутопсийного материала 77 умерших пациентов с COVID-19 выявлена экспрессия VEGF в 87% случаев вне зависимости от наличия инфаркта миокарда или миокардита [15].

FGF-2 (фактор роста фибробластов) также инициирует ангиогенез после ишемического повреждения миокарда. Как известно, FGF-2 продуцируют клетки эндотелия, гладкомышечные клетки, фибробласты. Некоторые авторы выдвинули гипотезу, что FGF-2 стимулирует миграцию гладкомышечных клеток в ишемизированный миокард [42, 59].

При моделировании ИМ в экспериментах выявлено значительное повышение VEGF и FGF-2 с ранних сроков после развития ишемического повреждения и до 7 суток после него [41, 42]. Помимо этого, VEGF-A и FGF-2 в больших количествах синтезируется в различных клетках легких, и сверхэкспрессия в ответ на клеточное воспаление запускает ангиогенез, который поддерживает ремоделирование дыхательных путей, что является важным звеном патогенеза хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, легочной гипертензии [124].

На данный момент нет исследований, описывающих возможное влияние данных цитокинов на поражение сердца при COVID-19.

Постоянная стимуляция SARS-CoV-2 запускает цитокиновый шторм с выделением большого количества цитокинов, которые способствуют его прогрессированию по петле положительной обратной связи [145]. Не вызывает сомнений тот факт, что цитокиновый шторм является основным механизмом, определяющим тяжелое течение коронавирусной инфекции.

Большую роль в вероятности развития цитокинового шторма у того или иного пациента играет генетический полиморфизм цитокинов [7]. «Особенности спектров генетических полиморфизмов в зависимости от географии проживания, диеты, расовой принадлежности указывают на действие естественного отбора. Другими словами, при определенных условиях некоторые генетические полиморфизмы могут либо предрасполагать, либо препятствовать проявлению

различных заболеваний. Гены, у которых аллельные варианты при наличии определенных условий предрасполагают к определенным заболеваниям, называются генами предрасположенности» [139]. «Цитокины играют роль медиаторов воспаления, следовательно, изучение генов, регулирующих активность цитокинов, является важной задачей при исследовании патогенетических механизмов развития и течения заболеваний, а также для выявления предрасположенности» [76].

Хорошо изучен генетический контроль экспрессии фактора некроза опухоли (TNF α). Усиленная выработка TNF α имеет значимую роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, реакций отторжения трансплантата и может быть причиной развития септического шока [30]. Множество работ посвящено исследованию TNF α . Доказано, что с изменчивостью гена TNF α связан повышенный риск заболевания церебральной формой малярии [171]. При изучении генома детей с менингококковой инфекцией был сделан вывод о влиянии генетических полиморфизмов, отвечающих за усиление выработки TNF α , на исход заболевания [172]. Помимо этого, существует много работ, посвященных связи генотипа TNF α с туберкулезом. По данным А. Бикмаевой и др. (2002), полиморфный аллель -308*А значимо чаще выявлен у больных легочным туберкулезом, таким образом, он является фактором риска при развитии этого заболевания [24]. При обнаружении TNF α полагалось, что он обладает противоопухолевым действием, однако дальнейшие исследования, проведенные в середине 90-х гг., опровергли это предположение и выявили обратное: TNF α *invitro* и *invivo* имеют туморогенное действие [43]. Кроме того, помимо прямого влияния на образование опухолевой ткани, TNF α также способствует ангиогенезу и экспрессии адгезионных молекул, которые вовлечены в метастазирование трансформированных клеток [52]. Также выявлено, что при аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка [168], ревматоидный артрит [161], рассеянный склероз [156], отмечается повышение секреции TNF α .

Одна работа показала связь полиморфизма генотипа А/А локуса G308А гена TNF α с осложненным течением ИМПСТ (OR=6,72, $p<0,05$) у больных русской национальности [26]. По мнению других ученых, аллель G и генотип G/GG308A ($p<0,05$) являются факторами риска развития ХСН, а аллель А ($p<0,05$) и генотип А/А ($p<0,05$) проявляет себя как протективный генетический фактор [25].

Гены интерлейкинов также характеризуются высокой степенью полиморфизма. Например, у пациентов с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой часто обнаруживается полиморфизм генов цитокинов IL-4 и IL-17A (70,2 и 67,5%) [10].

У больных гриппом синдром длительной интоксикации коррелировал с высокой концентрацией IL-6, IL-8, IL-1Ra, IL-10 в крови исследуемых [4].

При исследовании генов цитокинов у ВИЧ-инфицированных обнаруженная гиперпродукция IL-4 связана с более быстрым прогрессированием заболевания [37].

В некоторых исследованиях доказано утверждение, что аллель С ($p<0,05$) и генотип С/С ($p<0,05$) локуса С+3953Т гена IL-1 β являются факторами генетического риска развития ХСН [25].

По данным других авторов, выявлена связь наличия полиморфизма гена IL-6 локуса 174 G/C с частотой ИМ [104,120].

Что касается генетических исследований, связанных с течением коронавирусной инфекции COVID-19, наиболее масштабным был Международный проект GenOMICC – секвенирование и анализ ДНК пациентов с критическими состояниями. На март 2022 г. выделено 7 491 образцов генома пациентов с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с 48 400 пациентов в группе контроля и выявлены 23 гена, ассоциированные с тяжелым течением COVID-19 [175].

По мнению других авторов, варианты генов ACE2, TMPRSS2 и DPP4, кодирующих соответствующие ферменты, необходимые для входа вируса в клетку, а также их экспрессия и эпигенетические факторы в значительной

степени влияют на восприимчивость человека к инфекции SARS-CoV-2 и исход заболевания [149].

«Исследование генов, которые регулируют активность цитокинов, является важным аспектом в понимании патогенеза и развития заболеваний, а также в выявлении ранней предрасположенности к ним. Приобретение знаний о роли этих генов в патогенезе множества заболеваний позволяет не только прогнозировать риск и тяжесть их развития, но также использовать индивидуальный подход к выбору специфической терапии для каждого пациента» [7].

Таким образом, изучение развернутого цитокинового профиля позволит выделить основные механизмы патологического процесса и определить роль отдельных наиболее значимых цитокинов в тяжелом течении и повреждении миокарда при COVID-19.

1.3. Морфо-функциональные изменения миокарда у пациентов с COVID-19

Электрокардиограмма является легкодоступным и неинвазивным методом диагностики сердечной патологии, который используется у всех пациентов, госпитализированных в стационар. Выполнение ЭКГ позволяет определить наличие нарушений ритма, проводимости, ишемических изменений в короткие сроки и выявить факторы риска тяжелого течения COVID-19.

McCullough SA and et al.(2020) с помощью анализа 756 ЭКГ у пациентов с подтвержденным COVID-19, выяснили, что инверсия зубца Т, суправентрикулярная экстрасистолия, блокада правой ножки пучка Гиса и неспецифические нарушения реполяризации были связаны с повышенным риском смерти [85]. По данным другого исследования, депрессия ST (28% против 14%), инверсия зубца Т (29% против 16%), изменения ST-T (36% против 21%) и наличие нарушения внутрижелудочковой проводимости (17% против 21%) чаще встречались в группе тяжелых больных по сравнению с группой легкого течения. Помимо этого, доказано что артериальная гипертензия

(отношение шансов [ОШ]: 2,42, 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,03–5,67; $p = 0,041$), тяжесть инфекции COVID-19 (ОШ: 1,87, 95% ДИ: 1,09–2,65) ; $p = 0,026$), наличие повреждения сердца (ОШ: 3,32, 95% ДИ: 1,45–7,60; $p = 0,004$) и повышение D-димера (ОШ: 3,60, 95% ДИ: 1,29–10,06; $p = 0,014$) являются независимыми предикторами изменений ST-T на ЭКГ [163].

При сравнительном анализе данных ЭКГ в субанализе АКТИВ КАРДИО международного регистра АКТИВ выявлено, что у умерших пациентов в сравнении с выжившими, чаще определялась фибрилляция предсердий (21,4% vs 6,06%, $p=0,001$), наджелудочковая экстрасистолия (14,3% vs 3,36%, $p=0,004$), а также увеличение интервала QTc (440 [416; 450] vs 400 [380; 430] мс, $p<0,001$) [38].

Полученные результаты подчеркивают потенциальную возможность использования ЭКГ в качестве ценного прогностического инструмента.

Хорошо известно, что при любом патологическом процессе поврежденные кардиомиоциты замещаются фиброзной рубцовой тканью, что приводит к уменьшению их количества и, как следствие, к снижению сократительной способности сердца, что способствует развитию сердечной недостаточности. Эта последовательная реакция определяется как ремоделирование сердца [151, 126, 158].

Иммуногистохимический анализ эндомикардиальной биопсии подтвердил у пациентов с COVID-19 выраженное внутримиекардиальное воспаление с повышенным количеством Т-клеток, макрофагов, лимфоцитов и Т-клеток памяти (CD45R0), а также обнаружено повышенное количество молекул клеточной адгезии (CD54 / ICAM-1) [80]. Воспалительный процесс приводит к облитерации и повреждению артерий, причем механизм повреждения похож на системные формы васкулита [80]. Кроме этих изменений большая часть гистологических исследований миокарда пациентов с COVID-19 выявляла общие признаки кардиомиопатии, такие как отек, мононуклеарный инфильтрат и гипертрофия [153].

В систематическом анализе результатов МРТ исследования сердца 26 пациентов с COVID-19 после выписки – у большинства пациентов (54%) присутствовали признаки воспаления и повреждения миокарда, такие как отек, фиброз и нарушение сократительной функции правого желудочка [55].

Ряд авторов выдвигают предположение, что воспаление при COVID-19 может быть провоцирующим фактором, приводящим к острой декомпенсации СН у пациентов с имеющейся СН и у пациентов с субклинической диастолической дисфункцией, которая становится явной. При этом патологический процесс может нарушать функцию как правого, так и левого желудочков. Это подтверждает исследование эхокардиограмм, выполненных в острую стадию заболевания, где было обнаружено, что наиболее частыми изменениями являются дилатация правого желудочка (ПЖ) и диастолическая дисфункция левого желудочка [137].

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) у тяжелобольных пациентов с COVID-19 может ухудшить функцию правого желудочка за счет увеличения легочного сосудистого сопротивления и постнагрузки на правый желудочек. Что касается функции левого желудочка, СН с сохраненной фракцией выброса является частой находкой при COVID-19. Это может быть связано с существовавшей ранее субклинической СН или с диастолической дисфункцией *de novo*, вызванной общими механизмами системного воспаления и цитокинового шторма [103, 158]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что дилатация и дисфункция ПЖ могут быть наиболее заметными эхокардиографическими аномалиями у симптоматических пациентов с COVID-19, особенно у пациентов с более тяжелыми или ухудшающимися формами заболевания. Кроме того, дисфункция ПЖ может быть связана с плохим прогнозом COVID-19 и с увеличением уровней биомаркеров повреждения сердца [83].

По данным субанализа АКТИВ КАРДИО международного регистра АКТИВ, в сравнительном анализе 17 параметров ЭхоКГ у 973 выживших и

умерших пациентов было выявлено достоверное различие четырех параметров: ФВ ЛЖ, КДР ПЖ, поперечный размер ПП и СДЛА.

Малый диаметр ПП был больше у умерших пациентов в сравнении с выжившими (38,0 [36,0; 39,0] vs 35,0 [33,0; 38,0] мм, $p=0,011$). КДР ПЖ также был больше у умерших пациентов в сравнении с выжившими (31,0 [29,0; 33,0] vs 28,0 [27,0; 32,0] мм, $p=0,019$). ФВ ЛЖ была меньше у умерших пациентов

в сравнении с выжившими (55 [52; 55] vs 60 [56; 65]%, $p<0,001$). СДЛА было выше у умерших пациентов в сравнении с выжившими (25 [21; 35] vs 20 [19; 25] мм рт. ст., $p=0,006$) [38].

Таким образом, не вызывает сомнений существенная роль COVID-19 в ремоделировании миокарда в виде изменения геометрии правых отделов сердца, развитием диастолической дисфункции. Дальнейшее исследование изменения параметров ЭХО-КГ у пациентов с COVID-19, определение патогенетических механизмов ремоделирования миокарда способствуют более точному пониманию патологического процесса.

1.4. Роль цитокинов в поражении сердца при COVID-19 у пациентов с ИБС

Системные цитокины активируют эндотелий сосудов, что впоследствии может вызвать дисфункцию коронарных артерий, которая приведет к ишемии миокарда и его повреждению [127]. Было показано, что увеличение уровня воспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF α , вызывает повреждение эндотелия и увеличивает выработку фибриногена и эндогенных ингибиторов фибринолиза, что приводит к протромботическому состоянию [60, 125, 127].

Помимо этого, эндотелиальная дисфункция, вызванная цитокиновым штормом, играет важную роль в нестабильности атеросклеротических бляшек, увеличивая таким образом тромботический риск и риск ишемии миокарда за счет активации клеток в уже существующих атеросклеротических бляшках [145]. Некоторые исследования подчеркивают ключевую роль MCP-1 в развитии атеросклероза. MCP-1 опосредует накопление моноцитов/макрофагов в

развивающихся атеросклеротических бляшках [154]. MCP-1 обнаружен в избытке в пенистых клетках, происходящих из макрофагов, и в интиме гладкомышечных клеток атеросклеротических бляшек [79, 87, 96, 134]. В исследовании на мышах показано, что отсутствие MCP-1 уменьшает атеросклероз у мышей с дефицитом липопротеиновых рецепторов низкой плотности [45]. Сходные результаты были получены при удалении гена MCP-1, что снизило предрасположенность к атеросклерозу трансгенных мышей со сверхэкспрессией аполипопротеина В человека [129]. На данный момент времени нет исследований о возможной ключевой роли MCP-1 в механизме нестабильности атеросклеротической бляшки у пациентов с COVID-19 и ИБС.

Что касается роли воспалительных цитокинов в патогенезе инфаркта миокарда у пациентов с COVID-19, интересен факт, что, по данным некоторых отечественных исследований, уровень воспалительных цитокинов (INF- γ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12) повышается в остром периоде ИМ даже при отсутствии инфекционного процесса. А у больных с летальным исходом ОИМ отмечена супрессия воспалительных показателей INF- γ , IL-6 [11, 20]. При моделировании ИМ у экспериментальных животных отмечалось повышение ростовых факторов FGF и VEGF, начиная с ранних сроков после развития ишемического повреждения и в течение 7 суток после него [41, 42]. В настоящее время нет исследований, характеризующих особенности цитокинового профиля у пациентов с COVID-19 и инфарктом миокарда.

Основным цитокинами, участвующими в развитии сердечной недостаточности, можно считать TNF α , IL-1 β и IL-6, MIP-1 [3, 121].

IL-6 усиливает ремоделирование миокарда за счет увеличения воспалительных процессов в сердце и нарушения регуляции внеклеточного матрикса, а также увеличения жесткости кардиомиоцитов за счет нарушения фосфорилирования тайтина – самого большого и эластичного белка в поперечнополосатых мышцах позвоночных, определяющего диастолическую дисфункцию [123]. Недавнее исследование показало, что IL-6 способствовал усилению спонтанного высвобождения кальция в кардиомиоцитах человека,

полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, что может также приводить к ремоделированию миокарда [113]. При воздействии IL-6 на культивированные кардиомиоциты крысы наблюдалось снижение их сократимости за счет модуляции активности кальциевых каналов, что также может служить доказательством того, что IL-6 играет роль в развитии дисфункции миокарда [150]. В работах некоторых авторов повышение концентрации IL-6 в сыворотке больных коррелировало с функциональным классом ХСН [40].

Другие исследователи убеждены в ключевой роли IL-6 в патогенезе острого коронарного синдрома. Согласно метаанализу 17 проспективных исследований (всего 30 635 участников) обнаружено двукратное увеличение риска развития ишемической болезни сердца (инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть) как при повышенной базальной концентрации IL-6, так и при гиперпродукции IL-6 во время динамического наблюдения, с учетом традиционных факторов риска [53]. «Исход у пациентов, получающих лечение по поводу прогрессирующей стенокардии был спрогнозирован с помощью уровня IL-6» [88, 119]. «Было обнаружено значительное повышение концентрации всех трех маркеров при измерении динамики концентрации IL-6, С-реактивного белка (СРБ) и тропонина у пациентов с нестабильной стенокардией, но уровень IL-6 возрастал быстрее, чем уровень СРБ и тропонина. В общем, повышенный уровень IL-6 (>8 пг/мл) имел более высокую чувствительность, специфичность и прогностическое значение для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений, чем тропонин ($>0,1$ мкг/л), и приближался к 100%» [54].

TNF α и IL-1 β способствуют гипертрофии кардиомиоцитов [167], изменяют обмен кальция в кардиомиоцитах, вызывая систолическую дисфункцию [170]. Нарушения обмена кальция способствуют эксцентрическому ремоделированию миокарда, которое проявляется в эксцентрической гипертрофии, фиброзе и дилатации желудочков, что в конечном итоге приводит к сердечной недостаточности. Это указывает на то, что дисбаланс Ca $^{2+}$, вызванный

воспалением, может способствовать ремоделированию сердца [160]. «Снижение сократительной способности миокарда продемонстрировано в исследованиях *in vitro* на моделях изолированного сердца, папиллярных мышц и в культуре кардиомиоцитов и *in vivo* при введении TNF- α экспериментальным животным» [95, 142]. «У крыс, которым вводили в течение 2 недель дозы TNF α , эквивалентные уровням TNF α в крови больных хронической сердечной недостаточностью, наблюдалось прогрессирующее снижение сократимости и ремоделирование миокарда в виде гипертрофии кардиомиоцитов» [9, 118]. Другие авторы выдвинули версию о том, что TNF α и IL-1b, увеличивая плотность рецепторов ACE2 на фибробластах сердца, способствуют ремоделированию внеклеточного матрикса, повышенному отложению коллагена и фиброзу [90, 115].

Механизм влияния на сердечно-сосудистую систему MIP-1a недостаточно изучен, однако, по данным некоторых исследователей, MIP-1a значительно повышен у пациентов с ХСН, особенно высокие уровни у пациентов с наиболее тяжелой сердечной недостаточностью [86].

Таким образом, на основании данных литературы, доказано наличие высоких уровней цитокинов в крови у пациентов с COVID-19, особенно в тяжелой форме заболевания. Цитокиновый шторм, возникающий в ответ на инфекцию SARS-CoV-2, усугубляет существующие у пациента заболевания, а также провоцирует новые изменения, прежде всего, в сердечно-сосудистой системе. Патологическое ремоделирование внеклеточного матрикса приводит к фиброзу, который предрасполагает к развитию сердечной недостаточности. Однако до сих пор нет четкого понимания механизмов патологического процесса, роли определенных цитокинов в поражении сердца. Получение этих данных открывает широкий спектр терапевтических возможностей для предотвращения повреждения и необратимого ремоделирования миокарда, избегая таким образом возникновения сердечной недостаточности.

Изучение цитокинового профиля во взаимосвязи с ремоделированием миокарда позволит определить наиболее уязвимые места при сопутствующей

ИБС, воздействие на которые позволит избежать осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и снизить показатели смертности больных с сопутствующей ИБС.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Характеристика исследования

Работа выполнена на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района Нижнего Новгорода». Проведение исследования, соответствующего задачам диссертационной работы, одобрено Локальным Этическим Комитетом ФГАОУ ВО ННГУ им. Н.И. Лобачевского (протокол №3, 2023 г.).

Исследование включало 2 этапа.

В ретроспективное исследование включены все пациенты, госпитализированные с диагнозом коронавирусная инфекция в ГКБ № 5 г. Нижний Новгород в 2020-2021 г. (n=11146).

Был произведен анализ медицинской документации, определены основные характеристики пациентов (возраст, пол, наличие сопутствующей патологии), показатели летальности, оценка коморбидного фона умерших пациентов. Помимо этого, выполнено изучение данных аутопсий (n=247) и определение особенностей структурных изменений сердечно-сосудистой системы у умерших пациентов.

Диагноз коронавирусная инфекция выставлялся на основании диагностических критериев согласно Временным клиническим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Министерства Здравоохранения Российской Федерации, международных критериев и международной классификации болезней X пересмотра (обновленный раздел от 2020 года «Коды для использования в чрезвычайных ситуациях», специальный код U07.1 COVID-19).

Ретроспективное исследование

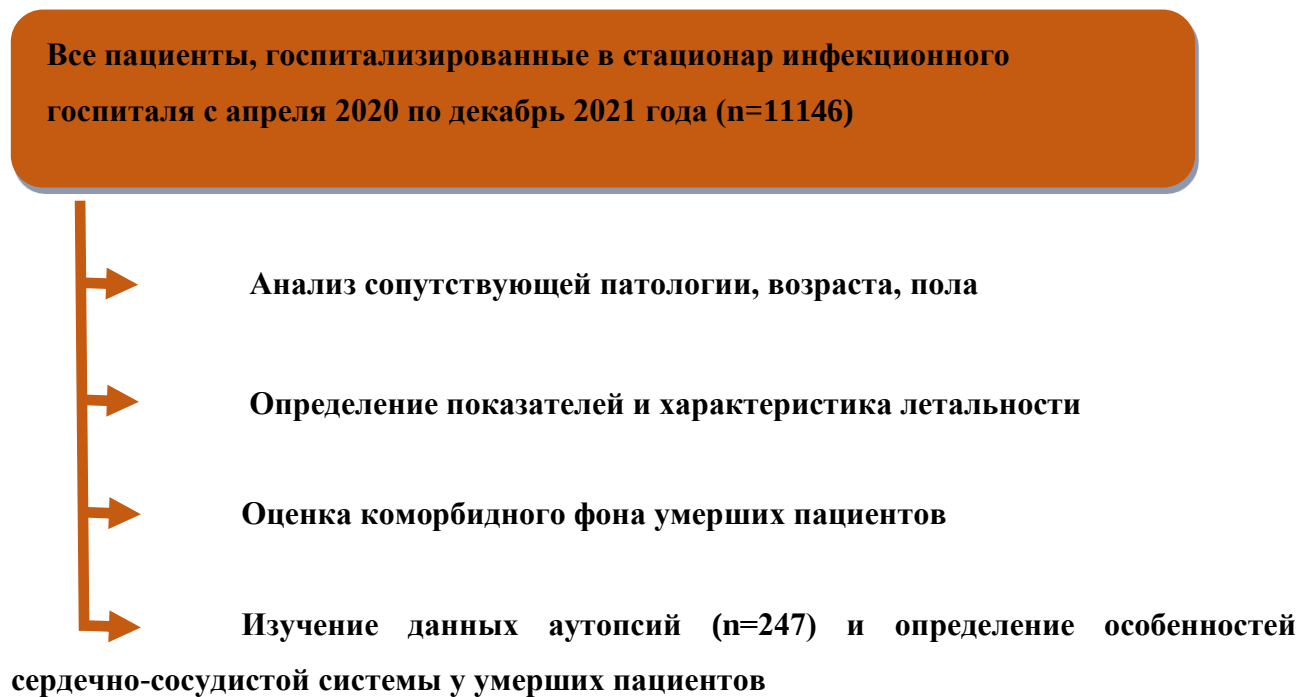


Рисунок 1 – Дизайн ретроспективного исследования

В проспективное исследование в соответствии с критериями включения и исключения внесены 90 пациентов, проходящих стационарное лечение в кардиологическом отделении с диагнозом коронавирусная инфекция COVID-19. В соответствии с поставленным диагнозом, произведено разделение на две группы: группа 1 представлена пациентами с COVID-19 и ИБС (n=42); группа 2 представлена пациентами с COVID-19 без ИБС (n=48). Группа 1 (пациенты с ИБС) поделена на подгруппы: 1 – пациенты с легким и среднетяжелым течением и 2 – пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением. Группа 2 (пациенты без ИБС) поделена на подгруппы: 3 – пациенты с легким и среднетяжелым течением (n=34) и 4 – пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением (n=14).

Критерии включения в проспективное исследование:

- возраст 18–90 лет;
- информированное добровольное согласие на участие в исследовании;
- коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная методом полимеразной цепной реакции; легкое, среднетяжелое, тяжелое и крайне

тяжелое течение заболевания определены согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» № 6 (28.04.2020), № 7 (03.06.2020), № 8(03.09.2020);

– наличие ишемической болезни сердца установлено согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца (2020) и острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST электрокардиограммы (2020), Международной классификации болезней X пересмотра (для исследуемой группы).

Критерии исключения:

- отказ пациента от участия в исследовании;
- пациенты с хронической сердечной недостаточностью выше III функционального класса;
- пациенты с другими тяжелыми сопутствующими заболеваниями, в том числе онкологическими.

Помимо основных исследуемых групп были сформированы 2 группы контроля:

Группа контроля 1, в которую включены пациенты с ИБС без COVID-19 (n=15).

Критерии включения в группу контроля 1 контроля:

- информированное добровольное согласие на участие в исследовании;
- возраст 18–60 лет;
- отрицательный экспресс-тест COVID-19 в день исследования;
- наличие ишемической болезни сердца установлено согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца (2020) и острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST электрокардиограммы (2020), Международной классификации болезней X пересмотра (для исследуемой группы).

Критерии исключения:

- отказ пациента от участия в исследовании.

В группу контроля 2 включены пациенты без ИБС и COVID-19 (n=17).

Критерии включения в группу контроля 2:

- информированное добровольное согласие на участие в исследовании;
- возраст 18-60 лет;
- отрицательный экспресс-тест COVID-19 в день исследования;
- отсутствие подтвержденных хронических заболеваний.

Критерии исключения:

- отказ пациента от участия в исследовании.

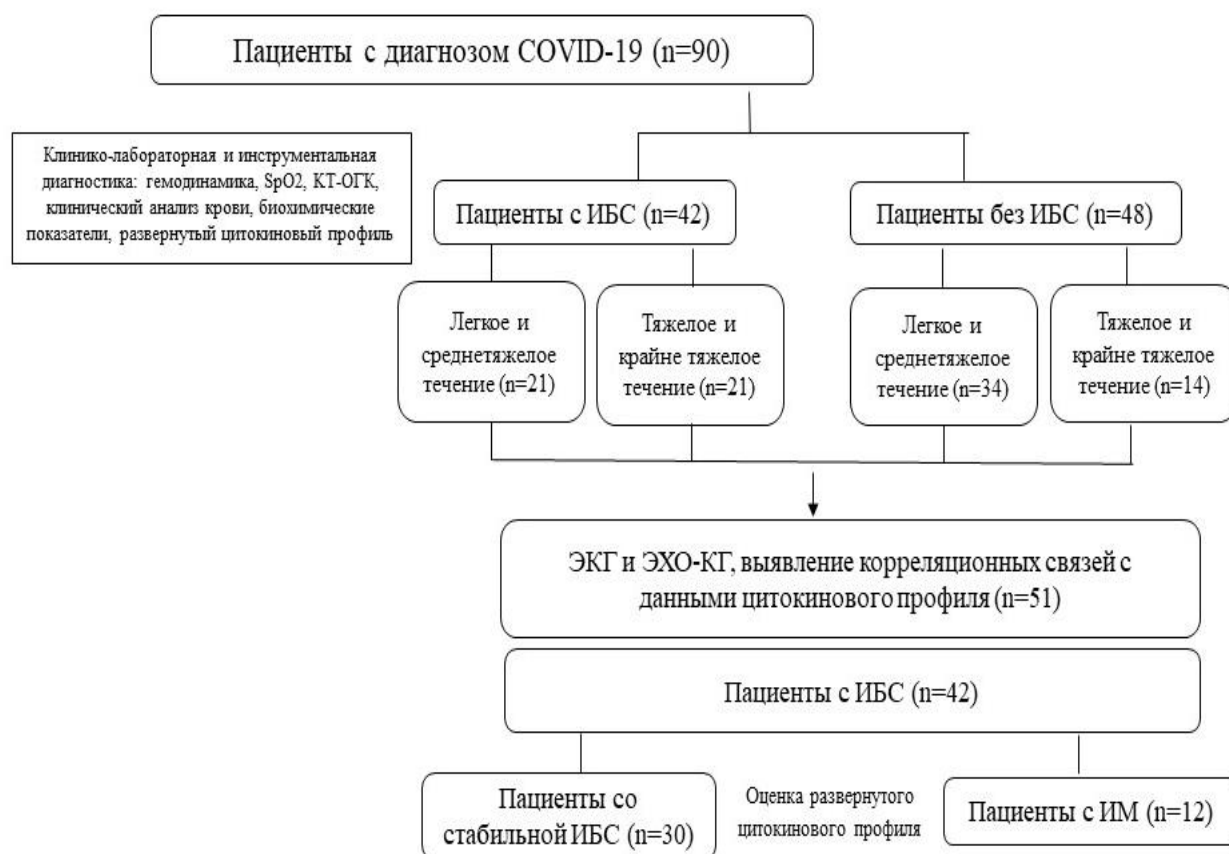


Рисунок 1 – Дизайн проспективного исследования

2.2. Методы исследования

Обследование пациентов проводилось в соответствии с поставленным диагнозом по схеме, которая заключалась в сборе жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни, объективного обследования. Вручную у пациентов в линейном отделении или с помощью кардиомонитора у пациентов в реанимационном отделении ежедневно выполнялось измерение артериального давления. Всем пациентам выполнялась аускультация и подсчет ЧСС (рис.2). В соответствии с поставленными целью и задачами были применены лабораторные и инструментальные методы исследования.

2.2.1. Лабораторные методы исследования

Стандартный набор биохимических показателей (С-реактивный белок, ферритин, АЛАТ, АСАТ, ЛДГ, КФК-МВ, тропонин I, D-димер, фибриноген) был получен в первые сутки от момента госпитализации пациентов. Определение выполнялось в лаборатории ГКБ №5 на аппарате DiruiCS-1200 методом конечных точек и кинетического анализа с соблюдением условий и длительности хранения.

Таблица 1 – Референсные значения определенных биохимических показателей

Показатель	Референсный интервал
С-реактивный белок, мг/л	0-5
Ферритин, мкг/л	30-400
D-димер, мкг/мл	до 50 лет - 0,500 от 50 лет - возраст $\times 0,01$
Фибриноген, г/л	2,0-4,0
АЛАТ, ед/л	0-41
АСАТ, ед/л	0-35

ЛДГ, ед/л	0-480
КФК-МВ, ед/л	0-24
Тропонин I, нг/мл	0-0,029

Клинический анализ крови был получен в первые сутки от момента госпитализации пациентов с помощью автоматического гематологического 5diff-анализатора Mindray BC- 6800.

Таблица 2 – Референсные значения определенных показателей общего анализа крови

Показатель	Референсный интервал
Лейкоциты, /л	4-11 $\times 10^9$
Нейтрофилы, %	50,0-70,0
Лимфоциты, %	20,0-40,0
Лимфоциты, /л	0,8-4,0
Моноциты, %	3,0-12,0
Тромбоциты, /л	150-400 $\times 10^9$
Эритроциты, /л	4,5-6,0 $\times 10^{12}$
Гемоглобин, г/л	130-165

Показатели цитокинового профиля определяли методом мультиплексного анализа на аппарате LuminexMAGPIX с помощью технологии xMAP. Принцип работы заключается в использовании 80 микрочастиц (микросферы размером 6,45 мкм), меченных двумя флюоресцентными красителями – смесью стрептавидин/фикоэритрин (называемые также флюорофорами) с разной длиной волны и взаимодействующими со специфическими аналитами (веществами, определяемыми при анализе). На поверхность микросфер «сажаются» специфические антитела. После того как аналит из образца связался с антителом на поверхности микросфер, к комплексу присоединяется биотинилированное

вторичное антитело. Затем реакционную смесь инкубируют со стрептавидином для завершения реакции на поверхности микросферы. Следующим этапом следует «проточная цитометрия с использованием двух лазеров для возбуждения свечения флюорофоров; проточной кюветы (ширина которой сопоставима с диаметром микросферы); оптической схемы; лавинных фотодиодов с температурной компенсацией; чувствительного фотоумножителя для регистрации флюоресценции внутри и на поверхности микрочастиц. Один лазер с длиной волны 635 нм (красный) используется для возбуждения флюоресценции смеси красителей, определяющих тип микросферы» [8]. Воздействие лазера с волной зеленого спектра отвечает за возбуждение сигнала флюоресцентной метки, связанной с комплексом, включающим в себя искомое (анализируемое) антитело. Интенсивность инициированной флюоресценции пропорциональна концентрации искомым антител [94]. Выполнено считывание сигналов флюоресцентных меток с помощью анализатора MaGPIX SYSTEM, США. Обработка результатов анализа проведена с помощью программного обеспечения xPONENT 4.1 [29]. Данная методика позволила одновременно определить 48 цитокинов и хемокинов: CD40L, EGF, Eoaxin, FGF-2, FLT-3L, Fraktalkine, G-CSF, GM-CSF, GROa, IFNa2, IFNy, IL-1a, IL-1b, IL-1RA, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12(p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17A, IL-17E/IL-25, IL-17F, IL-18, IL-22, IL-27, IP-10, MCP-1, MCP-3, M-CSF, MDS, MIG, MIP-1a, MIP-1b, PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, TNFa, TNFb, TGFa, VEGF-A. Полученные значения оценивались в двух диапазонах контроля качества, предоставленных производителем (Luminex Corporation, США). Цитокины определены в единицах измерения пг/мл. Референсные значения для большинства цитокинов не регламентированы, сравнивались с группами контроля.

2.2.2. Инструментальные методы исследования

Эхокардиографическое исследование пациентов проводилось на ультразвуковом аппарате VIVID 7 Pro (General Electric, США), при помощи

электронных линейных датчиков в М- и В- режимах с использованием цветового доплеровского картирования и тканевой доплерографии. Исследование производилось однократно в первые три дня от момента госпитализации и в динамике при необходимости. С помощью эхокардиографического исследования по проводилось измерение размеров полостей сердца, толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), определялись систолическая и диастолическая функции. Степень легочной гипертензии оценивалась с помощью измерения среднего давления в легочной артерии (СДЛА), которое рассчитывалось по формуле К. Kitabatake (1983) [140]. В норме этот показатель составляет менее 20 мм рт. ст.

Диастолическая дисфункция левого желудочка определялась на основании рекомендаций Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (2016) [146].

Оценка диастолической дисфункции производилась методом постоянной и импульсной доплерографии. Выполнена оценка следующих показателей: пик Е – максимальная скорость раннего быстрого наполнения ЛЖ(м/с); пик А – максимальная скорость позднего предсердного наполнения ЛЖ(м/с); DT - время замедления раннего диастолического наполнения, т. е. время от пика скорости Е до конца Е-волны(с); IVRT - время изоволюметрического расслабления; соотношение Е/А(с).

Электрокардиограмма (ЭКГ) выполнялась в 12 стандартных отведениях с дальнейшей оценкой стандартных параметров на аппарате Fukuda CardiMax FX-7302. Исследование проводилось всем пациентам при поступлении и при выписке. Значение скорректированного интервала QT рассчитано по формуле Базетта: $QT_c = QT / \sqrt{RR}$, мс.

Мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки выполнена на аппарате General Electric Revolution EVO. Исследование проводилось всем пациентам в первые сутки от момента госпитализации и, при необходимости по клиническим показаниям, в динамике. Оценка степени тяжести пневмонии

определялась согласно актуальным на момент исследования рекомендациям по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции [5, 18, 35].

Всем пациентам ежедневно проводилось определение сатурации кислорода с помощью медицинского пульсоксиметра Армед YX301, в отделении реанимации с помощью кардиомонитора General Electric B40 Patient monitor.

2.3. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10.0. Анализ количественных данных на нормальность распределения проводился с помощью критерия Колмогорова–Смирнова.

Количественные данные, которые отличались от нормальных, представлялись в виде медианы и межквартильного размаха, которые составили 25 и 75% процентилей. Эти значения являются верхней границей первого и нижней границей четвертого квартилей (Me [25p; 75p]). В этом случае, статистическая значимость различий двух групп считалась по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Анализ корреляционных взаимосвязей между показателями осуществлялся с помощью непараметрического критерия Спирмена (R). При значениях 0,2 – 0,4 корреляции отмечались слабыми, 0,4 - 0,6 – средними, более 0,6 – сильными. Статистически значимым считался результат при $p < 0,05$. Значения показателя p менее 0,001 указаны как $p < 0,001$.

Для построения математической модели связи высоких значений определенных цитокинов с риском развития ИМ применяли многофакторный логистический регрессионный анализ с использованием метода пошагового исключения переменных из модели. Качество модели оценивали также с помощью ROC-анализа с определением значения площади под ROC-кривой (AUC). Модель считалась достоверной при $p < 0,05$ и площади под ROC-кривой $AUC > 0,5$.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

За все время работы временного госпиталя для лечения коронавирусной инфекции, развернутого на базе ГБУЗ НО «ГКБ № 5» г. Нижнего Новгорода (с апреля 2020 по декабрь 2021 г.) было госпитализировано 11146 пациентов. Распоряжением Министерства здравоохранения Нижегородской области в данное лечебное учреждение госпитализировались пациенты, исходя не только из территориального принципа нахождения пациента, а также все пациенты Нижнего Новгорода и Нижегородской области с установленным предварительным диагнозом ОКС или ОНМК и имеющие в анамнезе тяжелые хронические сердечно-сосудистые заболевания. В связи с этим, полученные нами данные о летальности и характеристике пациентов разнятся с данными других имеющихся исследований.

Медиана возраста госпитализированных составила 68 [49; 81] лет. В структуре больных преобладали женщины: 55,4% женщин и 44,6% мужчин.

Госпитальная летальность за 21 месяц работы госпиталя составила 15,1%, что значительно выше, чем в известных крупных исследованиях отечественных и зарубежных авторов [18, 62]. К примеру, по данным международного регистра АКТИВ с большим количеством исследуемых (n=5808), госпитальная летальность на территории Евразии составила 7,6% [18]. Полученные нами показатели можно объяснить выполнением стационаром функций первичного сосудистого центра для больных с ОКС и ОНМК, развившихся на фоне коронавирусной инфекции.

Анализ показателей летальности выявил следующее. Среди умерших пациентов было больше женщин, чем мужчин (52 и 48% соответственно) (рис. 3). Возраст пациентов, умерших от COVID-19 в COVID-госпитале среди мужчин составил 73 [57; 82] года, среди женщин – 78,9 [59; 85] лет (рис. 4).

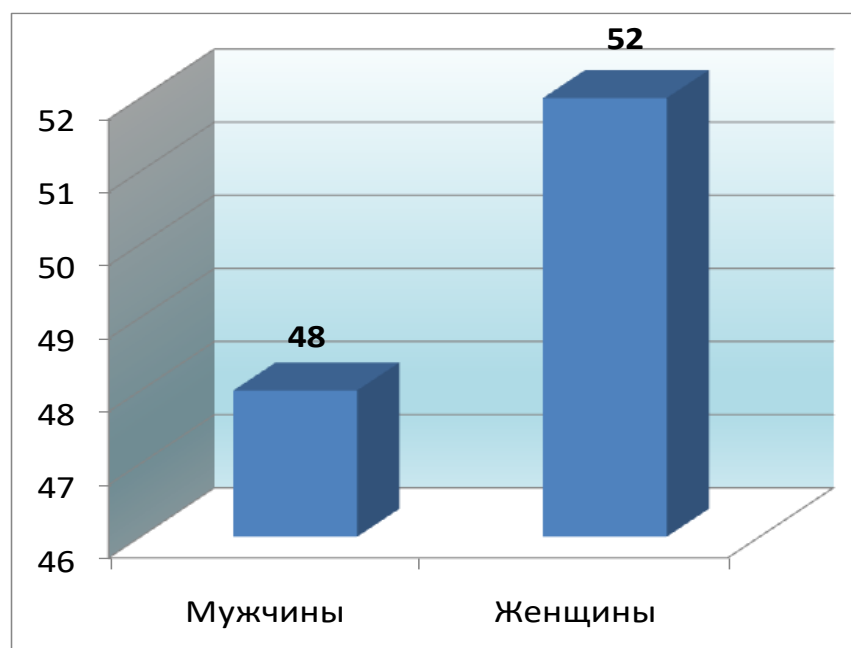


Рисунок 3 – Гендерный состав пациентов, умерших от COVID-19 в COVID-госпитале ГКБ № 5, %

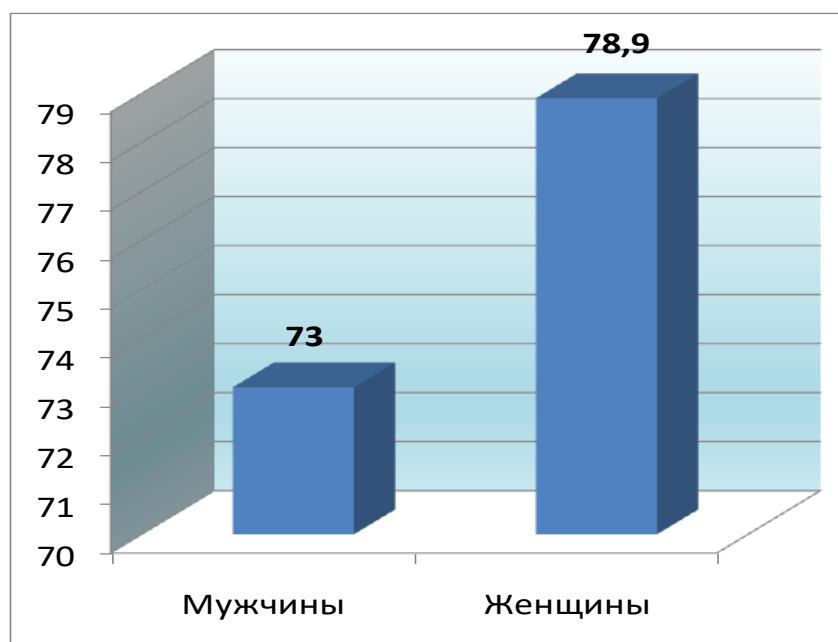


Рисунок 4 – Возраст пациентов, умерших от COVID-19 в COVID-госпитале ГКБ № 5

Умершие пациенты имели выраженную коморбидность. Так, подавляющее большинство (89,9%) имело гипертоническую болезнь, 68,8% – ишемическую болезнь сердца, 34,4% – сахарный диабет 2 типа (рис. 5).

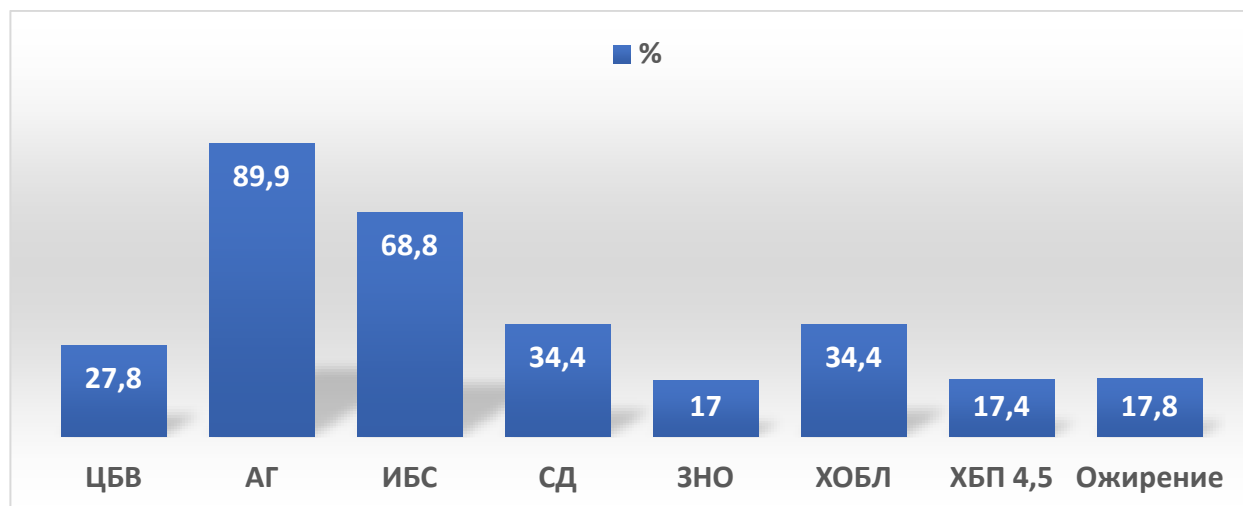


Рисунок 5 – Коморбидность пациентов, умерших от COVID-19 в COVID-госпитале ГКБ № 5 (n=1683), 2020/2021 г.

Среди умерших с ИБС, были пациенты с ИМ и ПИКС, однако на первом месте по распространенности были пациенты стабильной ИБС (рис. 6).

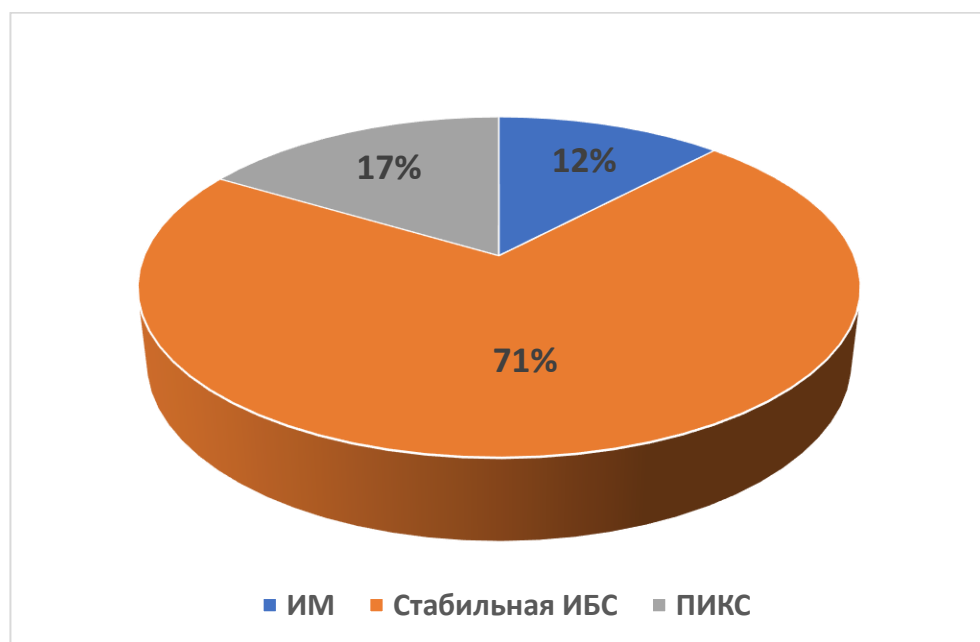


Рисунок 6 – Формы ИБС среди пациентов, умерших от COVID-19 в COVID-госпитале ГКБ № 5 (n=1683), 2020/2021 г.

Были оценены данные патологоанатомического вскрытия 247 пациентов, проходивших стационарное лечение в госпитале по лечению COVID-19. При исследовании аутопсийного материала сердечно-сосудистой системы обращала на себя внимание значимая гипертрофия левого желудочка (толщина МЖП > 12,0 мм, ММЛЖ > 200 гр.) у пациентов, умерших от коронавирусной инфекции. Так, ГЛЖ была выявлена у 185 пациентов (74,9%). Медиана значений массы миокарда левого желудочка и толщины МЖП у пациентов с гипертрофией левого желудочка составила 390,0 [360,0; 430,0] гр. и 16,0 [15,0; 18,0] мм соответственно.

Таким образом, по данным проведенного ретроспективного исследования, средний возраст госпитализированных в стационар составил 68 [49; 81] лет. Среди госпитализированных преобладали женщины (55,4%). Женщины имели большую летальность (52%), относительно мужчин (48%). Госпитальная летальность за 21 месяц работы нашего госпиталя составила 15,1%. Среди летальных случаев преобладали пациенты с высоким полиморбидным фоном, преимущественно с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в частности стабильной ИБС. По данным патологоанатомического вскрытия 247 пациентов, значимая гипертрофия левого желудочка была выявлена у большинства больных (74,9%).

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И РАЗВЕРНУТОГО ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИБС

В проспективное исследование были включены 90 пациентов, проходящих стационарное лечение в инфекционном госпитале по лечению коронавирусной инфекции с диагнозом коронавирусная инфекция COVID-19, которые были разделены на две группы: группа 1 представлена пациентами с COVID-19 и ИБС (n=42); группа 2 представлена пациентами с COVID-19 без ИБС (n=48). Группа 1 (пациенты с COVID-19 и ИБС) поделена на подгруппы: 1 подгруппа – пациенты с легким и среднетяжелым течением коронавирусной инфекции и 2 подгруппа – пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции. Группа 2 (пациенты COVID-19 без ИБС) поделена на подгруппы: 3 подгруппа – пациенты с легким и среднетяжелым течением коронавирусной инфекции (n=34) и 4 подгруппа – пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции (n=14).

Медиана возраста участников исследования в группе 1 (COVID-19+ИБС) составила 67 [61; 74] лет. В группе 1 количество мужчин преобладало над количеством женщин (57,2% против 42,9%), легкое течение заболевания имели 12 пациентов (28,6%), среднетяжелое – 5 (19,1%), тяжелое – 14 (33,3%), крайне тяжелое – 8 (19,1%).

Медиана возраста участников исследования в группе 2 (COVID-19) составила 60 [55; 65] лет. Количество мужчин преобладало над количеством женщин (58,3% против 41,7%; $p < 0,0001$), легкое течение заболевания имели 17 пациентов (35,4%), среднетяжелое – 18 (37,5%), тяжелое – 13 (27,1%) (табл. 3).

Таблица 3 – Общая характеристика больных проспективного исследования

Показатель	Группа 1 (COVID-19+ИБС) n=42	Группа 2 (COVID-19) n=48	p
Мужчины, абс. (% в группе)	24 (57,2%)	28(58,3%)	0,16
Женщины, абс. (% в группе)	18 (42,9%)	20 (41,7%)	
Возраст, лет	67[61;74]	60 [55;65]	0,06
ИМТ, кг/м ²	27,8[24,4;30,8]	25,9[23,5;30,1]	0,42
Легкая степень COVID-19, абс (% в группе)	12 (28,6%)	17 (35,4%)	<0,001
Средняя степень COVID-19, абс. (% в группе)	8 (19,1%)	18 (37,5%)	<0,001
Тяжелая степень COVID-19 абс. (% в группе)	14 (33,3%)	13 (27,1%)	<0,001
Крайне тяжелая степень COVID-19 абс. (% в группе)	8 (19,05%)	0	

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25p; 75p]), абсолютного числа пациентов (% от общего числа); p – статистическая значимость различий между исследуемыми группами.

Среди сопутствующих заболеваний гипертоническую болезнь имели 74,4% исследуемых, ИБС 42,2%, сахарный диабет 28,9%, ХОБЛ 2,2%, бронхиальную астму 3,3%.

Выполнена оценка гемодинамических показателей (САД и ЧСС) исследуемых пациентов при поступлении и при выписке. У пациентов подгруппы 2 при поступлении САД было ниже, чем у пациентов подгруппы 1 (125 [110; 140] против 140 [130; 170] мм рт. ст, p=0,01). При выписке также отмечались более низкие значения САД у пациентов подгруппы 2, чем у пациентов подгруппы 1 (125 [117,5; 128] против 115 [110; 120] мм рт. ст, p=0,03) (табл. 4).

ЧСС при поступлении в подгруппе 1 была ниже, чем в подгруппе 2 (70 [66; 78] против 78 [68; 94], уд/мин, p=0,01). Такие же данные были получены при

оценке ЧСС при выписке: ЧСС в подгруппе 1 составила 78 [68; 80] мм рт. ст., в подгруппе 2 – 90 [79; 96] мм рт. ст. ($p=0,007$) (табл. 4). Следует отметить, что в данной статистической обработке не учитывался прием препаратов, влияющих на ЧСС, таких как бета-адреноблокаторы, которые получает практически каждый пациент, имеющий в анамнезе ИБС. Помимо этого, на ЧСС могут влиять достаточно большое количество дополнительных факторов, к примеру, лихорадка, которая чаще всего развивается при дебюте заболевания.

Таблица 4 – САД и ЧСС исследуемых групп пациентов при поступлении и при выписке

Показатель	Группа 1 (COVID-19+ИБС) n=42		Группа 2 (COVID-19) n=48		p
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	Подгруппа 4	
САД при поступлении мм. рт. ст.	140[130;170]	125[110;140]	130[120;150]	125[120;145]	p1=0,01 p2=0,44
САД при выписке, мм. рт. ст.	125[117,5;128]	115[110;120]	120[110;125]	115[110;125]	p1=0,03 p2=0,22
ЧСС при поступлении, уд/мин	70[66;78]	78[68;94]	76[69;86]	78[66;90]	p1=0,01 p2=0,9
ЧСС при выписке, уд/мин	78[68;80]	90[79;96]	74[68;88]	87[80;90]	p1=0,007 p2=0,02

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25p; 75p]); p – статистическая значимость различий между исследуемыми группами; p1– значимость различий между подгруппами 1 и 2, p2 -значимость различий между подгруппами 3и 4).

Наиболее частыми симптомами выступали общая слабость и кашель (87% и 86%). В меньшей степени пациентов беспокоила диарея и боль в горле (13,3% и 28,8%) (рис. 7).

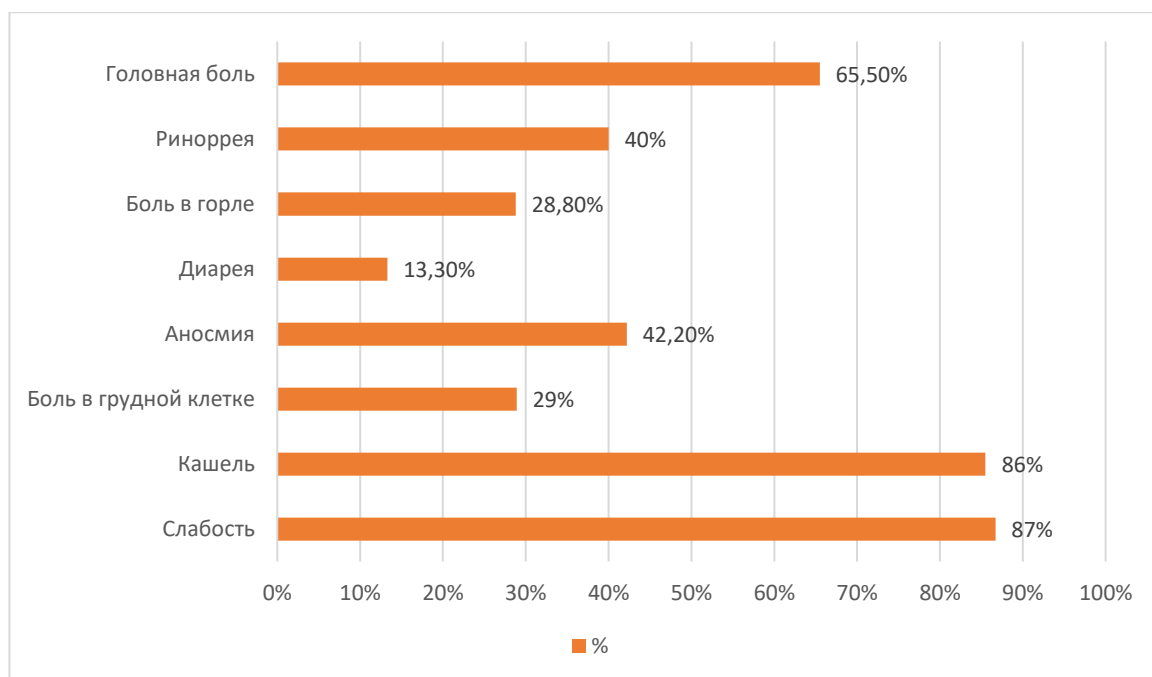


Рисунок 7 – Частота выявления основных клинических симптомов у пациентов в острый период COVID-19, %

С учетом наличия данных о влиянии предварительного приема блокаторов РААС на тяжесть течения COVID-19, было отмечено, что количество пациентов, принимающих иАПФ/сартаны в группе ИБС оказалось следующее: в подгруппе 1 (пациенты с легким и среднетяжелым течением COVID-19) 74,4% пациентов, в подгруппе 2 (пациенты с тяжелым течением COVID-19) 77,2% пациентов (рис. 8).

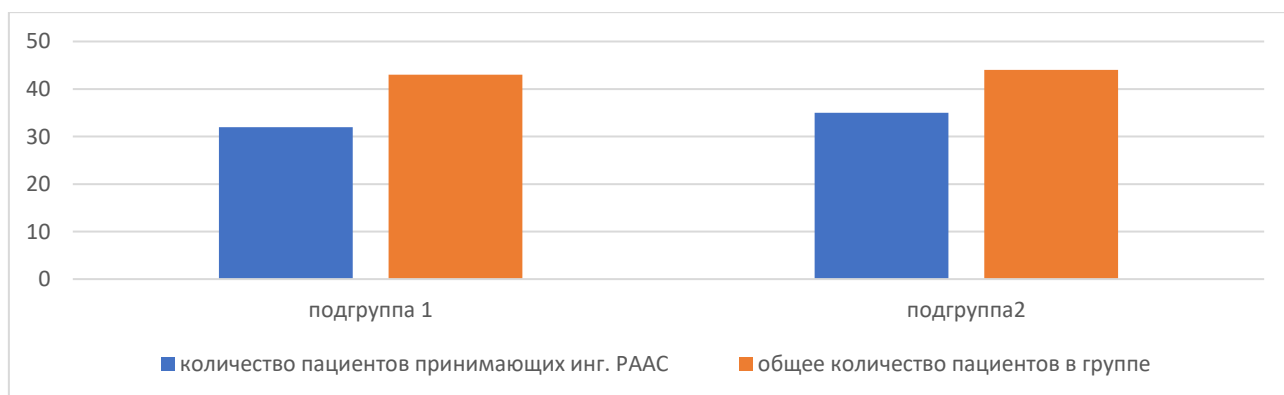


Рисунок 8 – Количество пациентов, принимающих блокаторы РААС в группе 1 (COVID-19+ИБС)

В отношении стандартных лабораторных показателей выявлены высокие значения маркеров воспаления (СРБ, ферритин) во всех группах пациентов (табл. 5).

Значимая лимфопения, как дополнительный фактор оценки тяжести течения коронавирусной инфекции, наблюдалась в следующих случаях у пациентов с сопутствующей ИБС: 17 [8,9; 24,6] с легкой и средней тяжестью течения и 8 [6,1; 12,1] с тяжелым и крайне тяжелым течением ($p=0,01$). У пациентов без ИБС уровень лимфоцитов был выше, как в подгруппе легкой и среднетяжелой формы 19,5 [11; 24], так и в подгруппе тяжелого и крайне тяжелого течения 12,6 [6,1; 15,5] ($p=0,03$).

Из наиболее значимых показателей для оценки свертывающей системы выделены два показателя: D-димер и фибриноген.

Выявлено повышение уровня фибриногена во всех исследуемых подгруппах, причем в подгруппах тяжелого течения он был значительно выше, относительно пациентов легкой и средней степени тяжести, $p < 0,01$ (табл. 5).

У тяжелых пациентов (подгруппа 2) в группе ИБС уровень D-димера составил 2,6 [2,1; 3,4] мкг/мл, что значительно выше, чем у больных легкой и средней степени тяжести (подгруппа 1) – 0,9 [0,3; 1,6] мкг/мл ($p < 0,01$). Схожие данные получены в группе пациентов без ИБС: у тяжелых пациентов (подгруппа 4) уровень D-димера составил 0,7 [0,3; 1,6] мкг/мл, против 0,1 [0,1; 1,2] у пациентов легкой и средней степени тяжести (подгруппа 3) ($p=0,03$) (табл. 5).

Статистически значимых результатов по уровню исследуемых маркеров повреждения миокарда (КФК-МВ и тропонин I), лейкоцитов, печеночных трансаминаз (АЛАТ, АСАТ), ЛДГ не обнаружено.

Таблица 5 – Лабораторные показатели исследуемых групп пациентов при поступлении

Показатель	Группа 1 (COVID-19+ИБС) n=42		Группа 2 (COVID-19) n=48		p
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	Подгруппа 4	
Лейкоциты, х10 ⁹	8,1 [5,7;10,9]	7,3 [5,7;8,3]	6,1 [4,8;9,3]	5,6 [4,3;6,8]	p1=0,32 p2=0,427
Лимфоциты, %	17,1 [8,9;24,6]	8,1 [6;12]	19,5 [11,1;24,1]	12,6 [6,1;15,5]	p1=0,01 p2=0,03
С- реактивный белок, мг/л	23,8 [17,5;34,5]	71,6 [46,5;101,4]	24,8 [7,8;39,3]	66,5 [40,1;141,2]	p1<0,001 p2<0,001
Ферритин, мкг/л	256 [135;309]	712 [598;925]	2805 [148;616]	638 [570;829]	p1<0,001 p2<0,001
D-димер, мкг/мл	0,9 [0,3;1,6]	2,6 [2,1;3,4]	0,1 [0,1;1,2]	0,7 [0,3;1,6]	p1<0,001 p2=0,032
Фибрино- ген, г/л	4,5 [3,7;5,5]	4,8 [4,6;5,2]	4,2 [3,5;4,7]	5,1 [3,9;5,4]	p1=0,055 p2=0,033
АЛАТ, ед/л	25 [19;35]	38 [22;79]	28 [18;56]	56 [24;66]	p1=0,97 p2=0,170
АСАТ, ед/л	38 [22;52]	44 [27;72]	27 [19;52]	44 [34;66]	p1=0,49 p2=0,091
ЛДГ, ед/л	508 [337;702]	628 [413;753]	327 [268;452]	425 [315;608]	p1=0,10 p2=0,131
КФК-МВ, Ед/л	58,6 [31,5;84,4]	39,8 [30,5;47,3]	36,1 [28,1;75,4]	15,4 [15,4;15,4]	p1=0,371 p2=0,391
Тропонин I, нг/мл	0,65 [0,08;2,37]	0,59 [0,0004;0,89]	0,28 [0,09;0,42]	0,018 [0,018;0,018]	p1=0,414 p2=0,500

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25p; 75p]) p1 между подгруппой 1 и 2, p2 между подгруппой 3 и 4.

Частота перевода в ОРИТ была выше у пациентов группы 1 (31%) (p<0,001). Продолжительность госпитализации у группы 1 составила 14 [12;20] дней, относительно 11 [8;15] дней у группы 2 (p<0,001). Среди исследуемых

пациентов 6 человек умерли (14,3%), все эти пациенты имели ИБС в анамнезе (табл. 6).

Таблица 6 – Характеристика исходов заболевания у пациентов группы 1 и группы 2 за время госпитализации

Показатель	Группа 1 (COVID-19 + ИБС) n=42	Группа 2 (COVID-19) n=48	p
Длительность госпитализации, дни	14 [12;20]	11 [8;15]	<0,001
Госпитальная летальность, абс. (% в группе)	6 (14,3%)	0	
Частота перевода в ОРИТ, абс. (% в группе)	13 (31%)	5 (10%)	<0,001

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25p; 75p]) и абсолютного числа пациентов (% от общего числа).

Корреляционный анализ Спирмена позволил выявить прямую корреляционную связь между тяжестью течения COVID-19, частотой перевода в ОРИТ и показателями стандартной лабораторной диагностики (СРБ, ферритин, D-димер) в обеих группах. Обратная корреляционная связь наблюдалась между уровнем лимфоцитов со степенью тяжести COVID-19 и частотой перевода в ОРИТ в обеих группах (табл. 7).

Таблица 7 – Корреляционные связи между степенью тяжести COVID-19, переводом в ОРИТ и уровнями СРБ, D-димера, ферритина и лимфоцитов в обеих группах

Показатели	R	p
СРБ/Степень тяжести COVID-19	0,68	<0,001
СРБ/ Перевод в ОРИТ	0,39	<0,001
D-димер/Степень тяжести COVID-19	0,45	<0,001
D-димер/ Перевод в ОРИТ	0,44	<0,001

Ферритин/ Степень тяжести	0,61	<0,001
Ферритин / Перевод в ОРИТ	0,34	<0,001
Лимфоциты/Степень тяжести COVID-19	-0,44	<0,001
Лимфоциты/ Перевод в ОРИТ	-0,22	0,032884

Примечание: R – Спирмена, p – статистическая значимость.

При оценке корреляций по группам, значимых различий с общей группой выявлено не было, помимо того, что уровень лимфоцитов в группе 1 (пациенты с сопутствующей ИБС) не имел достоверной связи с частотой перевода в ОРИТ, а уровень ферритина в группе 2 (пациенты без ИБС) не коррелировал с частотой перевода в ОРИТ (табл. 8, 9).

Таблица 8 – Корреляционные взаимосвязи между степенью тяжести COVID-19, переводом в ОРИТ и уровнями СРБ, D-димера, ферритина и лимфоцитов в группе 1 (COVID-19+ИБС)

Показатели	R	p
СРБ/Степень тяжести	0,7	<0,001
СРБ/ Перевод в ОРИТ	0,43	0,004
D-димер/Степень тяжести	0,49	<0,001
D-димер/ Перевод в ОРИТ	0,36	0,02
Ферритин/ Степень тяжести	0,7	<0,001
Ферритин / Перевод в ОРИТ	0,45	0,007
Лимфоциты/Степень тяжести	0,43	0,004
Лимфоциты/ Перевод в ОРИТ	0,02	0,9

Примечание: R – коэффициент корреляции Спирмена, p – значение значимости различий

Таблица 9 – Корреляционные взаимосвязи между степенью тяжести COVID-19, переводом в ОРИТ и уровнями СРБ, D-димера, ферритина и лимфоцитов в группе 2 (COVID-19)

Показатели	R	p
СРБ/Степень тяжести	0,63	<0,001
СРБ/ Перевод в ОРИТ	0,3	0,04
D-димер/Степень тяжести	0,36	0,01
D-димер/ Перевод в ОРИТ	0,41	0,004
Ферритин/ Степень тяжести	0,52	<0,001
Ферритин / Перевод в ОРИТ	0,18	0,23
Лимфоциты/Степень тяжести	0,35	0,016
Лимфоциты/ Перевод в ОРИТ	0,33	0,02

Примечание: R – критерий Спирмена, p – значение значимости различий

В группе 1 наблюдались существенно более высокие значения воспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-17a, G-CSF, MCP-1, IP-10, MIP-1b, TNF α , VEGF-A, FGF-2 относительно группы контроля 1, причем у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19 значения были выше, чем у пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания (табл. 10).

Таблица 10 – Сравнительная оценка уровня цитокинов у пациентов в группе 1(COVID-19+ИБС) с разными степенями тяжести COVID-19

Показатель	Группа контроля 1 (Пациенты с ИБС) n=15	Группа 1 (COVID-19+ИБС) n=42		P
		Подгруппа 1 n=21	Подгруппа 2 n=21	
IL-1, пг/мл	1,6[1,6;1,6]	38,38[5,41;54,01]	51,44[27,14;69,67]	p1=0,03 p2=0,02
IL-6, пг/мл	0,64[0,64;0,64]	5,40[2,59;9,36]	13,35[3,82;44,42]	p1=0,04 p2=0,02
IL-17a, пг/мл	1,28[1,28;1,28]	3,27[2,20;4,38]	5,36[4,32;6,89]	p1=0,003 p2=0,01
G-CSF, пг/мл	7,8[4,80;12,90]	77,78[62,41;109,44]	167,8[88,84;310,84]	p1=0,004 p2=0,002
MCP-1, пг/мл	146,85[112,36;325,63]	161,58[111,98;215,69]	301,66[241,09;378]	p1<0,001 p2=0,003
IP-10, пг/мл	123,54[81,36;165,48]	719,14[399,26;2456]	40000[2046,56;40000]	p1=0,005 p2<0,001
MIP-1b, пг/мл	12,91[7,0;18,07]	14,10[11,96;18,83]	19,45[14,03;28,8]	p1=0,01 p2=0,02
VEGF-A, пг/мл	79,71[61,26;169,41]	173,64[91,22;91,67]	162,92[85,95;205,67]	p1=0,04 p2=0,03
FGF-2, пг/мл	25,6[25,6;84,6]	129,65[96,84;278,18]	156,14[114,33;286,26]	p1=0,03 p2=0,04
TNFa, пг/мл	6,4[6,4;11,8]	77,02[38,73;103,46]	148,6[112,81;170,17]	p1<0,001 p2<0,001

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [25p; 75p]); p1 – статистическая значимость различий между группой контроля 1 и подгруппой 1, p2 – статистическая значимость различий между группой контроля 1 и подгруппой 2.

В группе 2 наблюдались более высокие уровни цитокинов IL6, G-CSF, MCP-1, IP-10, MIP-1b, TNFa, относительно группы контроля. Помимо этого, в подгруппе тяжелого течения (подгруппа 4) COVID-19 значения данных

цитокинов были выше относительно пациентов с легкой и средней степенью тяжести (табл. 11).

Таблица 11 – Сравнительная оценка уровня цитокинов у пациентов в группе 2 с разными степенями тяжести COVID-19

Показатель	Группа контроля 2 n=17	Группа 2 (COVID-19) n=48		p
		Подгруппа 3 N=34	Подгруппа 4 N=14	
IL-6, пг/мл	0,64 [0,64;0,64]	3,21 [0,64;10,65]	12,3 [2,83;44,65]	p1=0,03 p2=0,02
G-CSF, пг/мл	4,8 [4,8;4,8]	105,19 [54,76;138,52]	155,09 [84,60;215,88]	p1=0,04 p2=0,01
MCP-1, пг/мл	129,8 [93,3;216,3]	160,47 [126,05;214,8]	214,92 [157,05;321,32]	p1=0,04 p2=0,03
IP-10, пг/мл	2,56 [2,56;2,56]	817,89 [318,73;2506]	40000 [990,67;40000]	p1=0,008 p2<0,001
MIP-1b, пг/мл	11,91 [7,0;17,95]	12,44 [9,55;14,61]	15,58 [13,14;22,13]	p1=0,02 p2=0,04
TNFa, пг/мл	6,4 [6,4;6,4]	74,62 [52,72;109,12]	142,51 [94,68;186,52]	p1=0,001 p2<0,001

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [25p; 75p]); p1 – статистическая значимость различий между группой контроля 2 и подгруппой 3, p2 – статистическая значимость различий между группой контроля 1 и подгруппой 4.

Выявлена положительная связь слабой и средней силы между уровнем С-реактивного белка и IL-2, IL-6, IL-7, IL-17a, G-CSF, MCP-1, IP-10, MIP1a, MIP1b, TNFa (табл. 12).

Таблица 12 – Корреляционные связи между уровнем СРБ и уровнем цитокинов

Показатель	R	p
IL-2/ СРБ	0,44	<0,001
IL-6/ СРБ	0,39	<0,001
IL-7/ СРБ	0,21	0,04
IL-17a/ СРБ	0,37	< 0,001
G-CSF/ СРБ	0,36	< 0,001
MCP-1/ СРБ	0,45	<0,001
IP-10/ СРБ	0,47	<0,001
MIP-1a/ СРБ	0,33	<0,001
MIP-1b/ СРБ	0,25	0,017
TNFa/ СРБ	0,58	<0,001

Примечание: R – Коэффициент корреляции Спирмена, p – значение значимости различий.

Выявлена положительная связь слабой и средней силы между уровнем ферритина и IL-2, IL-6, IL-17a, G-CSF, MCP-1, IP-10, MIP1b, TNFa (табл. 13).

Таблица 13 – Корреляционные связи между уровнем ферритина и уровнем цитокинов

Показатель	R	p
IL-2/ Ферритин	0,24	0,02
IL-6/ Ферритин	0,27	0,009
IL-17a/ Ферритин	0,28	<0,001
G-CSF/ Ферритин	0,36	<0,001
MCP-1/ Ферритин	0,28	0,007
IP-10/ Ферритин	0,41	<0,001
MIP-1b/ Ферритин	0,27	0,01
TNFa/ Ферритин	0,45	<0,001

Примечание: R – Коэффициент корреляции Спирмена, p – значение значимости различий.

Значения величины D-димера коррелировали с уровнями IL-2, -6,-7,-17a, MIP1a, MIP1b, TNFa (табл. 14).

Таблица 14 – Корреляционные связи между уровнем D-димера и уровнем цитокинов

Показатель	R	p
IL-2/D-димер	0,37	<0,001
IL-6/ D-димер	0,29	0,005
IL-7/ D-димер	0,3	0,003
IL-17a/ D-димер	0,29	0,006
MIP-1a/ D-димер	0,31	0,003
MIP-1b/ D-димер	0,7	0,01
TNFa/ D-димер	0,28	<0,001

Примечание: R – коэффициент корреляции Спирмена, p – значение значимости различий в общей группе.

Схожие показатели выявлены при исследовании пульсоксиметрии – уровни IL-10, G-CSF, MCP-1, IP-10 коррелируют с уровнем насыщения крови кислородом (табл. 15).

Таблица 15 – Корреляционные связи между значениями сатурации и уровнем цитокинов

Показатель	R	p
IL-2/ Сатурация	0,33	0,03
IL-6/ Сатурация	0,34	0,03
IL-7/ Сатурация	0,36	0,02
IL-10/ Сатурация	0,4	<0,001
IL-17a/ Сатурация	0,41	0,007
G-CSF/ Сатурация	0,49	<0,001
MCP-1/ Сатурация	0,63	<0,001
IP-10/ Сатурация	0,52	<0,001

Примечание: R – коэффициент корреляции Спирмена, p – значение значимости различий.

Наибольшая сила связи тяжелого клинического течения у пациентов с ИБС была выявлена между следующими показателями цитокинового профиля: IL-2, IL-6, IL-10, MCP-1, TNFa (рис. 9).

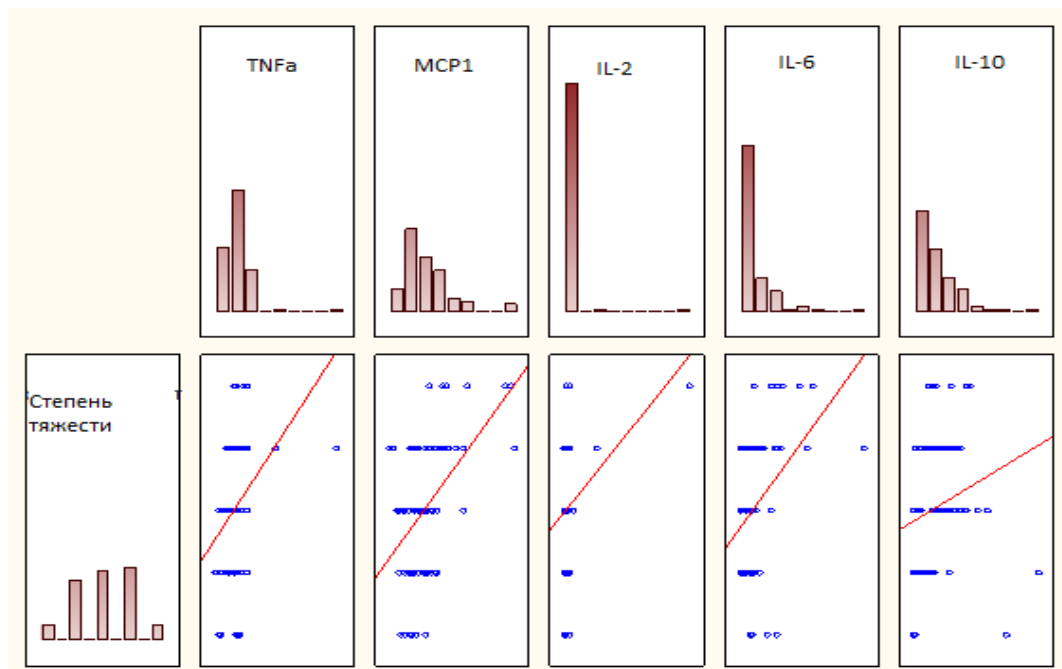


Рисунок 9 – Корреляционный анализ Спирмена между степенью тяжести COVID-19 и уровнем TNFa $R=0,44$; MCP-1 $R=0,46$; IL-2 $R=0,36$; IL-6 $R=0,41$; IL-10 $R=0,41$, $p<0,05$ в группе 1

Обратная корреляционная связь слабой силы связи выявлена между уровнем лимфоцитов и IL-6,-10, MCP-1(рис. 10).

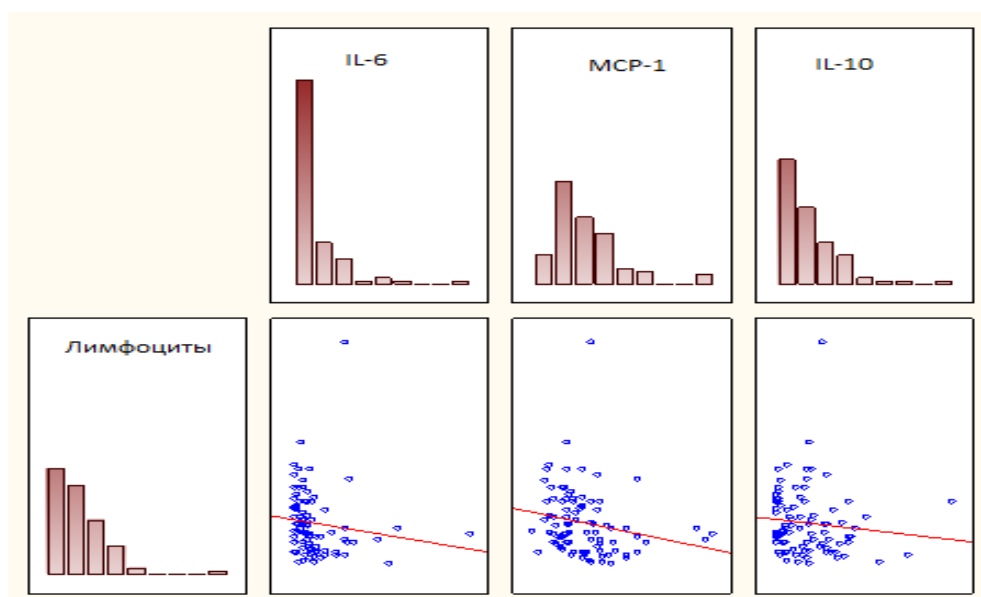


Рисунок 10 – Корреляционный анализ Спирмена между уровнем лимфоцитов и уровнем IL-6 $R=-0,36$; MCP-1 $R=-0,32$; уровнем IL-10 $R=-0,23$

Частота перевода в палаты интенсивной терапии у пациентов с ИБС связана с высокими значениями IL-6 и G-CSF (рис. 11).

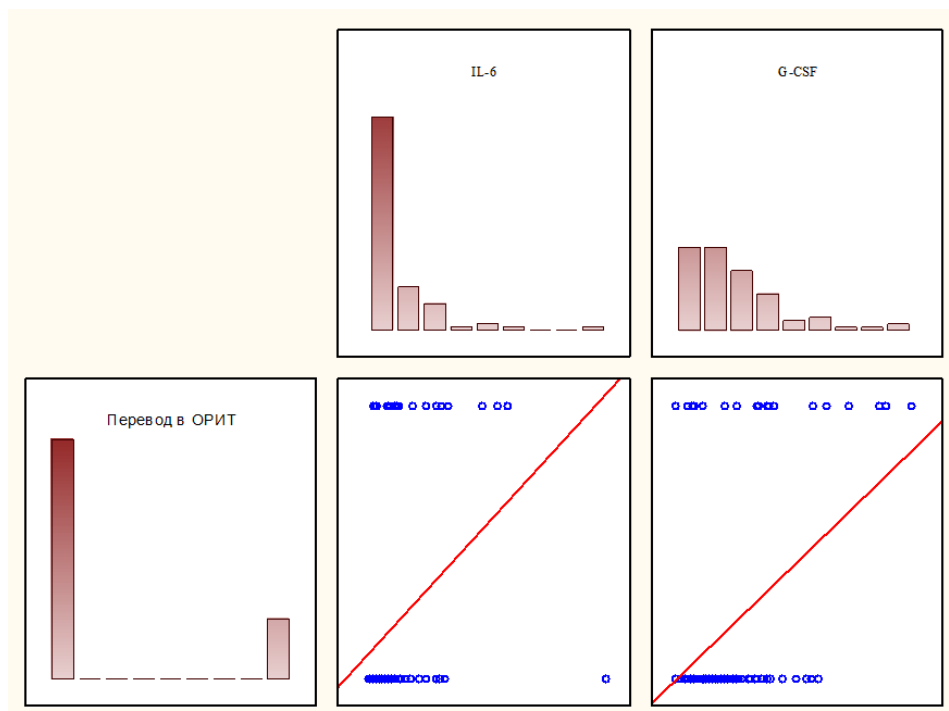


Рисунок 11 – Корреляционный анализ Спирмена между частотой перевода в ОРИТ и уровнем IL-6 $R=0,38$, $p<0,05$; между частотой перевода в ОРИТ и уровнем G-CSF $R=0,27$, $p<0,05$ в группе 1

У 12 пациентов (35%) из группы ИБС до поступления и за время госпитализации развился ИМ (ИМбпST+ИМпST), из них легкую и среднюю степень тяжести COVID-19 имели 8 пациентов, а тяжелую и крайне тяжелую всего 4. Можно предположить, что наличие цитокинового шторма не являлось основной причиной развития ИМ в остром периоде COVID-19, однако данный анализ не представляется возможным в связи с маленькой выборкой пациентов.

Для исследования уровня цитокинов при ИМ пациенты из группы ИБС были разделены на пациентов со стабильной ИБС (n=30) и пациентов с ИМ (n=12). Медиана IL-1, IL-7, G-CSF, MCP-1, MIP-1a, MIP-1b была достоверно выше у группы со стабильной ИБС, что может являться следствием большего количества тяжелых больных в этой группе (табл. 16).

Показатель фактора ангиогенеза VEGF-A в группе ИМ был выше, чем в группе стабильной ИБС: 239,63 [214,00; 337,04] против 205,67 [181,96; 270,38], пг/мл, $p = 0,04$. Другой фактор ангиогенеза FGF-2 также значительно выше в группе ИМ 378,18 [248,46; 393,73] относительно стабильной ИБС 269,40 [214,10; 314,1], пг/мл, $p < 0,0001$ (табл.16).

Таблица 16 – Показатели цитокинового профиля пациентов со стабильной ИБС и ИМ

	Стабильная ИБС n=30	ИМ n=12	p
IL-1 пг/мл	50,78 [50,48;76,12]	7,97 [5,41;16,41]	0,001
IL-2 пг/мл	3,33[0,05;4,14]	0,64 [0,64;0,82]	0,212
IL-6 пг/мл	44,45 [3,85;46,89]	0,64 [0,64;0,82]	0,422
IL-7 пг/мл	6,90 [2,64;7,31]	3,34 [2,61;5,50]	<0,001
IL-17a пг/мл	7,64 [3,52;7,74]	0,83 [0,64;2,1884]	0,187
G-CSF пг/мл	208,74 [42,05;310,84]	62,41 [28,87; 77,78]	0,003
MCP-1 пг/мл	328,89 [144,4;375,0]	146,47[107,52;161,58]	0,037
IP-10 пг/мл	6046,13 [833,41;10173,96]	611,81 [309,05;847,01]	0,251

MIP-1a пг/мл	29,30 [13,16;41,6]	14,98 [14,96;19,30]	0,013
MIP-1b пг/мл	18,33 [12,69;59,5]	14,66 [14,10;19,08]	0,019
VEGF-A пг/мл	205,67 [181,96;270,38]	239,63 [214,00;337,04]	0,043
FGF-2 пг/мл	269,40 [214,10;314,1]	378,18 [248,46;393,73]	<0,001
TNFaпг/мл	118,84 [40,42;186,86]	38,73[35,34;49,67]	0,741

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25p; 75p]); p – статистическая значимость различий между исследуемыми группами.

Была построена многофакторная логистическая модель для оценки вероятности развития инфаркта миокарда, в которую были включены следующие переменные: IL-1, IL-2, IL -6, IL -8, IL -17a, G-CSF, MCP1, IP-10, MIP1a, MIP1b, TNFa, VEGF, FGF-2, наличие в анамнезе ГБ, ИБС, СД, а также возраст, пол, ИМТ, степень тяжести. Ввиду того, что количество наблюдений оказалось относительно небольшим, использовался пошаговый алгоритм отбора переменных с целью выявления тех переменных, которые оказали наибольшее влияние на вероятность развития инфаркта миокарда.

Статистически значимые значения p коэффициентов уравнения регрессии получены для переменных MCP-1, VEGF-A (табл. 17).

Таблица 17 – Данные результатов примененной логистической регрессии

Переменная	Коэффициент	p
MCP-1	1,013	0,001
VEGF-A	1,007	0,02
FGF-2	1,005	0,082

Примечание: p – уровень статистической значимости.

Был выполнен ROC-анализ полученной многофакторной модели. Значение площади под кривой (AUC) оказалось 0,953, чувствительность (se) составила 83,3 %, специфичность (sp) – 97,1 %, прогностическая ценность положительного результата (ppv) – 83,3 %, прогностическая ценность отрицательного результата (npv) – 97,1% (табл. 18).

Таблица 18 – Основные показатели ROC-анализа многофакторной модели прогнозирования ИМ

Показатель	AUC	acc	er	se	sp	ppv	npv
Значения	0,953	0,95	0,5	0,833	0,971	0,833	0,971

Примечание: AUC – значение площади под кривой, acc – точность, er – ошибка, se – чувствительность, sp – специфичность, ppv – прогностическая ценность положительного результата, npv – прогностическая ценность отрицательного результата.

На рисунке 12 представлено графическое отображение результатов проведенного ROC-анализа. Исходя из вышесказанного, следует сделать вывод, что полученная многофакторная модель имеет диагностическую ценность для прогнозирования риска развития инфаркта миокарда.

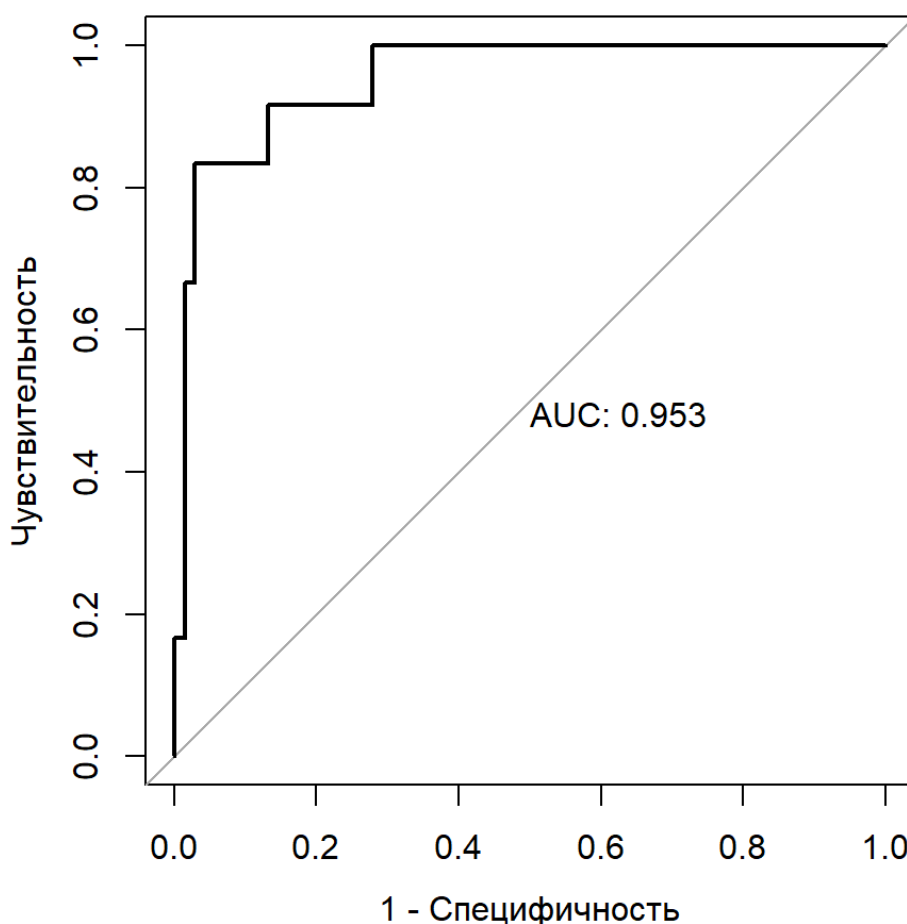


Рисунок 12 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования вероятности развития инфаркта миокарда

Полученная диагностическая модель, включающая в себя два показателя (MCP-1 и VEGF-A), может служить дополнительным диагностическим критерием для прогнозирования инфаркта миокарда у пациентов с COVID-19 и ИБС.

Таким образом, результаты нашего исследования показали следующее. В обеих исследуемых группах мужчины преобладали над женщинами, возраст участников был выше в группе 1 (67[61; 74] лет) относительно группы 2 (60[45; 65] лет). В группе 1 отмечалось большее количество тяжелых и крайне тяжелых больных относительно группы 2 (33,33 и 19,05% относительно 27,08%) (табл. 3).

Среди сопутствующих заболеваний чаще встречались гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ХОБЛ, бронхиальная астма. Наиболее частыми

симптомами выступали общая слабость и кашель, в меньшей степени пациентов беспокоила диарея и боль в горле.

При оценке гемодинамических показателей пациентов исследуемых групп, обращают внимание более низкие значения САД и высокая ЧСС у пациентов с тяжелой формой заболевания относительно легкой и средней тяжести в группе пациентов COVID-19 и ИБС. В этой же группе при выписке наблюдалась склонность к гипотонии и тахикардии у тяжелых больных (табл. 4).

Выявлены высокие значения маркеров воспаления (СРБ, ферритин) во всех группах пациентов, отмечалась более значимая лимфопения у тяжелых пациентов с COVID-19 и сопутствующей ИБС (табл. 5).

Фибриноген был повышен во всех исследуемых группах, причем в подгруппах тяжелого течения он был значительно выше, относительно пациентов легкой и средней степени тяжести. У тяжелых пациентов уровень D-димера был значительно выше, чем у больных легкой и средней тяжести, как в группе с ИБС, так и без ИБС (табл.5).

Длительность госпитализации, частота перевода в ОРИТ и летальность была выше у пациентов из группы COVID-19 с сопутствующей ИБС (табл. 6). Прямая корреляционная связь выявлена между тяжестью течения COVID-19, частотой перевода в ОРИТ и показателями СРБ, ферритина, D-димера. Обратная корреляционная связь наблюдалась между степенью тяжести заболевания и частотой перевода в ОРИТ, а также уровнем лимфоцитов в обеих группах (табл. 7, 8, 9).

В группе пациентов COVID-19 с ИБС, наблюдались существенно более высокие значения воспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-17a, G-CSF, MCP-1, IP-10, MIP-1b, TNFa, VEGF-A, FGF-2, относительно группы контроля, причем у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19 значения были выше, чем у пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания (табл. 10).

В группе пациентов COVID-19 без сопутствующей ИБС наблюдались более высокие значения цитокинов IL6, G-CSF, MCP-1, IP-10, MIP-1b, TNFa относительно группы контроля. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 значения данных цитокинов были выше относительно пациентов с легкой и средней степенью тяжести (табл. 11).

Выявлена положительная корреляционная связь между уровнем С-реактивного белка, ферритина и IL-2, IL-6, IL-7, IL-17a, G-CSF, MCP-1, IP-10, MIP1a, MIP1b, TNFa. Значения D-димера коррелировали с уровнями IL2, IL-6,7,17a, MIP1a, MIP1b, TNFa (табл. 12,13,14).

Тяжесть течения COVID-19 коррелировала с уровнем цитокинов IL-2, IL-6, IL-10, MCP-1, TNFa (табл.15). Значения цитокинов IL-10, MCP-1, TNFa имели достоверную связь с показателями пульсоксиметрии (рис. 9).

У 35% пациентов из группы ИБС до поступления и за время госпитализации развился ИМ, среди них преобладали пациенты с легкой формой COVID-19.

При сравнении пациентов с ИМ и стабильной ИБС медиана IL-1, IL-7, G-CSF, MCP-1, MIP-1a, MIP-1b была достоверно выше у группы со стабильной ИБС, что может являться следствием большего количества тяжелых форм COVID-19 в этой группе (табл. 16). В связи с выявленными высокими значениями фактора роста эндотелия(VEGF-A) в группе ИМ, выполнен многофакторный анализ, который позволил предположить, что VEGF-A и MCP-1 являются возможным маркером риска развития инфаркта миокарда у пациентов с COVID-19 (рис. 12).

ГЛАВА 5. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ МИОКАРДА И ИХ СВЯЗЬ С УРОВНЕМ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Не вызывает сомнений участие COVID-19 в поражении сердечно-сосудистой системы, что может проявляться множеством осложнений: миокардит, инфаркт миокарда, аритмии. Существуют исследования, показавшие, что имеется связь между COVID-19 и ремоделированием миокарда в виде развития диастолической дисфункции, изменения геометрии правых отделов сердца и увеличения уровня СДЛА [38, 83, 103, 158], однако эти данные весьма неубедительны и противоречивы.

В связи с этим, был проведен анализ структурно-функциональных показателей состояния сердца по данным ЭХОКГ во взаимосвязи с показателями цитокинового профиля. Так, в группе 1 выявлены большие значения продольного (47 [46; 53] мм, $p=0,03$) и поперечного (36,0 [33,5; 39,0] мм, $p=0,02$) размеров правого предсердия, уровня СДЛА (28,0 [23; 32] мм рт. ст., $p=0,04$), по сравнению с группой 2, где значения не отличались от нормы (табл. 19).

Обращает на себя внимания утолщение стенки межжелудочковой перегородки в обеих группах: 13,0 [12; 13] мм и 13,0 [12; 13] мм соответственно ($p=0,04$) (табл. 19).

Значимых различий показателей систолической функции левого желудочка в исследуемых группах выявлено не было.

Таблица 19 – Сравнительная характеристика параметров ЭХО-КГ между исследуемыми группами

	Группа 1 COVID-19 + ИБС	Группа 2 COVID-19	p
ЛП поперечный размер, мм	38[36,5;42,0]	38[34,0;41,0]	0,38

ЛП продольный размер, мм	53[48;55,5]	51[46,0;55]	0,29
ПП поперечный размер, мм	36,0[33,5;39,0]	33,5[30,0;36,0]	0,02
ПП продольный размер, мм	47[46;53]	45,5[43;47]	0,03
КДО ЛЖ, мл	112,5[93;132,5]	110,5[93;127]	0,78
КСО ЛЖ, мл	46[38;65]	44[37;62]	0,54
ФВ ЛЖ (Симпсон), %	56,5[47,5[60,5]	59[55;62]	0,23
МЖП, мм	13,0[12;13]	13,0[12;13]	0,04
КДР ПЖ, мм	27,0[25;29]	27,5[24;29]	0,79
СДЛА, мм рт.ст.	28,0[23;32]	20[19;28]	0,04

Примечание: данные представлены в виде в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [25p; 75p]); p – статистическая значимость различий между исследуемыми группами.

По данным электрокардиографического исследования, проведенного в первые сутки госпитализации выявлено, что в группе больных COVID-19 с ИБС чаще наблюдались различные формы фибрилляции предсердий (28,57% против 8,33%, $p=0,003$), наджелудочковая (14,29% против 4,16%, $p=0,002$) и желудочковая (9,52% против 2,08%, $p=0,003$) экстрасистолия. Длительность интервала QTc было достоверно больше в группе 1 (440 [414; 448] мс, против 400 [360; 420] мс, $p = <0,001$) (табл. 20).

Помимо этого, в группе 1 отмечался больший процент пациентов, имеющих депрессию сегмента ST (7,14% против 2,08%, $p=0,002$) и отрицательный зубец T (38% против 12,5%, $p=0,004$). Следует сказать, что данные этих исследуемых пациентов были включены в регистр АКТИВ, который в общей сложности насчитывает анализ ЭКГ 900 пациентов. Общие результаты регистра АКТИВ показывают те же закономерности по ЭКГ, что и у нашей доли вошедших в него пациентов [38] (табл. 20).

Таблица 20 – Сравнительный анализ параметров ЭКГ между исследуемыми группами

	Группа 1 COVID-19+ИБС	Группа 2 COVID-19	р
Синусовый ритм, %	71,43	91,67	0,004
Фибрилляция предсердий, %	28,57	8,33	0,003
QTс, м/с	440[414;448]	400[360;420]	<0,001
ПБЛНПГ, %	9,52	0	
ПБПНПГ, %	11,9	6,2	0,254
НЖЭС, %	14,29	4,16	0,002
ЖЭС, %	9,52	2,08	0,003
Депрессия ST, %	7,14	2,08	0,002
Элевация ST, %	21,43	0	
Отрицательный зубец Т, %	38	12,5	0,004

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25p; 75p]), абсолютного числа пациентов (% от общего числа); р – статистическая значимость различий между исследуемыми группами.

Механизмы повреждения миокарда при коронавирусной инфекции на данный момент остаются до конца не изученными. Значимая роль уделяется дисфункции эндотелия и цитокиновому шторму, определяющую роль в которых имеют провоспалительные цитокины.

Нами была исследована возможная связь уровня провоспалительных цитокинов и процессами ремоделирования миокарда.

С помощью корреляционного анализа Спирмена выявлена положительная связь между уровнем провоспалительного цитокина MIP1a, увеличенным размером правого предсердия и значением СДЛА.

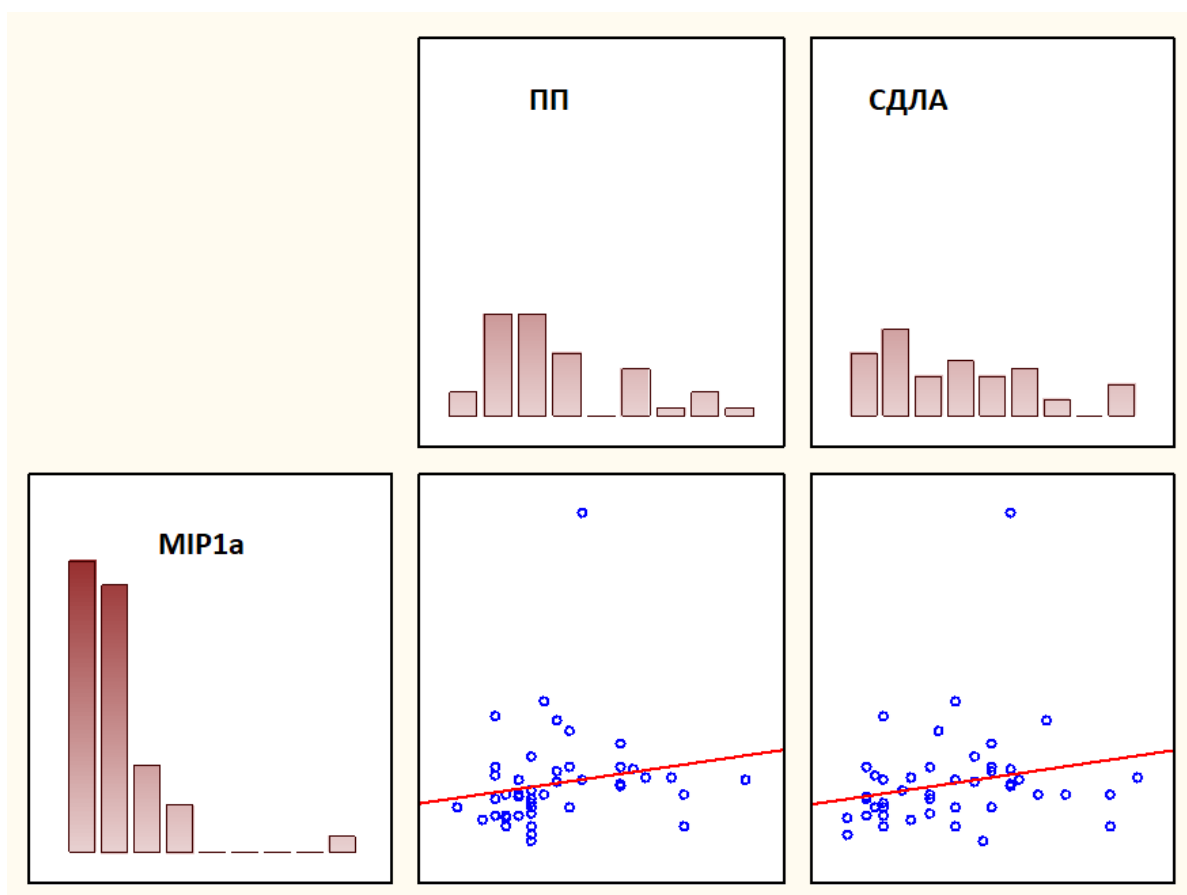


Рисунок 13 – Корреляционный анализ Спирмена между размером ПП и уровнем MIP1a, $R=0,37$, $p<0,05$; величиной СДЛА и уровнем MIP1a, $R=0,48$, $p<0,05$

Был проведен сравнительный анализ значений MIP1a у пациентов с наличием и отсутствием диастолической дисфункции с помощью критерия Манна-Уитни.

Высокий уровень цитокина MIP-1a ассоциирован с наличием диастолической дисфункции левого желудочка 1 типа (табл. 21).

Таблица 21 – Значения MIP-1a у пациентов с наличием и отсутствием диастолической дисфункции

	ДД- n=16	ДД+ n=35	p
MIP-1a, пг/мл	9,04[5,88;13,4]	17,9[14,3;23,1]	<0,003

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25p; 75p]), p – статистическая значимость различий между исследуемыми группами.

С толщиной межжелудочковой перегородки коррелировал $TNF\alpha$, что согласуется с результатами исследований, подтверждающих, что данный цитокин ассоциирован с увеличенным ИММЛЖ [167].

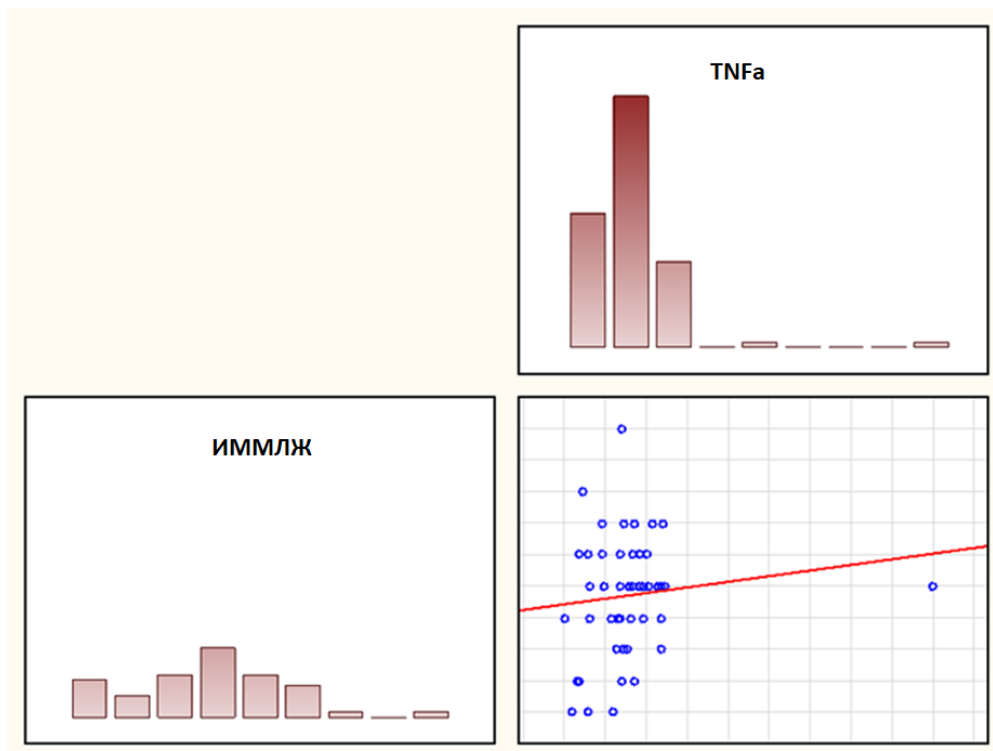


Рисунок 15 – Корреляционный анализ Спирмена между ИММ ЛЖ и уровнем $TNF\alpha$ $R=0,32$, $p<0,05$

Была построена многофакторная логистическая модель для оценки ИММ ЛЖ, в которую были включены следующие переменные: ИММЛЖ, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-17a, G-CSF, MCP1, IP-10, MIP1a, MIP1b, $TNF\alpha$, VEGF, FGF-2, наличие в анамнезе ГБ, ИБС, СД, возраст, пол, ИМТ. Алгоритмом пошагового отбора были отобраны три переменные, имеющие связь с величиной ИММЛЖ: $TNF\alpha$, IL-1 и факт наличия СД. Регрессионные коэффициенты и уровни значимости для них представлены в таблице 22. По имеющимся данным, следует заключение, что $TNF\alpha$ ассоциирован с толщиной миокарда левого желудочка.

Таблица 22 – Данные результатов примененной логистической регрессии

Переменная	Коэффициент	р
TNFa	0,06	0,0003
IL-1RA	0,16	0,006
Сахарный диабет	10,25	0,063

Примечание: р – уровень статистической значимости.

Оценка электрокардиографических данных показала, что у пациентов COVID-19 с ИБС чаще развиваются аритмии, реполяризационные и ишемические изменения на ЭКГ (табл. 20). Результаты анализа данных эхокардиографического исследования выявили значительные изменения геометрии правых отделов сердца, что согласуется с результатами других исследователей [38, 103, 137, 158]. Обращает на себя внимание обнаружение корреляционных связей между уровнем воспалительных цитокинов и ремоделированием миокарда. Высокий уровень MIP1a ассоциирован с перегрузкой правых отделов сердца и развитием диастолической дисфункции, а высокие значения уровня TNF-а связаны с увеличенным индексом массы миокарда левого желудочка.

Таким образом, показатели уровня цитокинов MIP1a и TNFa могут являться самостоятельными маркерами ремоделирования миокарда у пациентов с COVID-19, что может стать ценным инструментом для оценки тяжести состояния и оценки клинических исходов у больных COVID-19 и ИБС.

ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка В., 62 года, поступила экстренно в инфекционный госпиталь ГБУЗ НО ГKB №5 с жалобами на сжимающие боли в левой половине грудной клетки около 2 часов, одышку при физической нагрузке, приступы удушья, непродуктивный кашель, общую слабость. За 5 дней до госпитализации отмечает появление насморка, сухого надсадного кашля, в течение 4 дней лихорадка до 38,5°C. К врачу не обращалась, из лечения получала только парацетамол и бромгексин. В анамнезе гипертоническая болезнь более 20 лет, сахарный диабет 2 типа около 10 лет. Регулярно принимает лозартан 50 мг, гипотиазид 12,5 мг, розувастатин 10 мг, метформин 500 мг, ацетилсалициловая к-та 100 мг.

Объективно: состояние тяжелое. В легких дыхание ослаблено, крепитация в нижних отделах. SpO₂ на воздухе 91%. ЧД 21 в мин. T= 39,0°C. Тоны сердца ритмичные с ЧСС 94 уд./мин. АД 100/60 мм рт. ст. Экспресс-тест на наличие SARS-CoV-2 — положительный.

Лабораторно определяется значительное повышение уровня острофазовых показателей, маркеров повышения миокарда, уровня D-димера, фибриногена, печеночных ферментов, лимфопения (табл. 23).

Таблица 23 – Данные общего и биохимического анализа крови пациента. Клинический случай

Лейкоциты	7,03·10 ⁹ /л	КФК-МВ	71 ед/л	АЧТВ	32,5 с.
Нейтрофилы	82,6%	КФК об.	458 ед/л	Протромбин	83%
Лимфоциты	13,4% 0,32х10 ⁹ /	ТропонинI	1,153 нг/мл	Фибриноген	4,8 г/л
Моноциты	3,9%	СРБ	167,8 мг/л	D-димер	2,17 мкг/мл
Эозинофилы	0,1%	Ферритин	1320 мкг/л	Холестерин об.	7,4 ммоль/л
Эритроциты	3,52·10 ¹² /л	ЛДГ	2217 ед/л	ЛПНП	4,5 ммоль/л

Гемоглобин	108г/л	АЛАТ	94,6 ед/л	Триглицериды	1,7 ммоль/л
Тромбоциты	147·10 ⁹ /л	АСАТ	115,5 ед/л		.
СОЭ	56 мм/ч	Креатинин	102 мкмоль/л		

В рамках запланированного клинического исследования данному пациенту, кроме стандартного лабораторного набора, проведено исследование цитокинового профиля (Multiplex, MerckKGaA, Германия) (табл. 24).

Отмечается высокий уровень ключевых цитокинов. Обращает на себя внимание повышение VEGF и FGF2 – основных факторов роста эндотелия.

Таблица 24 – Данные цитокинового профиля пациента. Клинический случай

Воспалительный цитокин	Данные пациента
G-CSF пг/мл	208,74
MCP-1 пг/мл	378,0
MIP1α пг/мл	41,60
MIP1β пг/мл	59,50
TNF-α пг/мл	186,85
IL-1 β пг/мл	50,48
IL-6 пг/мл	44,45
IL-8 пг/мл	6,90
IL-17a пг/мл	7,73
VEGF пг/мл	270,38
FGF-2 пг/мл	214,10

ЭКГ при поступлении: синусовый ритм с ЧСС 78 в минуту, вогнутая элевация ST в III, aVF (на 3мм), реципрокная депрессия ST в I, aVL(на 2мм) (рис. 16).

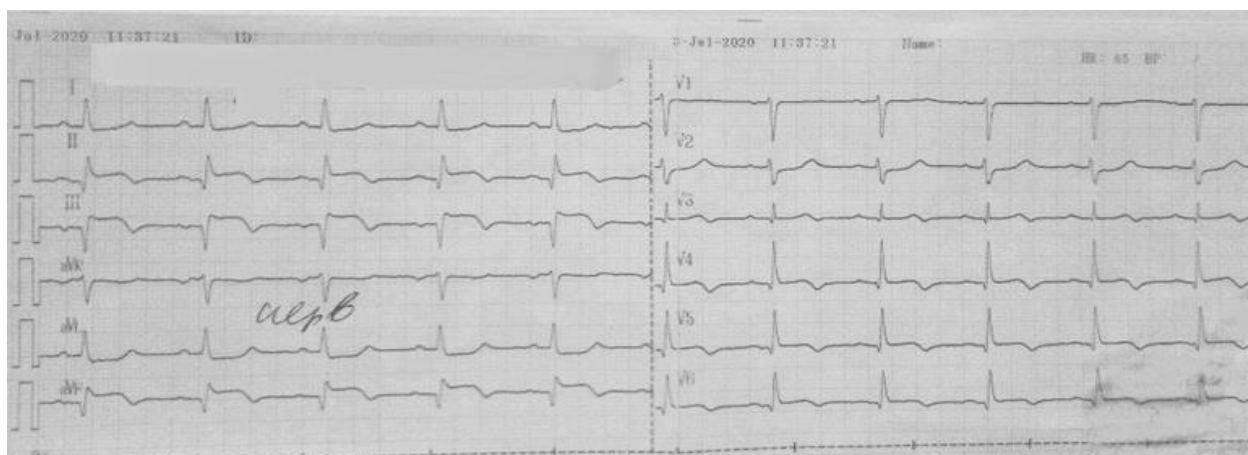
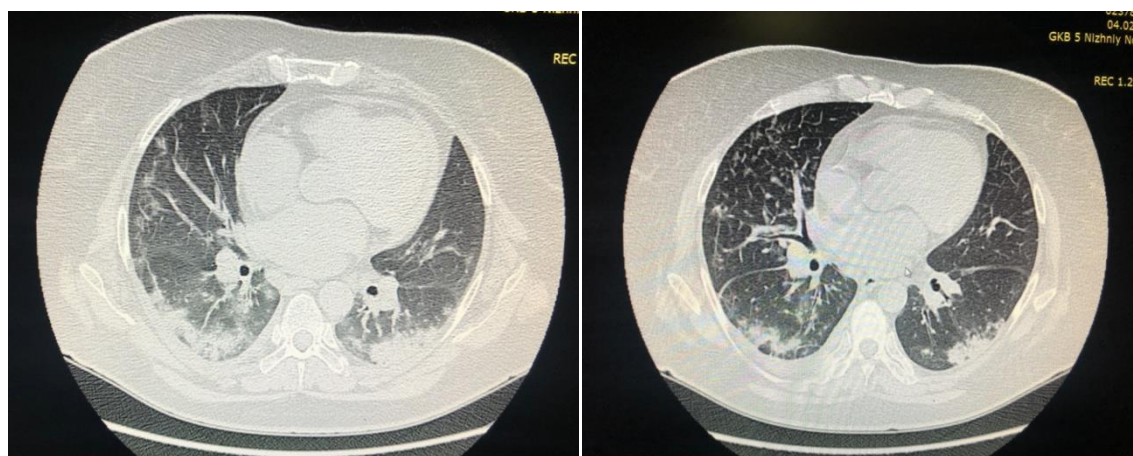


Рисунок 16 – Электрокардиограмма пациента при поступлении. Клинический случай

ЭХО-КГ в день поступления: левое предсердие 42x53 мм, правое предсердие 39x48 мм, гипокинез заднего, бокового, перегородочного сегментов. ФВ 40%. МЖП 13 мм. Недостаточность митрального клапана 2 ст. ДД ЛЖ 1 типа СДЛА 28 мм рт. ст.

МСКТ органов грудной клетки (рис. 17 а): признаки типичной вирусной пневмонии, степень тяжести КТ=3, объем поражения 52%.



а

б

Рисунок 17 – Мультиспиральная компьютерная томография: а – при госпитализации, б – на 14-й день госпитализации

Селективная коронарография в день поступления (контрастное вещество «Йогексол ТР 350» - 100 мл) : ствол ЛКА: стеноз дистального сегмента до 50%. ПНА: окклюзия в среднем сегменте, дистальные отделы контрастируются через системные коллатерали. ОА: стеноз в проксимальном сегменте до 40% (рис. 18 а, б). ПКА: стеноз проксимального сегмента до 70%, среднего сегмента до 60%, окклюзия дистального сегмента. Выполнены балонная ангиопластика и стентирование ПКА 1 стентом с лекарственным покрытием (Promus Premier 3,5x28мм). При контроле просвет ПКА восстановлен, кровоток по TIMI 3 (рис. 18 в).

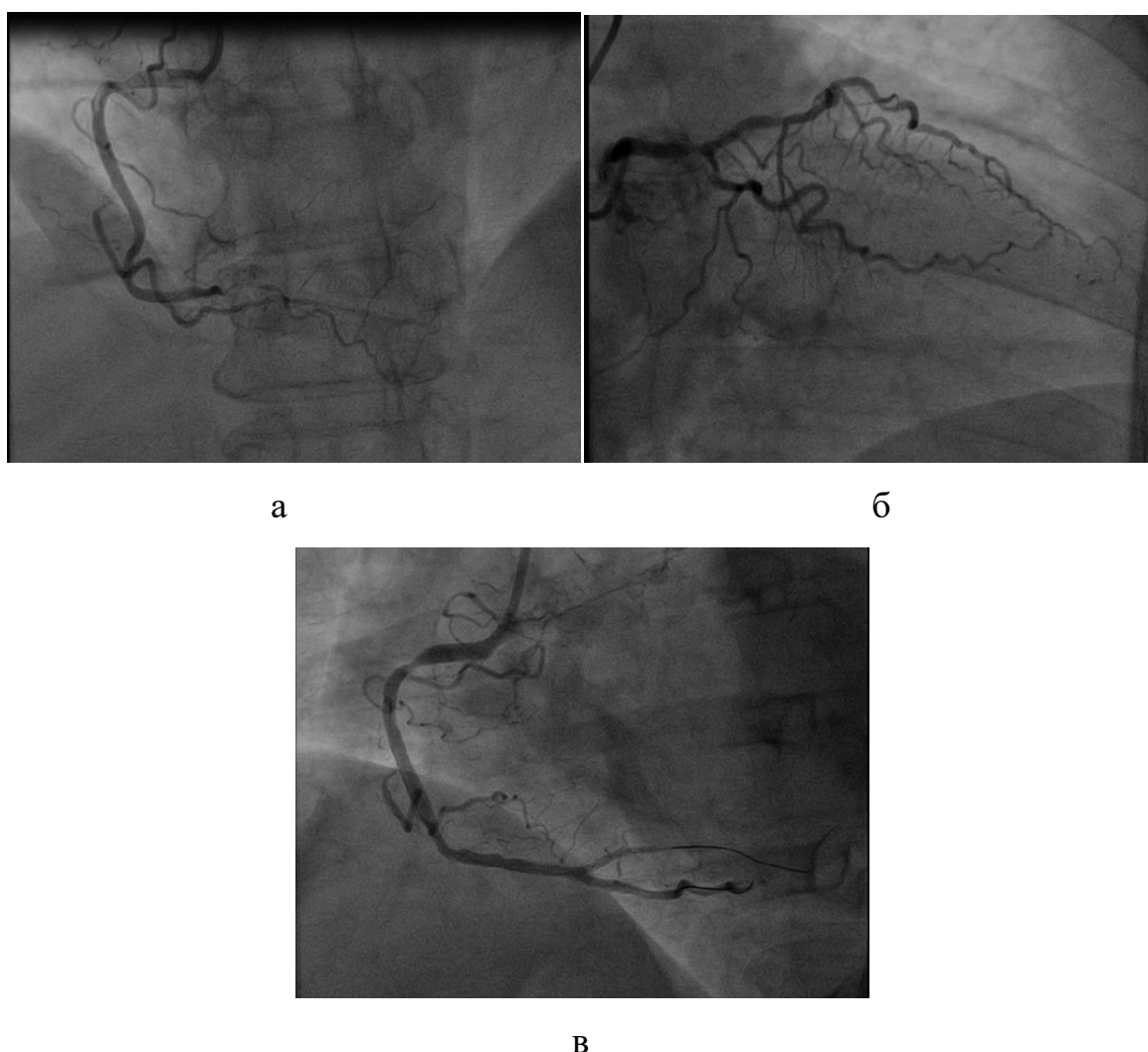


Рисунок 18 – Селективная коронарография пациента: а – окклюзия дистального сегмента ПКА, б – стеноз дистального сегмента ствола ЛКА до 50%.

Хроническая окклюзия ПНА в среднем сегменте, в – восстановление кровотока ПК. Клинический случай.

Диагноз:

О.3.: Коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная экспресс-методом) тяжелой степени.

О.О.3: 1. Внебольничная двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония. КТ 3. ДН I ст.

2. ИБС: острый нижний Q-ИМ с подъемом сегмента ST. Killip I.

Ф.3.: Гипертоническая болезнь 3 стадии, контролируемая, целевой уровень АД < 130/80 мм рт.ст., риск 4. Дислипидемия IIА.

Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень HbA1c < 7.5%.

На основании шкал NEWS и SMART-CO (7 и 2 баллов) произведена маршрутизация в отделение интенсивной терапии.

Лечение: инсуффляция увлажненным кислородом pron-position со скоростью 7 л/м.

Лекарственная терапия: эноксапарин 0,8 мг/сут подкожно, клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг, затем в поддерживающей дозе 75 мг/сут, ацетилсалициловая к-та 100 мг/сут, лозартан 50 мг/сут, аторвастатин 80 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, гидрохлортиазид 12,5 мг/сут, амброксол 90 мг/сут, ремдесивир 200 мг в 1й день, затем 100 мг в сутки 9 дней, инсулин Актрапид по уровню гликемии. Клиническая картина и лабораторные данные не исключали развитие цитокинового шторма, в связи с чем пациентка получала дексаметазон 20 мг/сут № 3 с постепенным снижением дозы на 4 мг ежедневно (общая продолжительность терапии гормонами 7 дней). Через 3 суток состояние пациентки улучшилось, SpO₂ на воздухе увеличилась до 95%, температура в пределах нормальных значений. Приступы стенокардии не беспокоили.

ПЦР SARS-CoV-2 на 9-й день лечения — отрицательный.

По данным КТ органов грудной клетки, на 12-й день лечения объем поражения уменьшился до 25% (рис. 17 б).

Выписана с улучшением на 17-й день болезни. Жалоб активно не предъявляла. Объективно в легких без хрипов, SpO₂ 99%, АД 122/74 мм рт. ст., ЧСС 74 уд/мин. Лабораторные показатели в пределах нормальных значений.

Рекомендации при выписке: режим труда и отдыха; консультация кардиохирурга для решения вопроса об АКШ; контроль лабораторных показателей: ХС общий, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, АЛАТ, АСАТ через 2 месяца, ежедневный контроль уровня глюкозы крови; контроль ЭХО-КГ через 3 месяца; ежедневный прием препаратов: клопидогрел 75 мг 1 таб. утром в течение года после стентирования, ацетилсалициловая к-та 100 мг 1 таб. вечером, бисопролол 5 мг 1 таб. утром, лозартан 50 мг 1 таб. утром, аторвастатин 80 мг 1 таб. вечером, гидрохлортиазид 12,5 мг, метформин 500 мг 1 таб. вечером.

Данный клинический случай демонстрирует одно из самых распространенных осложнений COVID-19 при сопутствующей ишемической болезнью сердца – развитие инфаркта миокарда. Обращает на себя внимание отсроченность возникновения коронарного события – через 5 дней после начала острой респираторной симптоматики. В связи с этим, можно сделать вывод, что именно синдром повышенного выброса цитокинов в данном случае может явиться основным пусковым фактором для развития острого коронарного синдрома. По данным лабораторной диагностики, выявлено повышение маркеров воспаления (СРБ, ферритин, СОЭ) в сочетании с лимфопенией, высоким уровнем D-димера, фибриногена, корреляция с высокими уровнями воспалительных цитокинов (G-CSF, MCP-1, MIP1 α , MIP1 β , TNF- α , IL-1 β , IL6, IL8, IL17a), значительный объем поражения легких по данным КТ, что подтверждает тяжесть течения заболевания. Также обращают внимание значимые уровни факторов роста эндотелия VEGF и FGF-2 у этой пациентки с острым инфарктом миокарда.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время проблема тяжелого течения COVID-19 не теряет своей актуальности. Проведенные исследования доказывают, что наличие сопутствующих заболеваний, главным образом сердечно-сосудистой системы, является предиктором более тяжелого течения инфекционного процесса с высокими рисками осложнений, что нередко приводит к летальному исходу [1, 2, 51, 55, 57, 58, 103, 145, 153].

По данным нашего ретроспективного исследования, госпитальная летальность за 21 месяц работы госпиталя по лечению COVID-19 составила 15,1%. Среди летальных случаев преобладали пациенты с высоким полиморбидным фоном, преимущественно с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

По данным проспективного исследования, длительность лечения, частота перевода в ОРИТ и летальность была выше у пациентов с COVID-19 и сопутствующей ИБС. Выявлена прямая корреляционная связь между тяжестью течения COVID-19, частотой перевода в ОРИТ и уровнем СРБ, ферритина и D-димера. Обратная корреляционная связь наблюдалась между степенью тяжести, частотой перевода в ОРИТ и уровнем лимфоцитов.

Основным механизмом, определяющим тяжесть течения заболевания, определен синдром повышенного высвобождения цитокинов — дисфункциональный иммунный ответ организма. Повышение уровня цитокинов вызывает эндотелиальную дисфункцию, что приводит к протромботическим состояниям, нестабильности атеросклеротических бляшек [60,125,127].

Наше исследование подтверждает достоверное повышение содержания провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-17a, G-CSF, MCP-1, IP-10, MIP-1b, TNF α , VEGF-A, FGF-2 в крови при тяжелом течении коронавирусной инфекции у больных ИБС, по сравнению с легким течением. Выявлена положительная связь между уровнем С-реактивного белка, D-димера с основными цитокинами, что является маркером достоверности исследования.

Уровни факторов роста эндотелия, в частности VEGF-A, который является основным регулятором ангиогенеза, по данным некоторых исследований [132], были значительно повышены у пациентов с COVID-19. Мы определили связь повышенного уровня этого фактора у пациентов с COVID-19 и ишемической болезнью сердца, а именно с инфарктом миокарда. Полученные данные многофакторного анализа позволяют считать повышение уровня VEGF-A и MCP-1 маркерами риска развития инфаркта миокарда у пациентов с COVID-19.

Патологическое ремоделирование миокарда является предиктором неблагоприятного течения и ухудшения прогноза жизни в продолжительной перспективе у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. По данным субанализа АКТИВ КАРДИО международного регистра АКТИВ, в сравнительном анализе 17 параметров ЭхоКГ у 973 выживших и умерших пациентов было выявлено достоверное различие ФВ ЛЖ, КДР ПЖ, малого диаметра ПП и СДЛА [38]. Малый диаметр ПП был больше у умерших пациентов в сравнении с выжившими (38,0 [36,0; 39,0] vs 35,0 [33,0; 38,0] мм, $p=0,011$). КДР ПЖ также был больше у умерших пациентов в сравнении с выжившими (31,0 [29,0; 33,0] vs 28,0 [27,0; 32,0] мм, $p=0,019$). ФВ ЛЖ была меньше у умерших пациентов в сравнении с выжившими (55 [52; 55] vs 60 [56; 65]%, $p<0,001$). СДЛА было выше у умерших пациентов в сравнении с выжившими (25 [21; 35] vs 20 [19; 25] мм рт. ст., $p=0,006$) [38].

Полученные нами результаты эхокардиографического исследования у пациентов с COVID-19 согласуются с данными уже имеющихся работ и выявили наличие диастолической дисфункции, расширение правого предсердия, более высокий уровень СДЛА у умерших от коноравирусной инфекции пациентов.

В группе COVID-19 с ИБС выявлены большие значения продольного (47 [46; 53] мм, $p=0,03$) и поперечного (36,0 [33,5; 39,0] мм, $p=0,02$) размеров правого предсердия, в отличии от группы без ИБС, где размеры находились в пределах нормальных значений.

Уровень СДЛА в группе ИБС составил 28,0 [23; 32] мм рт. ст. ($p=0,04$) и был выше по сравнению с группой без ИБС, где получено значение 20 [19; 28] мм рт. ст. ($p=0,04$).

При исследовании данных патологоанатомического вскрытия 247 пациентов была выявлена значимая гипертрофия левого желудочка (толщина МЖП >12.0 мм, ММЛЖ >200 гр.) в 74,9% случаев.

В связи с полученными данными возникает вполне правомочный вопрос о механизме и роли цитокинов в ремоделировании миокарда. Цитокиновый шторм как триггер прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с COVID-19 стал новым, большим направлением исследования в кардиологии. Известно, что TNF α нарушает обмен кальция в кардиомиоцитах, что способствует эксцентрической гипертрофии, фиброзу и дилатации желудочков, что в конечном итоге приводит к сердечной недостаточности [160, 170]. Это подтверждено исследованиями на лабораторных крысах, а также на моделях изолированного сердца [9, 95, 118, 142]. Помимо этого, TNF α увеличивает плотность рецепторов ACE2 на фибробластах сердца, что приводит к повышенному отложению коллагена, фиброзу и ремоделированию межклеточного матрикса [90, 115].

В нашем исследовании по данным многофакторного анализа уровень TNF α ассоциирован с гипертрофией левого желудочка. MIP1 α значимо коррелировал с расширением правого предсердия ($R=0,37$, $p<0,05$), высоким уровнем СДЛА ($R=0,48$, $p<0,05$) и был связан с развитием диастолической дисфункции у пациентов обеих групп.

По данным проведенного нами многофакторного анализа цитокины MIP1 α и TNF α могут рассматриваться в качестве маркеров ремоделирования миокарда у пациентов с COVID-19.

ВЫВОДЫ

1. По данным ретроспективного анализа пациентов, проходивших стационарное лечение в госпитале по лечению COVID-19 г. Нижнего Новгорода в период с апреля 2020 года по декабрь 2021 года, летальность составила 15,1%. Более тяжелое течение и высокую летальность имели пациенты старших возрастных групп с сопутствующими заболеваниями, прежде всего с острыми и хроническими формами ИБС, протекающими на фоне артериальной гипертензии с выраженной ГЛЖ.

2. Течение коронавирусной инфекции при сопутствующей ИБС сопровождается более значимым повышением СРБ, ферритина, D-димера, а также провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-17a, G-CSF, MCP-1, IP-10, MIP-1b, TNFa, VEGF-A, FGF-2, что свидетельствует о более тяжелом течении COVID-19 у пациентов с ИБС и приводит к достоверно более высоким цифрам ЧСС, низким значениям АД, а также к более высокой частоте перевода пациентов с ИБС в ОРИТ, по сравнению с пациентами COVID-19 без ИБС.

3. COVID-19 у пациентов с ИБС усугубляет электрическую нестабильность миокарда и приводит к структурно-функциональным изменениям внутрисердечной и центральной гемодинамики. По данным электрокардиографического исследования у пациентов COVID-19 с ИБС достоверно чаще, чем у больных COVID-19 без ИБС, встречаются различного рода аритмии, такие как фибрилляция предсердий, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, а по данным ЭХО-КГ выявляются более значимые изменения геометрии правых и левых отделов сердца и высокая легочная гипертензия.

4. У больных коронавирусной инфекцией и сопутствующей ИБС повышение провоспалительных цитокинов, наряду со степенью поражения легочной ткани, ассоциируется с усугублением процессов ремоделирования миокарда. По данным многофакторного анализа, повышение MIP1a коррелирует

с перегрузкой правых отделов сердца и развитием диастолической дисфункции левого желудочка, высокие значения уровня TNF α ассоциированы с увеличением толщины межжелудочковой перегородки, а значимое повышение уровня фактора роста эндотелия VEGF-A и MIP1 α связаны с риском развития острого коронарного синдрома.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам коронавирусной инфекцией COVID-19 с сопутствующими острыми и тяжелыми хроническими формами ИБС, требующих госпитализации, при поступлении в стационар следует, помимо стандартных лабораторных исследований, проводить исследование провоспалительных цитокинов, наиболее точно определяющих тяжесть течения заболевания и прогноз.

Пациентам коронавирусной инфекцией с сопутствующими острыми и тяжелыми хроническими формами ИБС при поступлении в стационар, а также в динамике при выписке следует проводить электрокардиографическое и эхокардиографическое исследование с целью своевременного выявления электрической нестабильности миокарда и структурно-функциональных изменений сердца.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективами дальнейшей разработки темы является поиск новых механизмов поражения сердца при COVID-19, изучение корреляционных взаимосвязей между звеньями патогенеза и клиническим течением сердечно-сосудистой патологии при COVID-19. Используя знания о значимой роли цитокинов в течении болезни, видится перспективным изучение новых путей медикаментозной коррекции COVID-19 с целью уменьшения тяжести течения заболевания и предотвращения осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ влияния коморбидной сердечно-сосудистой патологии на течение и исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов в первую и вторую волны пандемии в Евразийском регионе / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов [и др.] // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 12. – С. 38–49.
2. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2) / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 9. – С. 20–32.
3. Взаимосвязь провоспалительных цитокинов и структурно-функциональных нарушений сердца при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме / Е. А. Бодрова, Н. С. Кондрючая, Ю. В. Захаров [и др.] // Современные проблемы науки и образования : электронный журнал. – 2020. – № 1. – URL: <https://science-education.ru/article/view?id=29503>. – Дата публикации: 29.01.2020.
4. Взаимосвязь цитокинового статуса и выраженности интоксикационного синдрома при гриппе / Л. В. Волощук, Е. Г. Головачева, А. Л. Мушкатина [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 263–268.
5. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 7 (03.06.2020) // НАСКИ : Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций : [сайт]. – URL: <https://nasci.ru/?id=12809> (дата обращения: 07.06.2024).
6. Врожденный иммунитет // Иммунология : учебник / А. А. Ярилин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – Гл. 2. – С. 47–230.

7. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов / Ф. Ф. Ризванова, О. И. Пикуза, Р. А. Файзуллина [и др.] // Практическая медицина. – 2010. – № 6. – С. 41–43.
8. Данилов, А. Н. Технология xMAP в клинической лабораторной диагностике: возможности и перспективы // Лечебное дело. – 2011. – №. 4. – С. 91–95.
9. Изменения содержания некоторых цитокинов при хронической сердечной недостаточности / А. Г. Кузьмин, В. В. Горбунов, Е. В. Горяинова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 3. – С. 494–498.
10. Изучение полиморфизма генов цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А и ТНФА у больных с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой / Е. М. Костина, Б. А. Молотиллов, О. А. Левашова, М. В. Осипова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – № 1. – С. 53–58.
11. Изучение цитокиновой активности у больных с острым инфарктом миокарда / И. И. Чукаева, Н. В. Орлова, Я. Г. Спирякина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2010. – Т. 15, № 4. – С. 5–9.
12. Иммунный ответ // Иммунология : учебник / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. – М. : Медицина, 2000. – Гл. 7. – С. 161–227.
13. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов / Е. Л. Насонов, М. Ю. Самсонов, Ю. Н. Беленков, Д. Фукс // Кардиология. – 1999. – Т. 39, № 3. – С. 66–73.
14. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2008. – 552 с. – ISBN 978-5-93929-171-2.
15. Клинико-морфологическое и молекулярно-биологическое исследование миокарда у пациентов с COVID-19 / Л. Б. Митрофанова, И. А. Макаров, А. Л. Рунов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 7. – С. 147–157.
16. Коронавирусная инфекция COVID-19 (обзор международных научных данных) / Н. П. Митьковская, И. А. Карпов, Г. П. Арутюнов [и др.] //

- Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2020. – Т. 4, № 1. – С. 784–815.
17. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов : методические рекомендации. Вып. 93 Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики / сост. С. П. Морозов, Д. Н. Проценко, С. В. Сметанина [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы, 2021. – 108 с.
 18. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 116–131.
 19. Недоспасов, С. А. Фактор некроза опухолей и лимфотоксин: молекулярная генетика, регуляция и физиологическая роль / С. А. Недоспасов // Генетика. – 2003. – Т. 39, № 2. – С. 207–214.
 20. Оранский, П. П. Уровни цитокинов у больных Q-позитивным инфарктом миокарда в сыворотке крови и культурах мононуклеаров крови / П. П. Оранский, Р. А. Ханферян // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 2 – С. 8.
 21. Особенности внутрисердечной гемодинамики у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, перенесших COVID-19 / В. П. Михин, А. И. Гиндлер, Н. В. Заикина [и др.] // Человек и его здоровье. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 20–30.
 22. Патологическая анатомия COVID-19 : атлас / под общ ред. О.В. Зайратьянца. – М. : ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. – 142 с. – ISBN 978-5-907251-57-1.

23. Поиск новых «инструментов» для терапевтического ангиогенеза / Е. В. Парфенова, З. И. Цоколаева, Д. О. Трактуев [и др.] // Молекулярная медицина. – 2006. – № 2. – С. 10–23.
24. Полиморфизм гена фактора некроза опухолей-альфа у больных инфильтративным туберкулезом легких в Башкирии / А. Р. Бикмаева, С. В. Сибиряк, Д. Х. Валиахметова, Е. К. Хуснутдинова // Молекулярная биология. – 2002. – Т. 36, №. 5. – С. 784–787.
25. Полиморфизм генов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-1Ra в инициации и развитии хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / А. Т. Тепляков, С. Н. Шилов, Е. Н. Березикова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 24, № 1. – Выпуск 1. – С. 33–34.
26. Полиморфизм генов цитокинов при инфаркте миокарда у лиц русской национальности / А. О. Аймагамбетова, Л. К. Каражанова, А.-А. Котляр, М. О. Токбулатова // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 5. – С. 121–130.
27. Поражение сердца и роль ультразвукового исследования в условиях пандемии COVID-19 / Е. Н. Павлюкова, В. И. Скидан, Е. В. Россейкин [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Т. 36, № 1. – С. 38–48.
28. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты» / Н. Б. Амиров, Э. И. Давлетшина, А. Г. Васильева, Р. Г. Фатыхов // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, № 6. – С. 94–104.
29. Рудик, Д. В. Мультиплексный анализ на платформе Luminex / Д. В. Рудик, О. В. Гулидова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014. – № 3. – С. 98–104.
30. Рыдловская, А. В. Функциональный полиморфизм гена TNFA и патология / А. В. Рыдловская, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 1–10.

31. Сердечно-сосудистая заболеваемость - одна из важнейших проблем здравоохранения/ А.В. Глущенко. И.К. Иркиенко// Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 56–63.
32. Симбирцев, А. С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека / А. С. Симбирцев // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 18–41.
33. Симбирцев, А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 9–16.
34. Симбирцев, А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–22.
35. Сеницын, В. Е. Временные согласительные методические рекомендации Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) «Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (Версия 2) / В. Е. Сеницын, И. Е. Тюрин, В. В. Митьков // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2020. – Т. 101, № 2. – С. 72–89.
36. Синичкина, А. А. Особенности цитокинового профиля и его роль в ремоделировании миокарда у пациентов с COVID-19 (обзор) / А. А. Синичкина, Н. Ю. Григорьева, Е. В. Королева // Медицинский альманах. – 2021. – № 3. – С. 6–13.
37. Смольникова, М. В. Клиническая иммуногенетика заболеваний человека / М. В. Смольникова, В. И. Коненков // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 379–388.
38. Сравнительный анализ данных эхокардиографии и электрокардиографии выживших и умерших пациентов с COVID-19 (субанализ международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2») / Г. П. Арутюнов, Е. И.

- Тарловская, А. Г. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 9–17.
39. Стагниева, И. В. Значение цитокинового профиля в проявлении болевого симптома при риносинусите / И. В. Стагниева, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 29–34.
40. «Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных / Ю. А. Васюк, О. П. Дударенко, Е. Н. Ющук [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – Т. 2, № 4. – С. 63–70.
41. Шурыгин, М. Г. Влияние фактора роста эндотелия сосудов на выраженность цитолиза при экспериментальном инфаркте миокарда / М. Г. Шурыгин, И. А. Шурыгина, Н. Н. Дремина // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008. – № 1. – С. 68–71.
42. Шурыгин, М. Г. Фактор роста фибробластов как стимулятор ангиогенеза при инфаркте миокарда / М. Г. Шурыгин, И. А. Шурыгина // Бюллетень Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук. – 2010. – Т. 30, № 6. – С. 89–92.
43. A new tumor promotion pathway and its inhibitors / H. Fujiki, M. Suganuma, A. Komori [et al.] // Cancer detection and prevention. – 1994. – Vol. 18, № 1. – P. 1–7.
44. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies / X. H. Yao, T. Y. Li, Z. C. He [et al.] // Chinese journal of pathology. – 2020. – Vol. 49, № 5. – P. 411–417.
45. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice / L. Gu, Y. Okada, S. K. Clinton [et al.] // Molecular cell. – 1998. – Vol. 2, № 2. – P. 275–281.

46. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19 / M. Dong, J. Zhang, X. Ma [et al.] // *Biomedicine and pharmacotherapy*. – 2020. – Vol. 131. – P. [1–13].
47. Alhogbani, T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus / T. Alhogbani // *Annals of Saudi medicine*. – 2016. – Vol. 36, 1. – P. 78–80.
48. Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome / Z. Yuanchun, L. Jing, Zh. Yuliang [et al.] // *Infection and immunity*. – 2004. – Vol. 72, № 8. – P. 4410–4415.
49. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients / J. T. van Dissel, P. van Langevelde, R. G. Westendorp [et al.] // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351, № 9107. – P. 950–953.
50. Aretz, H. T. Myocarditis: the Dallas criteria / H. T. Aretz // *Human pathology*. – 1987. – Vol. 18, № 6. – P. 619–624.
51. 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 : electronic journal*. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 802–810. – URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763524>. – Дата публикации: 25.03.2020.
52. Association of tumour necrosis factor alpha and its receptors with thymidine phosphorylase expression in invasive breast carcinoma / R. D. Leek, R. Landers, S. B. Fox [et al.] // *British journal of cancer*. – 1998. – Vol. 77, № 12. – P. 2246–2251.
53. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly / T. B. Harris, L. Ferrucci, R. P. Tracy [et al.] // *The American journal of medicine*. – 1999. – Vol. 106, № 5. – P. 506–512.
54. Can systemic markers of inflammation accurately predict short-term outcome in patients with unstable coronary syndrome? / M. Cusack, S. Odemuyiwa, K. Kamalvand [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – Vol. 35, № 2. – Suppl. 1. – P. 359 A–360 A.

55. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging / L. Huang, P. Zhao, D. Tang [et al.] // JACC. Cardiovascular imaging. – 2020. – Vol. 13, № 11. – P. 2330–2339.
56. Cardiovascular complications in COVID-19 / B. Long, W. J. Brady, A. Koyfman, M. Gottlieb // The American journal of emergency medicine. – 2020. – Vol. 38, № 7. – P. 1504–1507.
57. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / T. Guo, Y. Fan, M. Chen [et al.] // JAMA cardiology : electronic journal. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 811–818. – URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763845>. – Дата публикации: 27.03.2020.
58. Cardiovascular risks in patients with COVID-19: potential mechanisms and areas of uncertainty / P. Cheng, H. Zhu, R. M. Witteles [et al.] // Current cardiology reports. – 2020. – Vol. 22, № 5. – P. [1–6].
59. Carmeliet, P. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis / P. Carmeliet, R. K. Jain // Nature. – 2011. – Vol. 473, № 7347. – P. 298–307.
60. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19 / J.-C. Song, G. Wang, W. Zhang [et al.] // Military medical research : electronic journal. – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 19. – URL: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-00247-7>. – Дата публикации: 20.04.2020.
61. 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.
62. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1054–1062.
63. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497–506.

64. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang [et al.] // Intensive care medicine. – 2020. – Vol. 46, № 5. – P. 846–848.
65. Clinical use of granulocyte colony stimulating-factors (GM-CSF and G-CSF) / R. Borota, J. Borota, A. Belic [et al.] // Medicinski pregled. – 1997. – Vol. 50, № 3/4. – P. 87–93.
66. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W. J. Guan, Z. Y. Ni, Y. Hu [et al.] // The New England journal of medicine. – 2020. – Vol. 382, № 18. – P. 1708–1720.
67. Continuous activation of gp 130, a signal-transducing receptor component for interleukin 6-related cytokines, causes myocardial hypertrophy in mice / H. Hirota, K. Yoshida, T. Kishimoto, T. Taga // Proceedings of the National academy of sciences of the United States of America. – 1995. – Vol. 92, № 11. – P. 4862–4866.
68. Coomes E. A. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis / E. A. Coomes, H. Haghbayan // Reviews in medical virology. – 2020. – Vol. 30, № 6. – P. 1–9.
69. Coronary artery disease in patients hospitalised with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection / M. Loffi, R. Piccolo, V. Regazzoni [et al.] // Open heart : electronic journal. – 2020. – Vol. 7, № 2. – URL: <https://openheart.bmj.com/content/7/2/e001428>. – Дата публикации: 23.11.2020.
70. Coronary heart disease and COVID-19: a meta-analysis / C. Liang, W. Zhang, S. Li, G. Qin // Medicina clinica. – 2021. – Vol. 156, № 11. – P. 547–554.
71. Coronavirus disease 2019 and the myocardium / J. A. Figueiredo Neto, F. G. Marcondes-Braga, L. Z. Moura [et al.] // Arquivos brasileiros de cardiologia. – 2020. – Vol. 114, № 6. – P. 1051–1057.
72. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications / T.-Y. Xiong, S. Redwood, B. Prendergast, M. Chen // European heart journal. – 2020. – Vol. 41, № 19. – P. 1798–1800.

- 73.COVID-19 and the cardiovascular system / Y. Y. Zheng, Y.-T. Ma, J.-Y. Zhang, X. Xie // *Nature reviews. Cardiology*. – 2020. – Vol. 17. – P. 259–260.
- 74.COVID-19 and the heart / A. Xanthopoulos, A. Bourazana, G. Giamouzis [et al.] // *World journal of clinical cases : electronic journal*. – 2022. – Vol. 10, № 28. – P. 9970–9984. – URL: <https://www.wjgnet.com/2307-8960/full/v10/i28/9970.htm>. – Дата публикации: 06.10.2022.
- 75.COVID-19: imbalance of multiple systems during infection and importance of therapeutic choice and dosing of cardiac and anti-coagulant therapies / H. Haybar, M. Maniati, N. Saki, Z. D. Zayeri // *Molecular biology reports*. – 2021. – Vol. 48, № 3. – P. 2917–2928.
- 76.Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases / J. Bidwell, L. Keen, G. Gallagher [et al.] // *Genes and immunity*. – 1999. – Vol. 1, № 1. – P. 3–19.
- 77.Diecline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage / B. Metzler, P. Siostrzonek, R. K. Binder [et al.] // *European heart journal*. – 2020. – Vol. 41, № 19. – P. 1852–1853.
- 78.Detectable serum severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with coronavirus Disease 2019 / X. Chen, B. Zhao, Y. Qu [et al.] // *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2020. – Vol. 71, № 8. – P. 1937–1942.
- 79.Detection of monocyte chemoattractant protein-1 in human atherosclerotic lesions by an anti-monocyte chemoattractant protein-1 monoclonal antibody / M. Takeya, T. Yoshimura, E. J. Leonard, K. Takahashi // *Human pathology*. – 1993. – Vol. 24, № 5. – P. 534–539.
- 80.Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies / F. Escher, H. Pietsch, G. Aleshcheva [et al.] // *ESC heart failure : electronic journal*. – 2020. – Vol. 7, № 5. – P. 2440–2447. – URL:

- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ehf2.12805>. – Дата публикации: 12.06.2020.
81. Early host cell targets of *Yersinia pestis* during primary pneumonic plague / R. D. Pechous, V. Sivaraman, P. A. Price [et al.] // *PLoS pathogens : electronic journal*. – 2013. – URL: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1003679>. – Дата публикации: 03.10.2013.
 82. Ebinger, J. E. Declining admissions for acute cardiovascular illness: the Covid-19 paradox / J. E. Ebinger, P. K. Shah // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76, № 3. – P. 289–291.
 83. Echocardiographic features of cardiac injury related to COVID-19 and their prognostic value: a systematic review / N. Shafiabadi Hassani, A. Shojaee, Z. Khodaprasat [et al.] // *Journal of intensive care medicine*. – 2021. – Vol. 36, 4. – P. 500–508.
 84. Effect of the COVID- 19 pandemic on mortality of patients with STEMI: a systematic review and meta-analysis / M. Rattka, J. Dreyhaupt, C. Winsauer [et al.] // *Heart*. – 2020. – Vol. 107, № 6. – 482–487.
 85. Electrocardiographic findings in coronavirus disease-19: insights on mortality and underlying myocardial processes / S. A. McCullough, P. Goyal, U. Krishnan [et al.] // *Journal of cardiac failure*. – 2020. – Vol. 26, № 7. – P. 626–632.
 86. Elevated circulating levels of C-C chemokines in patients with congestive heart failure / P. Aukrust, T. Ueland, F. Müller [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97, № 12. – P. 1136–1143.
 87. Elevated expression of monocyte chemoattractant protein 1 by vascular smooth muscle cells in hypercholesterolemic primates / X. Yu, S. Druz, D. T. Graves [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1992. – Vol. 89, № 15. – P. 6953– 6957.
 88. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina / L. M. Biasucci, A. Vitelli, G. Liuzzo [et al.] // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94, № 5. – P. 874–877.

89. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure / S. D. Anker, K. Egerer, H.-D. Vork [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1997. – Vol. 79, № 10. – P. 1426–1430.
90. Endotoxin and immune activation in heart failure: a prospective cohort study / J. Neibauer, H.-D. Vork, M. Kemp [et al.] // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353, № 9167. – P. 1838–1842.
91. Epidemiological and clinical features of 2019-nCoV acute respiratory disease cases in Chongqing municipality, China: a retrospective, descriptive, multiple-center study / D. Qi, X. Yan, X. Tang [et al.] // *medRxiv : the preprint server for health sciences*. – 2020. – URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.01.20029397v1> (дата обращения: 05.06.2024).
92. Epidemiology, risk factors and prognosis of cardiovascular disease in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic era: a systematic review / G. Pepera, M. S. Tribali, L. Batalik [et al.] // *Reviews in cardiovascular medicine*. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 1–9.
93. Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation / A. Harada, N. Sekido, T. Akahoshi [et al.] // *Journal of leukocyte biology*. – 1994. – Vol. 56, № 5. – P. 559–564.
94. Evaluation of secreted cytokines by multiplex bead-based assay (X MAP technology, Luminex) / L. Lombardelli, F. Logiodice, O. Kullolli, M.-P. Piccinini // *Methods in molecular biology*. – 2021. – Vol. 2285. – P. 121–130.
95. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium / G. Torre-Amione, S. Kapadia, J. Lee [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92, № 6. – P. 1487–1493.
96. Expression of monocyte chemoattractant protein 1 in macrophage-rich areas of human and rabbit atherosclerotic lesions / S. Yla-Herttuala, B. A. Lipton, M. E. Rosenfeld [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – Vol. 88, № 12. – P. 5252–5256.

97. Fajgenbaum, D. C. Cytokine storm / D. C. Fajgenbaum, C. H. June // *The New England journal of medicine*. – 2020. – Vol. 383, № 23. – P. 2255–2273.
98. Fang, L. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? / L. Fang, G. Karakiulakis, M. Roth // *The lancet. Respiratory medicine*. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. e21.
99. Fehr, A. R. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis / A. R. Fehr, S. Perlman // *Methods in molecular biology*. – 2015. – Vol. 1282. – P. 1–23.
100. Ferrara, J. L. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1 / J. L. Ferrara, S. Abhyankar, D. G. Gilliland // *Transplantation proceedings*. – 1993. – Vol. 25, № 1, pt. 2. – P. 1216–1217.
101. Ferrara, N. Vascular endothelial growth factor / N. Ferrara // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2009. – Vol. 29, № 6. – P. 789–791.
102. Fink, S. L. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells / S. L. Fink, B. T. Cookson // *Infection and immunity*. – 2005. – Vol. 73, № 4. – P. 1907–1916.
103. Freaney, P. M. COVID-19 and heart failure with preserved ejection fraction / P. M. Freaney, S. J. Shah, S. S. Khan // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324, № 15. – P. 1499–1500.
104. Genetic polymorphism of interleukin-6 gene and susceptibility to acute myocardial infarction / H. Vakili, S. M. Ghaderian, R. Akbarzadeh Najar [et al.] // *Coronary artery disease*. – 2011. – Vol. 22, № 5. – P. 299–305.
105. Genomic analysis of increased host immune and cell death responses induced by 1918 influenza virus / J. C. Kash, T. M. Tumpey, S.C. Proll [et al.] // *Nature*. – 2006. – Vol. 443. – P. 578–581.
106. Glezeva, N. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target / N. Glezeva, J. A. Baugh // *Heart failure reviews*. – 2014. – Vol. 19, № 5. – P. 681–694.

107. Grasselli, G. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response / G. Grasselli, A. Pesenti, M. Cecconi. – JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 16. – P. 1545–1546.
108. Hashimoto, H. Therapeutic approaches for cardiac regeneration and repair / H. Hashimoto, E. N. Olson, R. Bassel-Duby // Nature reviews. Cardiology. – 2018. – Vol. 15, № 10. – P. 585–600.
109. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications / J. R. Rey, J. Caro-Codón, S. O. Rosillo [et al.] // European journal of heart failure. – 2020. – Vol. 22, № 12. – P. 2205–2215.
110. High thrombus burden in patients with COVID-19 presenting with ST-Segment elevation myocardial infarction / F.A. Choudry, S.M. Hamshire, K.S. Rathod [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – Vol. 76, № 10. – P. 1168–1176.
111. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19 / H. Zhang, P. Zhou, Y. Wei [et al.] // Annals of internal medicine. – 2020. – Vol. 172, № 9. – P. 629–632.
112. History of heart failure in patients hospitalized due to COVID-19: relevant factor of in-hospital complications and all-cause mortality up to six months / M. Sokolski, K. Reszka, T. Suchocki [et al.] // Journal of clinical medicine : electronic journal. – 2022. – Vol. 11, № 1. – URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/1/241>. – Дата публикации: 03.01.2022.
113. Human cardiac mesenchymal stem cells remodel in disease and can regulate arrhythmia substrates / P. Sattayaprasert, S. K. Vasireddi, E. Bektik [et al.] // Circulation. Arrhythmia and electrophysiology. – 2020. – Vol. 13, № 10. – P. [1–13].
114. Hypoxic stress induces cardiac myocyte-derived interleukin-6 / K. Yamauchi-Takihara, Y. Ihara, A. Ogata [et al.] // Circulation. – 1995. – Vol. 91, № 5. – P. 1520–1524.

115. IL-1beta and TNF-alpha upregulate angiotensin II type 1 (AT1) receptors on cardiac fibroblasts and are associated with increased AT1 density in the post-MI heart / D. Gurantz, R. T. Cowling, N. Varki [et al.] // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2005. – Vol. 38, № 3. – P. 505–515.
116. Impact of complicated myocardial injury on the clinical outcome of severe or critically ill COVID-19 patients / X.W. He, J. S. Lai, J. Cheng [et al.] // *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*. – 2020. – Vol. 48, № 6. – P. 456–460.
117. Incidence, clinical characteristics, risk factors and outcomes of acute coronary syndrome in patients with COVID-19: results of the UMC-19-S1010 / A. Alquézar-Arbé, Ò. Miró, J. G. D. Castillo [et al.] // *Journal of emergency medicine*. — 2022. – Vol. 62, № 4. – P. 443–454.
118. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure / M. Keith, A. Geranmayegan, M. Sole [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1998. – Vol. 31, № 6. – P. 1352–1356.
119. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events / L. M. Biasucci, G. Liuzzo, G. Fantuzzi [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99, № 16. – P. 2079–2084.
120. Inflammatory cytokine gene variants in coronary artery disease patients in Greece / A. Manginas, A. Tsiavou, A. Chaidaroglou [et al.] // *Coronary artery disease*. – 2008. – Vol. 19, № 8. – P. 575–582.
121. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study / A. Kalogeropoulos, V. Georgiopoulou, B. M. Psaty [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55, № 19. – P. 2129–2137.
122. In-hospital outcomes of COVID-19 ST-elevation myocardial infarction patients / O. Rodriguez-Leor, A. B Cid Alvarez, A Perez de Prado [et al.] // *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. – 2021. – Vol. 16, № 17. – P. 1426–1433.

123. Interleukin-6 receptor inhibition modulates the immune reaction and restores titin phosphorylation in experimental myocarditis / K. Savvatis, I. Muller, M. Frohlich [et al.] // Basic research in cardiology. – 2014. – Vol. 109, № 6. – P. [1–14].
124. Laddha, A. P. VEGF and FGF-2: promising targets for the treatment of respiratory disorders / A. P. Laddha, Y. A. Kulkarni // Respiratory medicine. – 2019. – Vol. 156. – P. 33–46.
125. Levi, M. Bidirectional relation between inflammation and coagulation / M. Levi, T. van der Poll, H. R. Büller // Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 22. – P. 2698–2704.
126. Li, L. Changes of laboratory cardiac markers and mechanisms of cardiac injury in coronavirus disease 2019 / L. Li, Q. Zhou, J. Xu // BioMed research international : electronic journal. – 2020. – Vol. 2020. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2020/7413673>. – Дата публикации: 27.05.2020.
127. Libby, P. The heart in COVID-19: primary target or secondary bystander? / P. Libby // JACC. Basic to translational science : electronic journal. – 2020. – Vol. 5, № 5. – P. 537–542. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452302X20301546?via%3Dihub>. Дата публикации: 10.04.2020.
128. Magadam, A. Cardiovascular manifestations of COVID-19 infection / A. Magadam, R. Kishore // Cells : electronic journal. – 2020. – Vol. 9, № 11. – URL: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/11/2508>. – Дата публикации: 19.11.2020.
129. MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B / J. Gosling, S. Slaymaker, L. Gu [et al.] // The Journal of clinical investigation. – 1999. – Vol. 103, № 6. – P. 773–778.
130. MCP-1-dependent signaling in CCR2(-/-) aortic smooth muscle cells / A. D. Schecter, A. D. Berman, L. Yi [et al.] // Journal of leukocyte biology. – 2004. – Vol. 75, № 6. – P. 1079–1085.

131. Menten, P. Macrophage inflammatory protein-1 / P. Menten, A. Wuyts, J. Van Damme // Cytokine and growth factor reviews. – 2002. – Vol. 13, № 6. – P. 455–481.
132. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study / A. Rovas, I. Osiaevi, K. Buscher [et al.] // Angiogenesis. – 2021. – Vol. 24, № 1. – P. 145–157.
133. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: Binding and signalling at VEGFR2 // C. J. Peach, V. W. Mignone, M. A. Arruda [et al.] // International journal of molecular sciences : electronic journal. – 2018. – Vol. 19, № 4. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/4/1264>. – Дата публикации: 23.04.2018.
134. Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques / N. A. Nelken, S. R. Coughlin, D. Gordon, J. N. Wilcox // The Journal of clinical investigation. – 1991. – Vol. 88, № 4. – P. 1121–1127.
135. Musher, D. M. Acute infection and myocardial infarction / D. M. Musher, M. S. Abers, V. F. Corrales-Me // New England journal of medicine. – 2019. – Vol. 380, № 2. – P. 171–176.
136. Myeloid differentiation factor-88/interleukin-1 signaling controls cardiac fibrosis and heart failure progression in inflammatory dilated cardiomyopathy / P. Blyszczuk, G. Kania, T. Dieterle [et al.] // Circulation research. – 2009. – Vol. 105, № 9. – P. 912–920.
137. Myocardial involvement in COVID-19: an interaction between comorbidities and heart failure with preserved ejection fraction. A further indication of the role of inflammation / G. Zacccone, D. Tomasoni, L. Italia [et al.] // Current heart failure reports : electronic journal. – 2021. – Vol. 18, № 3. – P. 99–106. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11897-021-00509-y>. – Дата публикации: 22.04.2021.
138. Myocarditis / G. Fung, H. Luo, Y. Qiu [et al.] // Circulation research. – 2016. – Vol. 118, № 3. – P. 496–514.

139. Nebert, D. W. Polymorphisms in drug-metabolizing enzymes: what is their clinical relevance and why do they exist? / D. W. Nebert // American journal of human genetics. – 1997. – Vol. 60. – P. 265–271.
140. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique / A. Kitabatake, M. Inoue, M. Asao [et al.] // Circulation. – 1983. – Vol. 68, № 2. – P. 302–309.
141. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients / Y. Zhou, B. Fu, X. Zheng [et al.] // National science review. – 2020. – Vol. 7, № 6. – P. 998–1002.
142. Pathophysiologically relevant concentration of tumor necrosis factor-alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats / B. Bozkurt, S. B. Kribbs, F. J. Clubb [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 97, № 14. – P. 1382–1391.
143. Pericardial diseases in COVID19: a contemporary review / M. M. Furqan, B. R. Verma, P. C. Cremer [et al.] // Current cardiology reports. – 2021. – Vol. 23, № 7. – P. [1–10].
144. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: a systematic review / A. Izcovich, M. A. Ragusa, F. Tortosa [et al.] // PLoS One : electronic journal. – 2020. – Vol. 15, № 11. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0241955> – Дата публикации: 17.11.2020.
145. Promising therapy for heart failure in patients with severe COVID-19: calming the cytokine storm / X. Peng, Y. Wang, X. Xi [et al.] // Cardiovascular drugs and therapy/sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy. – 2021. – Vol. 35, № 2. – P. 231–247.
146. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 277–314.

147. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era / S. De Rosa, C. Spaccarotella, C. Basso [et al.] // *European heart journal*. – 2020. – Vol. 41, № 22. – P. 2083–2088.
148. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study / I. Katsoularis, O. Fonseca-Rodríguez, P. Farrington [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol. 398, № 10300. – P. 599–607.
149. Role of genetic variants and gene expression in the susceptibility and severity of COVID-19 / S. Choudhary, K. Sreenivasulu, P. Mitra [et al.] // *Annals of laboratory medicine*. – 2021. – Vol. 41, № 2. – P. 129–138.
150. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock / N. Pathan, C. A. Hemingway, A. A. Alizadeh [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363, № 9404. – P. 203–209.
151. Sandoval, Y. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week / Y. Sandoval, J. L. Jr. Januzzi, A. S. Jaffe // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76, № 10. – P. 1244–1258.
152. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS / G. Y. Oudit, Z. Kassiri, C. Jiang [et al.] // *European journal of clinical investigation*. – 2009. – Vol. 39, № 7. – P. 618–625.
153. SARS-CoV-2 infection of human iPSC-derived cardiac cells reflects cytopathic features in hearts of patients with COVID-19 / J. A. Perez-Bermejo, S. Kang, S. J. Rockwood [et al.] // *Science translational medicine*. 2021. – Vol. 13, № 590. – P. [1–14].
154. Sasayama, S. Chemokines and cardiovascular diseases / S. Sasayama, M. Okada, A. Matsumori // *Cardiovascular research*. – Vol. 45, № 2. – P. 267–269.
155. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus Viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome / I. Y. Chen, M. Moriyama, M. F. Chang, T. Ichinohe // *Frontiers in microbiology : electronic journal*. – 2019. – Vol. 10. – URL:

- <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2019.00050/full>. – Дата публикации: 29.01.2019.
156. Sharief, M. K. Association between tumor necrosis factor-alpha and disease progression in patients with multiple sclerosis / M. K. Sharief, R. Hentges // *The New England journal of medicine*. – 1991. – Vol. 325, № 7. – P. 467–472.
 157. Spatial analysis of cardiovascular mortality and associated factors around the world / E.A. Baptista, B.L. Queiroz // *BMC Public Health*. – 2022. – Vol. 16 №22. – P. 1556.
 158. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: a systematic echocardiographic study / Y. Szekely, Y. Lichter, P. Taieb [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142, № 4. – P. 342–353.
 159. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and angiographic outcomes / G. G. Stefanini, M. Montorfano, D. Trabattoni [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141, № 25. – P. 2113–2116.
 160. Subclinical abnormalities in sarcoplasmic reticulum Ca(2+) release promote eccentric myocardial remodeling and pump failure death in response to pressure overload / S. Sedej, A. Schmidt, M. Denegri [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63, № 15. – P. 1569–1579.
 161. Susceptibility for and clinical manifestations of rheumatoid arthritis are associated with polymorphisms of TNF-alpha, IL-1beta, and IL-1Ra genes / J. T. Cvetkovic, S. Wallberg-Jonsson, B. Stegmayr [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2002. – Vol. 29, № 2. – P. 212–219.
 162. Targeting interleukin-1 in heart disease / B. W. Van Tassell, S. Toldo, E. Mezzaroma, A. Abbate // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128, № 17. – P. 1910–1923.
 163. The effect of the severity COVID-19 infection on electrocardiography / H. A. Barman, A. Atici, G. Alici [et al.] // *The American journal of emergency medicine*. – 2021. – Vol. 46. – P. 317–322.

164. The role of cytokines in the failing human heart / S. Kapadia, Z. Dibbs, K. Kurrelmeyer [et al.] // *Cardiology clinics*. – 1998. – Vol. 16, № 4. – P. 645–656.
165. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / M. Z. Tay, C. M. Poh, L. Rénia [et al.] // *Nature reviews. Immunology*. – 2020. – Vol. 20, № 6. – P. 363–374.
166. Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33, № 20. – P. 2551–2567.
167. Tumor necrosis factor-alpha provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes / T. Yokoyama, M. Nakano, J. L. Bednarczyk [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95, № 5. – P. 1247–1252.
168. Tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors parallel clinical disease and autoimmune activity in systemic lupus erythematosus / A. Studnicka-Bencke, G. Steiner, P. Petera, J. S. Smolen // *British journal of rheumatology*. – 1996. – Vol. 35, № 11. – P. 1067–1074.
169. Ulloa, L. The «cytokine profile»: a code for sepsis / L. Ulloa, K. J. Tracey // *Trends in molecular medicine*. – 2005. – Vol. 11, № 2. – P. 56–63.
170. Van Linthout, S. Inflammation – cause or consequence of heart failure or both? / S. Van Linthout, C. Tschöpe // *Current heart failure reports : electronic journal*. – 2017. – Vol. 14. – P. 251–265. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11897-017-0337-9>. – Дата публикации: 30.06.2017.
171. Variation in the TNF-alpha promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria / W. McGuire, A. V. Hill, C. E. Allsopp [et al.] // *Nature*. – 1994. – Vol. 371, № 6497. – P. 508–510.
172. Variation in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter region may be associated with death from meningococcal disease / S. Nadel, M. J. Newport, R. Booy, M. Levin // *The Journal of infectious diseases*. – 1996. – Vol. 174, № 4. – P. 878–880.

173. Vascular endothelial growth factors: biology and current status of clinical applications in cardiovascular medicine / S. Ylä-Herttuala, T. T. Rissanen, I. Vajanto, [et al.] // Journal of the American college of cardiology. – 2007. – Vol. 49, № 10. – P. 1015–1026.
174. Virus isolation from the first patient with SARS-CoV-2 in Korea / W. B. Park, N. J. Kwon, S. J. Choi [et al.] // Journal of Korean medical science. – 2020. – Vol. 35, № 7. – P. [1–5].
175. Whole-genome sequencing reveals host factors underlying critical COVID-19 / A. Kousathanas, E. Pairo-Castineira, K. Rawlik [et al.] // Nature. – 2022. – Vol. 607, № 7917. – P. 97–103.
176. Yang, M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection / M. Yang // SSRN : electronic journal. – 2020. – URL: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3527420. – Дата публикации: 29.01.2020.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ	– атриовентрикулярная
АД	– артериальное давление
АКШ	– аортокоронарное шунтирование
АЛАТ	– аланинаминотрансфераза
АСАТ	– аспартатаминотрансфераза
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ДПЖ	– диаметр правого желудочка
ЖЭС	– желудочковая экстрасистолия
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ИММ	– индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	– индекс массы тела
КДР	– конечный диастолический размер
КДО	– конечный диастолический объем
ККМ	– клетки костного мозга
КСО	– конечный систолический объем
КСР	– конечный систолический размер
КТ	– компьютерная томография
КФК – МВ	– креатинкиназа МВ
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ЛЖ	– левый желудочек
ЛКА	– левая коронарная артерия
ЛП	– левое предсердие
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
ММП	– матриксные металлопротеиназы
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НЖЭС	– наджелудочковая экстрасистолия

НС – нестабильная стенокардия
ОА- огибающая артерия
ОГК – органы грудной клетки
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОКС – острый коронарный синдром
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса
ПБПНПГ – полная блокада правой ножки пучка Гиса
ПЖ – правый желудочек
ПКА – правая коронарная артерия
ПП – правое предсердие
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД – систолическое артериальное давление
СДЛА- среднее давление легочной артерии
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦВБ – цереброваскулярные заболевания
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭХО-КГ – эхокардиография
FGF – фактор роста фибробластов
SPO₂ – сатурация кислорода
TGF β – трансформирующий фактор роста β
VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

- Рисунок 1** Дизайн ретроспективного исследования
- Рисунок 2** Дизайн проспективного исследования
- Таблица 1** Референсные значения определенных биохимических показателей
- Таблица 2** Референсные значения определенных показателей общего анализа крови
- Рисунок 3** Гендерный состав пациентов, умерших от COVID-19 в COVID-госпитале ГКБ № 5, %
- Рисунок 4** Средний возраст пациентов, умерших от COVID-19 в COVID-госпитале ГКБ № 5
- Рисунок 5** Коморбидность пациентов, умерших от COVID-19 в COVID-госпитале ГКБ № 5 (n=1250), 2021 г.
- Рисунок 6** Формы ИБС среди пациентов, умерших от COVID-19 в COVID-госпитале ГКБ № 5 (n=1683), 2020/2021 г.
- Таблица 3** Общая характеристика больных
- Таблица 4** САД и ЧСС исследуемых групп при поступлении и выписке
- Рисунок 7** Частота выявления основных клинических симптомов у пациентов в острый период COVID-19, %
- Рисунок 8** Количество пациентов, принимающих блокаторы РААС в группе 1 (COVID-19+ИБС)
- Таблица 5** Лабораторные показатели пациентов при поступлении
- Таблица 6** Характеристика исходов госпитализации у пациентов с COVID-19 с ИБС и без ИБС за время госпитализации
- Таблица 7** Корреляционные взаимосвязи между степенью тяжести COVID-19, переводом в ОРИТ и уровнями СРБ, D-димера, ферритина и лимфоцитов в обеих группах. Метод Спирмена
- Таблица 8** Корреляционные взаимосвязи между степенью тяжести COVID-19, переводом в ОРИТ и уровнями СРБ, D-димера, ферритина и лимфоцитов в группе 1 (COVID-19+ИБС)
- Таблица 9** Корреляционные взаимосвязи между степенью тяжести COVID-19, переводом в ОРИТ и уровнями СРБ, D-димера, ферритина и лимфоцитов в группе 2 (COVID-19)

- Таблица 10** Сравнительная оценка уровня цитокинов и хемокинов у пациентов в группе 1(COVID-19+ИБС) с разными степенями тяжести COVID-19
- Таблица 11** Сравнительная оценка уровня цитокинов и хемокинов у пациентов в группе 2(COVID-19) с разными степенями тяжести COVID-19
- Таблица 12** Корреляционные взаимосвязи между уровнем СРБ с цитокинами
- Таблица 13** Корреляционные связи между уровнем ферритина и уровнем цитокинов
- Таблица 14** Корреляционные взаимосвязи между уровнем D-димера с цитокинами
- Таблица 15** Корреляционные взаимосвязи между значениями сатурации с цитокинами
- Рисунок 9** Корреляционный анализ Спирмена между степенью тяжести COVID-19 и уровнем TNFa $R=0,44$; MCP-1 $R=0,46$; IL-2 $R=0,36$; IL-6 $R=0,41$; IL-10 $R=0,41$, $p<0,05$ в группе 1
- Рисунок 10** Корреляционный анализ Спирмена между уровнем лимфоцитов и уровнем IL-6 $R=-0,36$; MCP-1 $R=-0,32$; уровнем IL-10 $R=-0,23$
- Рисунок 11** Корреляционный анализ Спирмена между частотой перевода в ОРИТ и уровнем IL-6 $R=0,38$, $p<0,05$; между частотой перевода в ОРИТ и уровнем G-CSF $R=0,27$, $p<0,05$ в группе 1
- Таблица 16** Показатели цитокинового профиля пациентов со стабильной ИБС и ИМ
- Таблица 17** Данные результатов примененной логистической регрессии
- Таблица 18** Основные показатели ROC-анализа многофакторной модели прогнозирования ИМ
- Рисунок 12** ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования вероятности развития инфаркта миокарда
- Таблица 19** Сравнительная характеристика параметров ЭХО-КГ между исследуемыми группами
- Таблица 20** Сравнительный анализ параметров ЭКГ между исследуемыми группами

- Рисунок 13** Корреляционный анализ Спирмена между размером ПП и уровнем МП1а: $R=0,37$, $p<0,05$; величиной СДЛА и уровнем МП1а: $R=0,48$, $p<0,05$
- Таблица 21** Значения МП1а с наличием или отсутствием диастолической дисфункции
- Рисунок 15** Корреляционный анализ Спирмена между толщиной МЖП (мм) и уровнем TNFaR= $0,32$, $p<0,05$
- Таблица 22** Данные результатов примененной логистической регрессии
- Таблица 23** Данные общего и биохимического анализа крови пациента. Клинический случай
- Таблица 24** Данные цитокинового профиля пациента. Клинический случай
- Рисунок 16** Электрокардиограмма пациента при поступлении. Клинический случай
- Рисунок 17** Мультиспиральная компьютерная томография: а – при госпитализации, б – на 14й день лечения. Клинический случай
- Рисунок 18** Селективная коронарография пациента: а – окклюзия дистального сегмента ПКА, б – стеноз дистального сегмента ствола ЛКА до 50%. Хроническая окклюзия ПНА в среднем сегменте, в – восстановление кровотока ПК. Клинический случай