

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ»
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Калинская Анна Ильинична

**Взаимосвязь между состоянием гемостаза, воспалением и эндотелиальной
функцией у пациентов с ИБС**

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Васильева Елена Юрьевна

Москва – 2024

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. Обзор литературы	15
1.1 Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Определение. Эпидемиология	15
1.2 Формы ИБС. Острый коронарный синдром. Классификация. Диагностика....	16
1.3 Формы ИБС. Хронический коронарный синдром (ХКС). Классификация. Диагностика	17
1.4 Патогенез ИБС. Атеросклероз.....	18
1.5 Патогенез ИБС. Липидный обмен	21
1.6 Патогенез ИБС. Эндотелиальная дисфункция.....	23
1.7 Методы оценки функционального состояния эндотелия	25
1.8 Патогенез ИБС. Гемостаз.....	26
1.9 Методы исследования гемостаза.....	31
1.10 Патогенез ИБС. Воспаление	34
1.11 Коронавирусная инфекция как пример инфекционного воспаления.....	43
1.12 ИБС. Лечение. Острый коронарный синдром. Реперфузионная терапия.....	44
1.13 ИБС. Лечение. Острый коронарный синдром. Медикаментозная терапия. Антитромботическая терапия.....	47
1.14 ИБС. Лечение. Острый коронарный синдром. Медикаментозная терапия. Гиполипидемическая и противовоспалительная терапия	51
1.15 Заключение.....	56
Глава 2. Материалы и методы	58
2.1 Дизайн исследования	58
2.2 Критерии включения, невключения и исключения из исследования	59
2.3 Пациенты с острым инфарктом миокарда	60
2.4 Пациенты с рубцовыми изменениями миокарда (ПИКС)	63
2.5 Контрольные группы. Здоровые добровольцы.....	64
2.6 Контрольные группы. Острая коронавирусная инфекция (контроль острый COVID-19, ПЦР+).....	66

2.7 Методика забора крови и проведения лабораторных исследований.....	67
2.8 Стандартные лабораторные анализы.....	68
2.9 Методика проведения импедансной агрегации тромбоцитов.....	68
2.10 Методика проведения ротационной тромбоэластометрии.....	70
2.11 Методика проведения тромбодинамики	72
2.12 Методика проведения иммуноферментного анализа.....	75
2.13 Методика измерения цитокинов в сыворотке крови.....	76
2.14 Методика протеомного анализа плазмы крови	78
2.15 Методика генетического анализа на тромбофилии.....	82
2.16 Методика анализа на Ig G к N-белку вируса SARS-CoV-2	83
2.17 Методика измерения антигена фактора фон Виллебранда	84
2.18 Методика проведения эхокардиографии.....	84
2.19 Методика проведения стресс-теста с физической нагрузкой	85
2.20 Методика проведения коронарографии	85
2.21 Методика проведения теста эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии (ЭЗВД).....	86
2.22 Клинико-anamnestическая характеристика включенных в исследование пациентов и здоровых добровольцев.....	87
2.23 Статистический анализ данных.....	96
Глава 3. Результаты исследования	98
3.1 Острый инфаркт миокарда у пациентов без перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе (ОИМ COVID-19 «-»).....	98
3.2 Пациенты с рубцовыми изменениями миокарда (ПИКС)	117
3.3 Сравнение групп ОИМ COVID-19 «-», ПИКС и контроль COVID-19 «-»	127
3.4 Группа контроля острый COVID-19. Сравнение степени тяжести	143
3.5 Сравнение групп контроля: контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+».....	156
3.6 Сравнение групп ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+».....	172
3.7 Острый инфаркт миокарда у пациентов с перенесенной новой коронавирусной инфекцией в анамнезе (ОИМ COVID-19 «+»).....	190

3.8 Сравнение пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19	208
3.9 Сравнение пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» с пациентами в группе контроль COVID-19 «+»	218
3.10 Корреляционный и кластерный анализы групп ОИМ COVID-19 «-», ПИКС и контроль острый COVID-19	228
3.11 Предикторы кровотока в ИСА при ОИМ.....	234
3.12 Предикторы внутригоспитальной ишемической точки у пациентов с ОИМ	239
3.12 Предикторы отдаленной ишемической точки у пациентов с ОИМ	242
3.13 Предикторы отдаленной геморрагической точки у пациентов с ОИМ	246
3.14 Клинические примеры	248
Глава 4. Обсуждение	259
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	269
ВЫВОДЫ	271
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	273
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	273
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	276

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

В настоящее время около 16% всех смертей по всему миру приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) [126], а острый инфаркт миокарда (ОИМ) является основной формой ИБС, которая может привести к летальному исходу [56]. Согласно последним рекомендациям Европейского и Российского обществ кардиологии все пациенты с ИБС должны получать этиотропную терапию дезагрегантными и гиполипидемическими препаратами, а в случае развития острого инфаркта миокарда – коронарографию с последующим чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) [51, 52, 101]. Все эти меры позволили значительно снизить смертность от ОИМ с 30% до 5-7%. Тем не менее, поиск путей дальнейшего снижения смертности и улучшение качества и продолжительности жизни людей с ИБС остается крайне важным [9, 10, 29, 46]. В основе развития ИБС лежит атеросклероз, который приводит к формированию атеросклеротических бляшек в сосудистой стенке [171]. Процесс развития атеросклероза тесно связан с липидным обменом, ведущую роль в котором играют липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеин (а), а также апо-белки, в первую очередь апо-В100. Повышенные уровни ЛПНП, Lp (a), а также апо-В, способствуют формированию атеросклеротических бляшек и ухудшают прогноз пациентов с ИБС [72, 95, 119, 131, 276]. Разрыв фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки запускает процесс тромбообразования на ее поверхности и последующую окклюзию тромботическими массами просвета коронарной артерии. Важную роль в процессе развития и прогрессирования атеросклероза и его осложнений играет эндотелиальная функция [128] и состояние гемостаза, который отвечает за баланс между свертывающей, противосвертывающей и фибринолитическими системами) [286].

В настоящее время также активно идет изучение влияния воспаления, как локального (в атеросклеротической бляшке), так и системного, на патогенез ИБС. Однако, четкого понимания особенностей взаимодействия этих систем между

собой нет. Оценка взаимосвязи между эндотелиальной функцией, состоянием тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза, эндогенного фибринолиза и степенью выраженности воспаления позволит уточнить имеющиеся прогностические алгоритмы и выработать оптимальные протоколы лечения.

Степень разработанности темы

В настоящее время существует большое количество исследований, посвященных изучению влияния эндотелиальной дисфункции на патогенез и течение ИБС. Эндотелий является функционально активным органом, который регулирует тонус сосудистой стенки, отвечает за процессы образования и лизиса тромба, ангиогенез, адгезию лейкоцитов и моноцитов и т.д. Его функцию могут нарушать различные внешние воздействия, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение. В свою очередь развившаяся эндотелиальная дисфункция приводит к формированию атеросклеротических бляшек, активному тромбообразованию и воспалительному процессу в стенке сосуда. На практике эндотелиальная дисфункция выявляется у 90-93% пациентов с ОИМ. Наличие эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС ассоциировано с плохим прогнозом [166, 264, 275]. Ранее была продемонстрирована связь между функциональным состоянием эндотелия, измеренным с помощью теста эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии (ЭЗВД), и кровотоком в инфаркт-связанной артерии (ИСА) у пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST [16, 17]. Более того, результат фармакологического фибринолиза, как было выявлено ранее, также зависит от функционального состояния эндотелия, измеренного с помощью теста ЭЗВД [31].

Активация системы гемостаза играет важную роль в развитии жизнеугрожающих осложнений ИБС. Так, в поданализе исследования PLATO была показана взаимосвязь между структурой фибриновых волокон и их устойчивостью к лизису [312]. Р.Е. Morange и соавт., в свою очередь показали, что уровень фибриногена и Д-димера напрямую связаны с риском сердечно-сосудистой смерти у пациентов со стабильной ИБС [236]. А процесс формирования тромба, оцененный с помощью турбидиметрического метода является предиктором сердечно-

сосудистых событий у пациентов с хроническими формами ИБС [117]. М. Логиновой и соавт. была описана роль циркулирующих тромбоцитарно-моноцитарных комплексов в развитии внутрибольничных и отдаленных осложнений острого инфаркта миокарда [220]. В целом, угнетение эндогенного фибринолиза, а также активация процессов тромбообразования ассоциированы с плохим прогнозом пациентов с ИБС [76, 245, 366].

Состояние липидного обмена напрямую влияет на развитие ИБС и его осложнений. Так повышенный уровень ЛПНП достоверно повышает риск развития атеросклероза и его осложнений, таких как ОИМ, острый инсульт и т.д. [95]. Последнее время все больше внимания уделяется апо-белкам, в первую очередь апо-В100, который входит в состав всех проатерогенных молекул и его уровень прямо коррелирует с сердечно-сосудистым риском [88]. Повышенный же уровень Lp (a) имеет даже большую прогностическую ценность, чем ЛПНП. Не случайно последние разработанные гиполипидемические средства, влияющие на рецептор PCSK9, также направлены и на снижение уровня Lp (a) [109].

Воспаление играет важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза. При этом, имеет значение как неинфекционное, так и инфекционное воспаление. Так, существует большое количество данных, указывающих на активное участие и поддержания воспаления в атеросклеротической бляшке лейкоцитами и различными видами цитокинов [212, 214]. Иммунная система участвует в дестабилизации атеросклеротической бляшки, в первую очередь за счет массивного высвобождения матриксных металлопротеиназ макрофагами и нарушения синтеза коллагена [140]. Инфекционные агенты также могут влиять как на состояние эндотелия, так и на развитие и прогрессирование атеросклероза. Так, Лебедевой и соавт. была показана взаимосвязь между цитомегаловирусом и эндотелиальной функцией у пациентов с ОИМпST, независимо от наличия других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [204].

Таким образом, учитывая известное влияние эндотелиальной функции, гемостаза и воспалительных процессов на возникновение, течение и

прогрессирование ИБС, важным является понимание взаимосвязи этих систем между собой.

Цель исследования

Разработать новые подходы для улучшения эффективности лечения и прогноза пациентов с ИБС на основании изучения системы гемостаза, эндотелиальной функции и воспалительной реакции.

Задачи исследования

1. Изучить состояние гемостаза, эндотелия и маркеров воспаления у пациентов с различными формами ИБС (острый инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз) в сравнении с практически здоровыми добровольцами и пациентами с коронавирусной инфекцией (контрольные группы).

2. Изучить взаимосвязь между активацией различных звеньев гемостаза, функциональным состоянием эндотелия и системным воспалением у пациентов с различными формами ИБС.

3. Оценить активацию гемостаза, функциональное состояние эндотелия и маркеров воспаления у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от кровотока в инфаркт-связанной артерии.

4. Оценить активацию гемостаза, функциональное состояние эндотелия и маркеров воспаления у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе в зависимости от кровотока в инфаркт-связанной артерии во время индексного события.

5. Оценить влияние активации различных звеньев гемостаза, функционального состояния эндотелия, а также системного воспаления на риск возникновения внутригоспитальных ишемических осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда.

6. Оценить влияние активации различных звеньев гемостаза, функционального состояния эндотелия, а также системного воспаления на риск возникновения отдаленных ишемических осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда.

7. Оценить влияние активации различных звеньев гемостаза, функционального состояния эндотелия, а также системного воспаления на риск возникновения внутригоспитальных и отдаленных геморрагических осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда.

8. Сопоставить особенности воспалительной реакции у пациентов с острыми инфарктом миокарда и коронавирусной инфекцией.

Научная новизна

Впервые, на основании оценки параметра тромбообразования и маркера воспаления разработан алгоритм, позволяющий выявить пациентов с острым инфарктом миокарда, которые имеют высокий риск развития внутригоспитальных ишемических осложнений. При значении размера тромба на 25 минуте (A25, ротационная тромбоэластометрия) выше 58 мм в сочетании с повышением отношения абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам выше 4,5 значительно увеличивается вероятность наступления внутригоспитальных ишемических осложнений (увеличение A25 на 1 мм увеличивает вероятность на 16,5%, а увеличение нейтрофилы/лимфоциты на 1 - на 54,1%).

Впервые, на основании оценки состояния гемостаза разработан алгоритм, позволяющий выявить пациентов с острым инфарктом миокарда, которые имеют высокий риск развития отдаленных ишемических осложнений. При значении размера тромба на 15 минуте (A15, ротационная тромбоэластометрия) выше 59 мм в сочетании с повышением времени начала лизиса тромба (LOT, тромбодинамика) выше 24,1 мин значительно увеличивается вероятность наступления отдаленных ишемических осложнений (увеличение A15 на 1 мм увеличивает вероятность на 13%, а увеличение LOT на 1 мин- на 6,6%).

Впервые разработан алгоритм, позволяющий, опираясь на параметры эндогенного фибринолиза, выявить пациентов с острым инфарктом миокарда, которые имеют высокий риск развития отдаленных геморрагических осложнений. Снижение времени начала лизиса тромба (LOT, тромбодинамика) меньше 32 мин увеличивает вероятность наступления геморрагических осложнений (снижение на 1 мин увеличивает вероятность на 7,3%).

Впервые показаны взаимосвязи между эндотелиальной функцией, гемостазом и маркерами системного воспалительного ответа при разных типах воспалительной реакции: неинфекционном на примере острого инфаркта миокарда и вирусном на примере новой коронавирусной инфекции.

Впервые показано, что недавно перенесенная коронавирусная инфекция (повышение уровня Ig G к N-белку выше 2,99 S/C) у пациентов с острым инфарктом миокарда достоверно ухудшает отдаленный ишемический прогноз пациента.

Впервые показаны особенности активации тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза при коронавирусной инфекции и остром инфаркте миокарда. При остром инфаркте миокарда повреждение эндотелия запускает в первую очередь воспалительную реакцию и активацию тромбоцитарного звена гемостаза, в то время как при коронавирусной инфекции – воспалительный процесс вызывает повреждение эндотелия с последующей активацией преимущественно плазменного звена гемостаза; активация тромбоцитов носит вторичный характер, но сохраняется длительное время.

Теоретическая и практическая значимость работы

В данной работе показаны особенности течения неинфекционного (острый инфаркт миокарда) и вирусного (коронавирусная инфекция) воспаления с учетом их влияния на эндотелиальную функцию и различные звенья гемостаза. Учитывая тот факт, что организм человека непрерывно сталкивается с различными инфекционными агентами и пандемиями, понимание их воздействия на состояние эндотелия и гемостаза, и, как результат на возникновение, прогрессирование и развитие осложнений ИБС является крайне важным.

В современных рекомендациях по лечению пациентов с острым коронарным синдромом указаны различные схемы назначения двойной дезагрегантной терапии (от 1 до 36 месяцев), в данной работе был разработан алгоритм, позволяющий по состоянию гемостаза, спрогнозировать развитие ишемических и геморрагических осложнений острого инфаркта миокарда, а также рассмотреть на основании этого коррекцию продолжительности и интенсивности двойной дезагрегантной терапии.

Также в действующих рекомендациях указана возможность назначения противовоспалительной терапии колхицином пациентам с острым коронарным синдромом. В настоящей работе показано, что недавно перенесенная коронавирусная инфекция повышает риск отдаленных ишемических осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда, и назначение этим пациентам противовоспалительной терапии может повлиять на их прогноз.

Методология и методы исследования

В данном исследовании пациентам с ИБС и коронавирусной инфекцией, а также практически здоровым добровольцам проводилось комплексное обследование. Оно включало в себя сбор анамнеза, оценку факторов риска и принимаемой терапии, физикальные и инструментальные методы обследования, такие как эхокардиография, коронарография (пациентам с ИБС), компьютерная томография легких (пациентам с коронавирусной инфекцией). Также пациентам и здоровым добровольцам проводился забор крови для проведения общего анализа крови, биохимического анализа крови (с оценкой уровня вч-СРБ, креатинина, АЛТ, АСТ, глюкозы), коагулограммы (АЧТВ, ПТВ, МНО, Д-димер).

Для оценки эндотелиальной функции использовали тест эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии и определение антигена фактора фон Виллебранда в плазме крови. Для оценки состояния гемостаза проводились следующие исследования: импедансная агрегометрия в цельной крови с использованием арахидоновой кислоты, аденозиндифосфата и тромбина в качестве индукторов; ротационная тромбоэластометрия в цельной крови для оценки тромбообразования и эндогенного фибринолиза; тромбодинамика в плазме крови, обедненной тромбоцитами в режимах тромбообразования и фибринолиза для оценки образования и лизиса сгустка; оценка концентрации и активности тканевого активатора плазминогена, урокиназного активатора плазминогена и тромбинактивируемого ингибитора фибринолиза.

Для оценки системного воспаления проводилось измерение цитокинов в сыворотке крови, а также протеомный анализ белков плазмы крови. Для оценки

недавно перенесенной коронавирусной инфекции проводилось измерение Ig G к N-белку в сыворотке крови пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Пациенты со сниженным кровотоком в инфаркт-связанной артерии (TIMI 0-1) характеризуются более выраженной эндотелиальной дисфункцией, более активными процессами образования тромба, снижением эндогенного фибринолиза и повышением маркеров воспаления по сравнению с пациентами с сохранным кровотоком в инфаркт-связанной артерии (TIMI 2-3).

2. Повышенный уровень тромбообразования, оцененный с помощью ротационной тромбоэластометрии в сочетании с угнетением эндогенного фибринолиза, оцененного методом тромбодинамики, позволяют выявить пациентов с острым инфарктом миокарда с повышенным риском отдаленных ишемических осложнений и рассмотреть возможность коррекции им длительности и интенсивности дезагрегантной терапии.

3. Повышенный уровень маркеров эндогенного фибринолиза, оцененный с помощью тромбодинамики, позволяет выявить пациентов с острым инфарктом миокарда с повышенным риском отдаленных геморрагических осложнений и рассмотреть возможность коррекции им продолжительности и интенсивности дезагрегантной терапии.

4. Неинфекционное (острый инфаркт миокарда) и вирусное (коронавирусная инфекция) воспаления имеют разный патогенез развития, но оба оказывают влияние на эндотелиальную функцию, гемостаз и воспалительные маркеры. Недавно перенесенная коронавирусная инфекция у пациентов с ОИМ достоверно ухудшает их прогноз.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов подтверждена достаточным клиническим материалом (439 человек) и репрезентативностью выборки. Обоснованность результатов исследования обеспечивается большим объемом и длительным сроком наблюдения, а также валидностью используемых методик. Достоверность полученных данных обоснована путем современного

статистического анализа. Результаты данной работы не противоречат современным представлениям об изучаемой проблеме.

Апробация результатов

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедры кардиологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко, кафедры внутренних болезней стоматологического факультета научно-образовательного института стоматологии им. А.И. Евдокимова ФГБОУ «Российский Университет Медицины» Минздрава РФ, а также кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, протокол №4 от 27.02.2024г.

Материалы диссертации доложены на: европейских конгрессах кардиологов, ESC, 2017, 2019, 2020 гг., европейских конгрессах по атеросклерозу, EAS, 2017, 2018, 2019, 2020 гг., европейский конгресс по неотложной кардиологии, ACC, 2018 г., Московской ассамблее «Здоровье столицы» 2018, 2019 гг., форуме университетской науки МГМСУ им. А.И. Евдокимова 2018 г., Московском конгрессе кардиологов 2021 г., Московской школе кардиологов: кардиология: от теории к практике 2019, 2020, 2021, 2022, 2023 гг., школе Московского эндокринолога 2021 г., IV научно-методическом форуме организаторов здравоохранения 2022 г., VI межрегиональной научно-практической конференции, Саратов, 2022 г., X конференции с международным участием «Креативная кардиология и кардиохирургия. Новые технологии диагностики и лечения заболеваний сердца 2022», V научно-методическом форуме организаторов здравоохранения 2023 г., Российском национальном конгрессе кардиологов 2023 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 24 научные работы, из них 16 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, в том числе 3 статьи в международных изданиях, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science. Тезисы докладов - в сборниках журналов «Atherosclerosis» (5 публикаций), «European Heart

Journal» (2 публикации), «Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis» (1 публикация), индексируемых в международных изданиях Scopus и Web of Science.

Внедрение результатов исследования

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации внедрены в лечебный процесс Университетской клиники кардиологии на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы», а также в учебный процесс на кафедре кардиологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского Университета Медицины.

Личное участие соискателя в разработке проблемы

На основании анализа последних литературных данных автором осуществлен выбор направления и дизайн исследования, разработаны материалы и методы данного исследования, обозначены цели и задачи работы. Автором проведен отбор пациентов и контрольных групп. Под руководством автора и при его личном участии проведена оценка функционального состояния эндотелия, а также анализы крови для оценки состояния гемостаза и уровня воспалительных маркеров. Автором проведен анализ полученных результатов и сделаны выводы и практические рекомендации по исследованию.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 316 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных изложению материалов и методов, результатов исследования, обсуждения полученных данных, выводов и практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 368 источников (74 отечественных и 294 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 118 таблицами, 73 рисунками.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Определение. Эпидемиология

ИБС – заболевание, возникающее из-за несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой (ишемия), которое развивается вследствие поражения коронарных артерий, в большинстве случаев атеросклерозом [351].

По данным мировой статистики заболеваемость ИБС за последние десятилетия увеличилась на 74,9% (в 2017 году по сравнению с 1990 годом), однако, стандартизированный по возрасту коэффициент заболеваемости и смертность снизились (на 11,8% и 27,4% соответственно). Причем наибольшее снижение наблюдается в странах с высоким уровнем развития и высоким средним доходом. Тем ни менее, ежегодная общемировая смертность от острых форм ИБС и их осложнений остается по-прежнему, высокой (около 16% от числа всех смертей) [126].

Схожая ситуация наблюдается и в Российской Федерации. ИБС в структуре болезней сердечно-сосудистой системы имеет лидирующее положение [40]. При этом в последние годы также, как и во всем мире, отмечается тенденция к общему снижению летальности от острых форм ИБС, в первую очередь за счет улучшения показателей оказания этим пациентам экстренной помощи [23, 59].

Длительное время считалось, что ИБС поражает преимущественно мужчин, и мужской пол рассматривался как отдельный фактор риска развития ИБС [150]. И действительно, при оценке коронарного русла внутрисосудистыми методами, стало ясно, что у женщин имеется большее количество некальцинированных бляшек по сравнению с мужчинами, бляшки имеют меньшее по размерам ядро. В целом, у женщин частота встречаемости обструктивного поражения коронарного русла меньше, чем у мужчин [196]. Однако, исследования последних лет показали, что женщины, страдающие ИБС, имеют хуже прогноз и более тяжелое течение заболевания, по сравнению с мужчинами [238]. Во многом это связано с более

стертой клинической картиной у женщин, сложностью в диагностике ИБС, и более поздним началом лекарственной терапии.

1.2 Формы ИБС. Острый коронарный синдром. Классификация.

Диагностика

ИБС делится на хронический коронарный синдром и острый коронарный синдром [67].

К развитию ОКС, как будет подробно описано ниже, приводит разрыв фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки. Разрыв этой капсулы позволяет тромбогенному некротическому ядру атеросклеротической бляшки вступить в контакт с кровотоком. В ответ на повреждение капсулы запускается активный процесс тромбообразования, как тромбоцитарного, так и плазменного, что в свою очередь приводит к формированию тромба на поверхности «лопнувшей» атеросклеротической бляшки [2]. Далее возможны три основных пути развития событий:

- 1) полная окклюзия тромбом просвета коронарной артерии с развитием острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST);
- 2) частичное перекрытие просвета коронарной артерии с развитием острого инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (ОИМбпST);
- 3) частичное перекрытие просвета коронарной артерии без развития инфаркта миокарда – нестабильная стенокардия [101, 156, 335].

По какому из трех путей будет развиваться каждая конкретная ситуация, будет зависеть от целого ряда факторов: состояния эндотелия, баланса между свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем, наличия сопутствующих системных и воспалительных заболеваний и т.д.

Более того, как было показано 43 года назад DeWood и соавт., в 13% случаев у пациентов с ОИМпST отмечается спонтанное восстановление кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии, что получило название спонтанная

реперфузия коронарной артерии [127]. В более поздних работах уже было продемонстрировано, что такая спонтанная реперфузия может наблюдаться даже в 30% случаев. С другой стороны, у 20-25% пациентов с ОИМбпST может, наоборот, сохраняться окклюзия коронарной артерии [180, 324]. Именно из-за такого несоответствия между данными ЭКГ и кровотоком в ИСА в настоящее время появляется все больше и больше работ, предлагающих делить ОИМ на «окклюзирующий инфаркт миокарда» и «неокклюзирующий инфаркт миокарда» [83, 84, 234].

Острый инфаркт миокарда – это некроз кардиомиоцитов, возникающий вследствие нарушения кровоснабжения. Диагноз острого инфаркта миокарда, согласно Четвертому универсальному определению, ставится, когда есть динамика кардиоспецифичного тропонина в сочетании с хотя бы одним из следующих признаков:

- симптомы ишемии миокарда;
- новые изменения на электрокардиограмме (ЭКГ);
- образование патологических зубцов Q на ЭКГ;
- признаки появления новых зон нарушенной сократимости с помощью различных методов визуализации;
- выявление интракоронарного тромбоза на ангиографии или аутопсии [325].

1.3 Формы ИБС. Хронический коронарный синдром (ХКС). Классификация.

Диагностика

К ХКС (стабильной ИБС) относятся следующие формы ИБС:

- стенокардия напряжения;
- пациенты с вновь возникшей хронической сердечной недостаточностью или дисфункцией левого желудочка и подозрением на наличие ИБС;
- асимптомные или симптомные пациенты со стабильным течением, у которых в анамнезе был острый коронарный синдром и/или ЧКВ;

- пациенты с вазоспастической или микроваскулярной стенокардией;
- асимптомные пациенты, у которых ИБС была выявлена при скрининге.

Диагноз ХКС основан в первую очередь на клинической картине стенокардии напряжения, а также на результатах неинвазивных (компьютерная томография коронарных артерий с в\в контрастированием) и инвазивных методов (коронарография) визуализации коронарного русла, а также выявлении признаков рубцовых изменений миокарда или стресс-индуцированной ишемии миокарда с помощью ЭХО КГ, стресс-ЭХО КГ, магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, стресс-МРТ сердца, сцинтиграфии миокарда и др [37, 50, 246, 335].

1.4 Патогенез ИБС. Атеросклероз

Атеросклероз является основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний. Процесс атеросклероза начинается с активации эндотелия и сопровождается каскадом событий (накопление липидов, фиброзных элементов и кальциноза), которые в конечном счете и приводят к сужению сосуда и активации воспалительных процессов. Образующаяся бляшка (атерома) и является морфологическим субстратом различных форм ИБС [171].

Эндотелий представляет собой гетерогенный монослой, образованный эндотелиальными клетками, которые выстилают внутреннюю поверхность сосуда и представляют собой первый барьер для молекул, клеток или патогенов, циркулирующих в кровотоке. В крупных сосудах внутренний слой или интима, представляет собой слой эндотелиальных клеток плюс коллагеновые и эластические волокна. Эндотелий расположен между циркулирующей кровью и тканями, работая как передатчик и преобразователь сигналов, путем выработки биологически активных веществ. Различные механические силы (например, артериальное давление и напряжение сдвига), действующие на артериальную стенку, влияют на физиологические функции эндотелия, такие как регуляция гомеостаза, тонуса и целостности сосудов. Помимо роли этих сил в гомеостазе,

было показано, их участие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе в патогенезе атеросклероза, влияя как на возникновение, так и на прогрессирование заболевания [27, 158, 364]. Атеросклероз начинается с эндотелиальной дисфункции, которая сопровождается накоплением липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и их модификацией в интиме [240]. Модифицированные ЛПНП, в первую очередь за счет оксидативного стресса, вместе с дополнительными проатерогенными факторами, способствуют активации эндотелиальных клеток, что приводит к накоплению моноцитов в интиме. Модифицированные ЛПНП активно захватываются дифференцированными моноцитами и гладкомышечными клетками сосудистой стенки, которые способствуют образованию пенных клеток. Кроме того, активируется несколько воспалительных сигнальных путей, что позволяет сформировать липидную полоску, которая и представляет собой первый признак атеросклероза и характеризуется значительным накоплением липидов как внутри клеток (макрофагов и гладкомышечных клетках), так и во внеклеточной среде [74, 359].

Следующий этап – это образование атеросклеротической бляшки, который характеризуется переходом от липидной полоски к разрастанию ткани самой бляшки: формируется некротическое ядро, которое состоит из богатой липидами области. Для стабилизации бляшки некротическое ядро покрывается волокнами, образуя таким образом фиброзную капсулу. Некротическое ядро и фиброзная капсула являются отличительной чертой далеко зашедшего атеросклероза. На данном этапе процесс является практически необратимым [221]. По мере роста атеросклеротической бляшки, некротическое ядро увеличивается в размерах в основном вследствие двух факторов: гибели макрофагов и нарушения эффероцитоза (процесса, который удаляет апоптотические клетки). Оба события способствуют прогрессированию воспаления, окислительному стрессу и процессов тромбообразования, а также способствуют гибели соседних клеток, таких как гладкомышечные, повышая нестабильность бляшек [216].

В результате вышеописанных процессов образуются два основных типа атеросклеротических бляшек: стабильные и нестабильные. Стабильные

атеросклеротические бляшки характеризуются маленьким некротическим ядром и толстой фиброзной капсулой, в то время как нестабильные, наоборот, имеют большое некротическое ядро и тонкую капсулу. Чем активнее течет процесс воспаления в ядре атеросклеротической бляшки и окружающих тканях, тем больше вероятность, что капсула атеросклеротической бляшки повредится, и бляшка станет осложненной.

Стабильные атеросклеротические бляшки лежат в основе стабильной ИБС (стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз), вызывая постепенное сужение просвета коронарной артерии и преходящую ишемию во время физической нагрузки. В то время как нестабильные атеросклеротические бляшки в конечном счете приводят к образованию осложненных бляшек и развитию различных форм острого коронарного синдрома (ОКС: нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, острого инфаркта миокарда без подъема сегмента ST) [211, 307].

Описанный механизм является классическим пониманием процесса развития и прогрессирования атеросклероза, а также развития его осложнений. Тем не менее, в последнее время появилось большое количество работ, основанных на неинвазивных способах оценки коронарного русла (в первую очередь компьютерной томографии коронарных артерий), говорящих, что важное значение в развитии осложнений атеросклероза и в формировании острых коронарных событий, играет не столько размеры атеросклеротических бляшек, сколько протяженность поражения коронарного русла. И в большинстве случаев к развитию острых форм ишемической болезни сердца приводят атеросклеротические бляшки, значимо не суживающие просвет коронарной артерии [308].

1.5 Патогенез ИБС. Липидный обмен

Ведущую роль в развитии атеросклероза играет липидный обмен. Основными липидами, циркулирующими в плазме крови являются холестерин и триглицериды. Холестерин выполняет целый ряд биологически важных функций: он входит в состав клеточных мембран, участвует в синтезе стероидных гормонов и желчных кислот и др [340]. Триглицериды являются важным источником энергии и структурных жирных кислот, необходимых для образования фосфолипидов, важного компонента клеточных мембран. В кровотоке холестерин и триглицериды находятся в форме липопротеинов, которые по своей плотности делятся на ЛПВП, ЛПОНП, ЛПНП, хиломикроны [265]. Липопротеины содержат апо-белки, которые находятся на поверхности липопротеинов и выполняют целый ряд функций, таких как связывание с рецепторами, активация транспорта липидов и метаболизм энзимов. Аполипопротеин В100 является основным переносчиком эндогенных липидов, он секретируется печенью в качестве основного аполипопротеинового компонента ЛПОНП и ЛПНП. Более короткая форма этого аполипопротеина, аполипопротеин В48, секретируется кишечником в качестве основного структурного компонента хиломикронов, которые переносят экзогенные липиды.

Большие, богатые триглицеридами ЛПОНП и хиломикроны также содержат различные малые аполипопротеины (аполипопротеины AI, AII, AIV, CI, CII, CIII и E), которые входят во фракцию ЛПВП после удаления триглицеридов липазами. Аполипопротеин AI секретируется как кишечником, так и печенью и является основным аполипопротеиновым компонентом ЛПВП, который играет важную роль в обратном транспорте холестерина в печень из периферических тканей [109].

Существует три основных пути регуляции обмена липидов в организме: экзогенный, эндогенный и обратный. Во время экзогенного пути происходит поступление холестерина и триглицеридов с пищей через кишечник. После всасывания в кишечнике, они включаются в хиломикроны, регулируемые транспортером Niemann-Pick C1-Like 1 и микросомальным триглицеридным транспортным белком. Хиломикроны доставляют жир в жировую ткань с помощью

липопротеинлипазы, что позволяет ему быстро усваиваться в виде жирных кислот. После того, как остаток хиломикрона становится достаточно маленьким, он удаляется из плазмы печенью с помощью apoE, связываясь с остаточным рецептором или с рецептором ЛПНП. Оставшийся поверхностный материал и аполипопротеины (AI, AII, AIV, CII, CII и E) встраиваются в пул ЛПВП.

Во время эндогенного пути жирные кислоты, поступающие в печень в связке с альбумином или вновь синтезированные, реэстерифицируются с образованием триглицеридов и вместе с холестерином соединяются с ApoB с образованием ЛПОНП. Эти крупные липопротеины, богатые триглицеридами, попадают в плазму между приемами пищи и доставляют жир в жировую ткань и мышцы через липопротеинлипазу, что позволяет ему усваиваться в виде жирных кислот. После того, как образующийся липопротеин становится достаточно малым, он либо поглощается непосредственно печенью, либо превращается в ЛПНП с помощью липазы печени. Полученный ЛПНП затем может быть поглощен периферическими тканями через рецепторы ЛПНП. Любые избыточные частицы ЛПНП окончательно удаляются печенью через рецепторы ЛПНП.

Наконец, обратный путь опосредован ЛПВП, которые подавляют развитие атеромы и атеросклеротического поражения сосудов путем транспорта избытка тканевого холестерина в печень, где он превращается в желчные кислоты и выводится из организма [109].

ЛПНП, как было описано выше, играют ключевую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза, и их элевация достоверно коррелирует с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и с прогнозом пациентов [95, 237]. В последнее время все большее количество работ посвящено роли апо-белков в развитии сердечно-сосудистых осложнений [119]. Наиболее изучен апобелок- апо-В, который может выступать более точным маркером сердечно-сосудистого риска по сравнению с общепризнанным ЛПНП, так как отражает суммарное число проатерогенных частиц [72, 88]. В рекомендациях 2021 года Канадского сердечно-сосудистого общества предлагается измерять именно апо-В для оценки этого риска [260].

Еще один липопротеин, содержащий апо-В является липопротеин (а) (Lp (a)). Апо-В в Lp (a) связан с гидрофильным, сильно гликолизированным протеином аполипопротеином (а) [276]. Lp (a) является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда и ишемический инсульт, а также для развития кальциноза аортального клапана с формированием аортального стеноза [131]. Lp (a) является также гомологом плазминогена, тем самым угнетая эндогенный фибринолиз, а также активирует агрегацию тромбоцитов, чем способствует более активному тромбообразованию [90]. В поданализе исследования ASPREE было показано, что назначение аспирина для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий может быть оправдано в случае повышения у этих людей уровня Lp (a) [197].

1.6 Патогенез ИБС. Эндотелиальная дисфункция

Эндотелий, как было сказано выше, является функционально активным эндокринным органом, который регулирует тонус сосудистой стенки, отвечает за процессы образования и лизиса тромба, ангиогенез, адгезию лейкоцитов и моноцитов и т.д. Из-за плотных межклеточных соединений эндотелий формирует барьер, который избирательно ограничивает движение макромолекул. Активированные эндотелиальные клетки могут продуцировать различные цитокины, хемокины и факторы роста, которые способствуют пролиферации, миграции и изменению проницаемости эндотелиальных клеток [313]. К развитию эндотелиальной дисфункции приводит множество факторов, таких как сахарный диабет, курение, артериальная гипертензия, окисленные липиды и т.д. Все это способствует развитию воспалительного процесса, что приводит к увеличению продукции интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли- α , С-реактивного белка. Они в свою очередь стимулируют так называемый «провоспалительный фенотип эндотелия», который характеризуется увеличением экспрессии E-селектина, молекул сосудистой адгезии (VCAM-1),

молекул внутриклеточной адгезии (ICAM-1) и др. В результате, нарушается активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), которая катализирует синтез оксида азота (NO). NO необходим для расслабления гладкомышечных волокон (эндотелий-зависимая вазодилатация). Он является атеропротекторной молекулой, поскольку противодействует атерогенезу и его осложнениям. Также, NO участвует в снижении агрегации тромбоцитов; окислении и воспалении тканей; активации тромбогенных факторов; роста, пролиферации и миграции клеток и др [71, 113, 233, 313]. Таким образом, развитие эндотелиальной дисфункции является пусковым и поддерживающим фактором атеросклероза и его осложнений (ХКС и ОКС). И действительно, эндотелиальная дисфункция выявляется у большинства пациентов с ОИМ (по некоторым данным у 93% пациентов). Наличие эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС ассоциировано с плохим прогнозом [7, 14, 42, 128, 166, 288].

Эндотелиальная дисфункция описана для различных заболеваний. Так, помимо ИБС, она выявляется у пациентов с заболеваниями периферических сосудов [336], инсультом [122], сахарным диабетом и инсулинорезистентностью [258, 353], хронической болезнью почек [357], онкологическими заболеваниями [129]. Эндотелиальная дисфункция является одним из ведущих механизмов развития кардиомиопатии Такотсубо (болезни «разбитого сердца»): у пациентов с данной кардиомиопатией эндотелиальная функция, оцененная с помощью теста эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии, достоверно хуже по сравнению с пациентами с острым инфарктом миокарда и со здоровыми добровольцами [105, 332].

Наконец, эндотелиальная дисфункция описана у пациентов с различными инфекционными заболеваниями. Клинические данные указывают на тот факт, что инфекция вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) связана с эндотелиальной дисфункцией. Молекулярные исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что это, по крайней мере, частично опосредовано воздействием ВИЧ на эндотелиальную клетку и белков ВИЧ-инфекции на окислительный стресс в сосудистой стенке [228]. Для вирусов гриппа, а также для коронавирусной инфекции описано

повреждение эндотелиальных клеток вирусом, который способствует нарушению целостности эндотелиального барьера путем как непосредственного повреждения эндотелиальных клеток, так и активации продукции цитокинов вплоть до развития цитокинового шторма [81, 354].

1.7 Методы оценки функционального состояния эндотелия

Большинство методов функциональной оценки состояния эндотелия основаны на способности эндотелия вызывать вазодилатацию в ответ на фармакологические и физиологические стимулы, которые увеличивают высвобождение NO эндотелиальными клетками. Стандартным методом оценки функционального состояния эндотелия является тест эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии (ЭЗВД), который был описан впервые в 1992 году D S Celermajer и соавт. [110]. Метод основан на измерении с помощью ультразвука процента расширения плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемию. Ранее И.Л. Уразовской и соавт. было показано, что у пациентов с ОИМ с отсутствием или значимым снижением кровотока в ИСА отмечается достоверное снижение теста ЭЗВД по сравнению с пациентами с сохранным кровотоком [62], также Е.Ю. Васильева и соавт, продемонстрировали достоверную корреляцию между окклюзией ИСА и тестом ЭЗВД [331]. Более того, результат фармакологического фибринолиза также зависит от функционального состояния эндотелия, измеренного с помощью теста ЭЗВД [31].

Помимо неинвазивных методов оценки функционального состояния эндотелия существуют также инвазивные: интракоронарная инфузия ацетилхолина расширяет нормальные коронарные артерии в присутствии интактного эндотелия посредством стимуляции выработки NO эндотелиальными клетками. Однако при наличии эндотелиальной дисфункции ацетилхолин приведет к сужению сосудов в результате своего прямого воздействия на нижележащие гладкомышечные клетки.

Вместо ацетилхолина в качестве стимулов для выработки NO также могут использоваться интракоронарные инфузии других вазоактивных веществ, таких как брадикинин, серотонин или субстанция P [327].

Повреждение эндотелия приводит к высвобождению различных факторов, которые могут быть обнаружены в кровотоке и потенциально использованы в качестве маркеров эндотелиальной дисфункции. Наиболее часто используемыми маркерами эндотелиальной дисфункции кровообращения являются: эндотелин-1, фактор фон Виллебранда (фФВ), тканевой активатор плазминогена, ингибитор тканевого активатора плазминогена 1 типа и молекулы адгезии (VCAM, ICAM, P-селектин) [264].

1.8 Патогенез ИБС. Гемостаз

При повреждении эндотелия, а также в случае разрушения фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки обнажаются субэндотелиальный слой, в первую очередь, волокна коллагена, фФВ и некротическое ядро бляшки [47]. Это запускает процесс тромбообразования на поверхности.

В целом процесс тромбообразования можно разделить на 4 основных этапа: 1) спазм сосуда; 2) формирование рыхлого временного тромбоцитарного тромба; 3) активация плазменного гемостаза; 4) формирование конечного «фибринового» тромба.

В артериальном русле основная роль в формировании тромба отводится тромбоцитам. Тромбоциты были открыты в 1882 году Giulio Bizzozero. Тромбоциты представляют собой дисковидные безъядерные клетки, созданные из мегакариоцитов, синтезируемых в костном мозге. Они имеют размер от 2 до 3 микрон. Мембрана тромбоцитов состоит из фосфолипидного слоя, на котором экспрессируются различные поверхностные рецепторы (комплекс гликопротеин Ib-IX-V, тромбоксановые рецепторы, P2Y₁₂ рецепторы, PAR- рецепторы и др). В

цитоплазме тромбоцитов содержится 4 типа гранул, которые участвуют в регуляции процессов плазменного гемостаза, репарации клеток, воспаления.

С помощью рецепторов тромбоцитов осуществляется процесс прикрепления тромбоцита к субэндотелию- адгезия тромбоцита (рисунок 1).

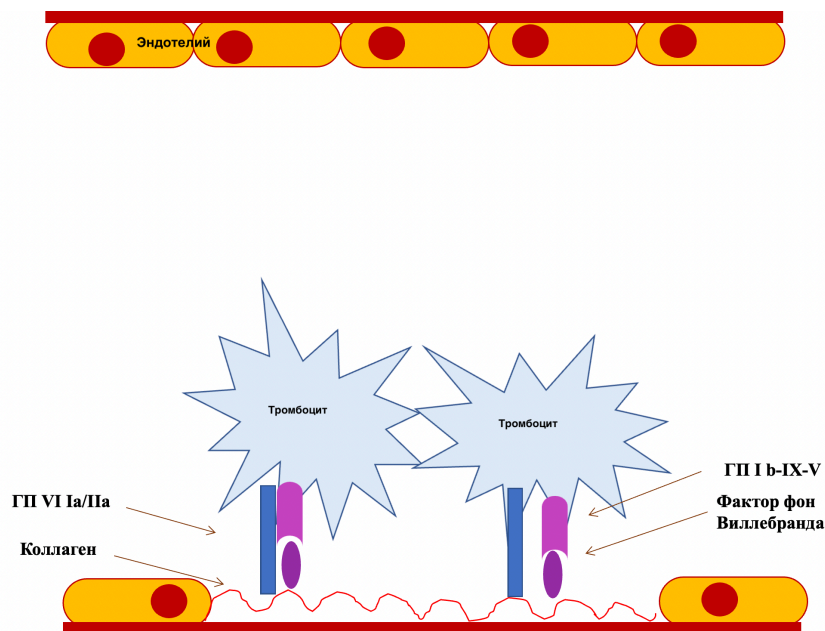


Рисунок 1 – Процесс адгезии тромбоцитов к субэндотелию

Активация тромбоцита приводит к выбросу гранул, которые способствуют привлечению других тромбоцитов, запуску плазменного гемостаза, активации процесса воспаления. В результате воздействия на рецепторы тромбоцитов соответствующих молекул происходит выход на поверхность тромбоцита гликопротеина (ГП) IIb\IIIa, который необходим для «склеивания» тромбоцитов друг с другом. ГП IIb\IIIa одного тромбоцита, ГП IIb\IIIa другого тромбоцита, а между ними мостик из коллагена или фактора фон Виллебранда, этот процесс получил название агрегация тромбоцитов (рисунки 2, 3).

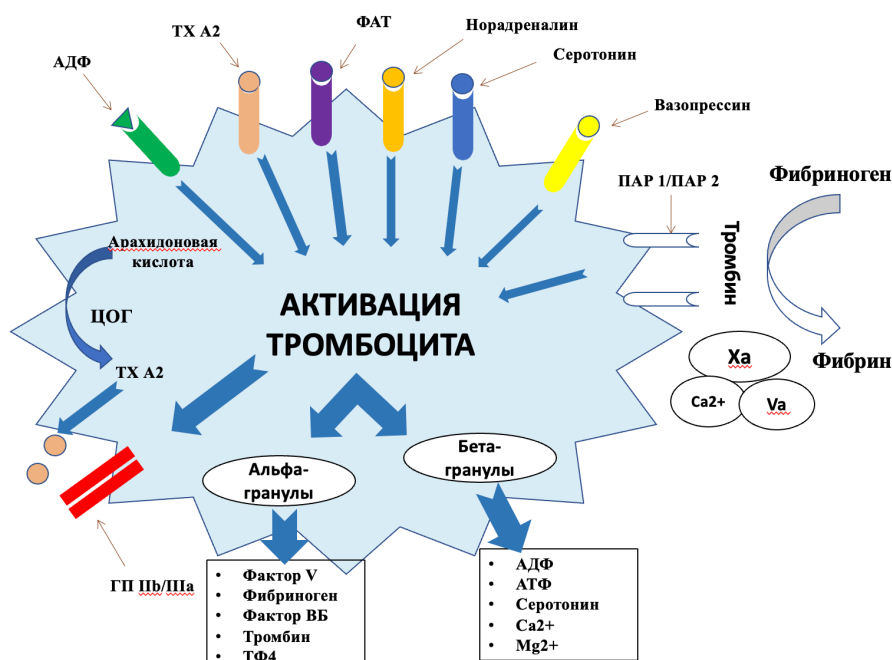


Рисунок 2 – Активация тромбоцита

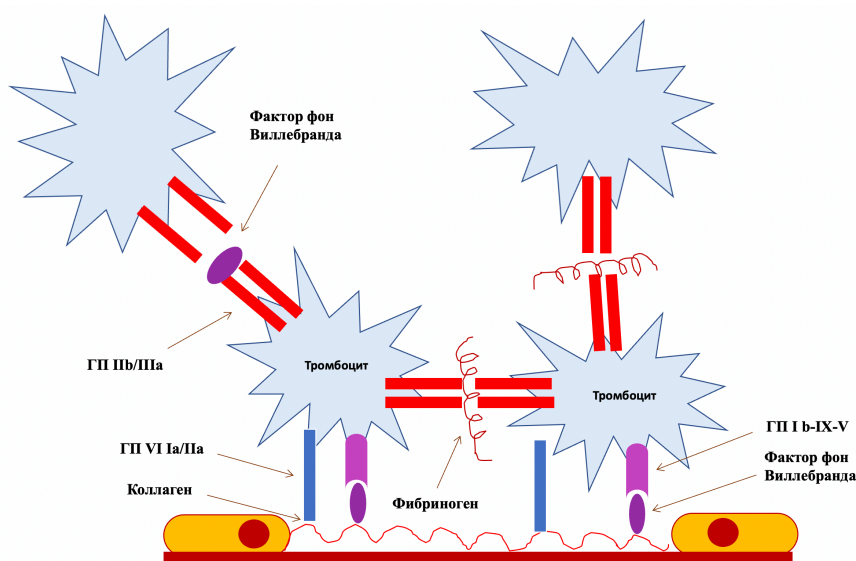


Рисунок 3 – Агрегация тромбоцитов

Получившийся тромб является рыхлым и легко подвергается разрушению током крови. Для окончательной стабилизации тромба необходима активация плазменного гемостаза. Плазменный гемостаз условно делят на внешний и внутренний пути активации. Конечным продуктом плазменного гемостаза является синтез нитей фибрина, которые «прошивают» тромб, делая его плотным и устойчивым к лизису (рисунок 4).

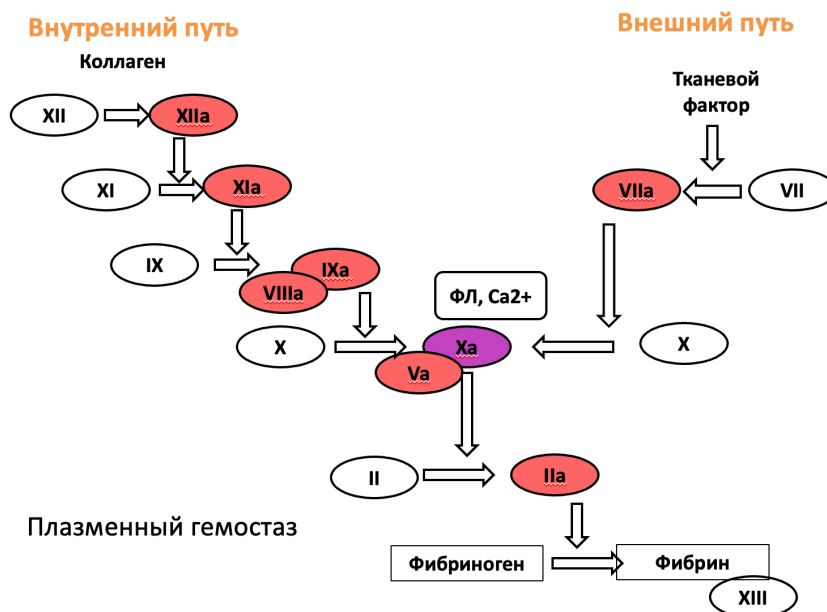


Рисунок 4 – Плазменный гемостаз

Параллельно с плазменным гемостазом активируется противосвертывающая и фибринолитические системы. Противосвертывающая система состоит из трех основных звеньев: антитромбин III, протеины С и S и ингибитор пути тканевого фактора. Основная задача противосвертывающей системы ограничить бесконтрольный рост тромба (рисунок 5).

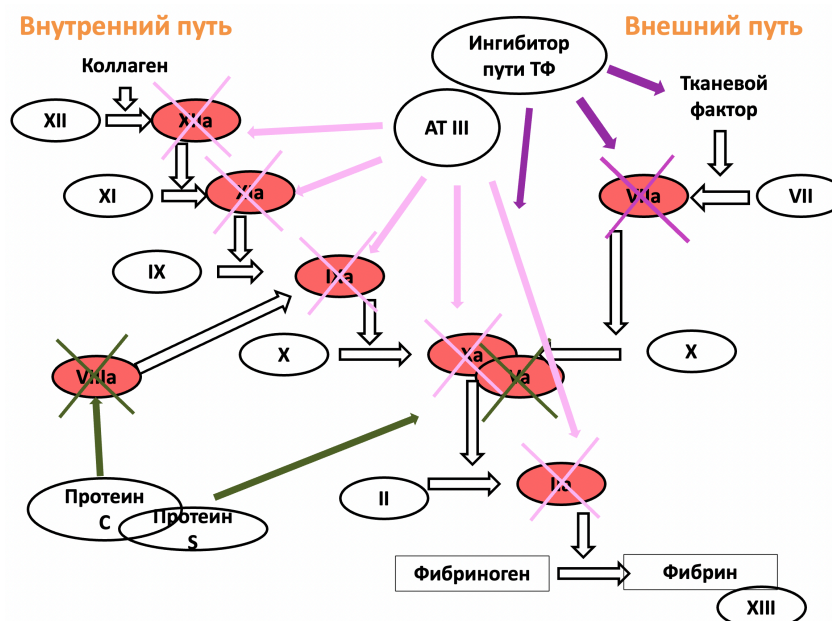


Рисунок 5 – Противосвертывающая система

Фибринолитическая же система активируется эндотелием, и направлена на растворение тромба с помощью молекулы плазмина. Плазмин же в свою очередь синтезируется из пламиногена под действием тканевого и урокиназного активаторов пламиногена (ТАП, УАП) (рисунок 6) [306]. На активность фибринолитической системы влияют специфические ингибиторы, такие как ингибиторы активатора пламиногена, антиплазмин, липопротеин а, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (ТАФИ).

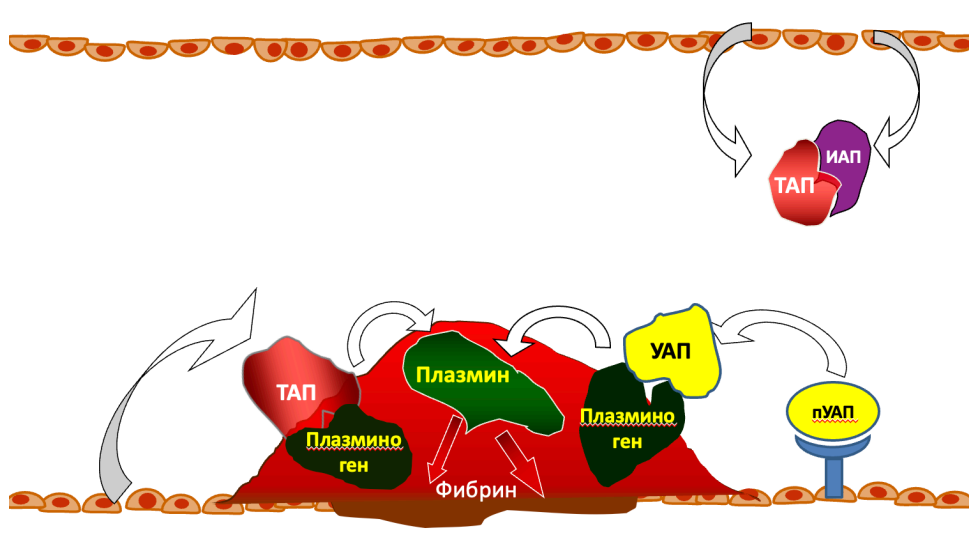


Рисунок 6 – Фибринолитическая система

Участие тромбоцитов в патогенезе ИБС складывается не только в инициации образовании тромба, который вызывает обтурацию коронарной артерии, но и в запуске процессов воспаления путем высвобождения медиаторов из гранул. Тромбоциты также стимулируют лейкоциты, преимущественно моноциты\макрофаги, и эндотелиальные клетки к экспрессии молекул адгезии и участию в ремоделированию сосудов. Осложненная атеросклеротическая бляшка у пациентов с ОКС также содержит лейкоциты. В результате образуются моноцитарно-тромбоцитарные комплексы, которые усиливают провоспалительные функции моноцитов, такие как высвобождение провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-8 и моноцитарного хемотаксического белка-1 [21]. М. Логиновой и соавт. была описана роль

циркулирующих тромбоцитарно-моноцитарных комплексов в развитии внутрибольничных и отдаленных осложнений острого инфаркта миокарда [220].

В серии работ было показано, что повышение воспалительных маркеров в крови, таких как вч-С-реактивный белок (вч-СРБ), фибриноген, IL-6, RANTES ассоциировано с худшим прогнозом пациентов с ИБС [200, 290].

Активация плазменного гемостаза и фибринолитической системы напрямую связаны с функциональным состоянием эндотелия. Чем более выражена эндотелиальная дисфункция, тем менее эффективно будет лизироваться тромб. Угнетение эндогенного фибринолиза, а также активация процессов тромбообразования ассоциированы с плохим прогнозом пациентов с ИБС [58, 117, 286]. Так, Р.Е. Morange и соавт., показали, что уровень фибриногена и Д-димера напрямую связаны с риском сердечно-сосудистой смерти у пациентов со стабильной ИБС [236]. Повышенный уровень ТАФИ, также увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда [366]. А процесс формирования тромба, оцененный с помощью турбидиметрического метода является предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХКС [245]. Напротив, хорошо функционирующий эндогенный фибринолиз может приводить к спонтанному восстановлению кровотока в инфаркт-связанной артерии, что достоверно улучшает прогноз пациентов [254, 350].

1.9 Методы исследования гемостаза

К методам исследования гемостаза могут быть отнесены параметры рутинной коагулограммы, такие как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), МНО, фибриноген, тромбиновое время, уровень Д-димера и т.д. В большинстве случаев для мониторинга работы нефракционированного гепарина или варфарина, этих параметров будет вполне достаточно. Однако, для полной и комплексной оценки гемостаза необходимо

использовать более подробные тесты, направленные на оценку каждого отдельного звена гемостаза.

Для оценки функции тромбоцитов помимо их обычного количественного определения, и оценки фенотипа [20, 53], используются методы оценки агрегации тромбоцитов. Выделяют импедансную и оптическую агрегометрию. Импедансная агрегометрия основана на регистрации изменений электрического сопротивления между электродами, на которые «налипают» тромбоциты под воздействием специфических индукторов. Оптическая агрегометрия регистрирует изменения светопропускания раствора при добавлении к нему различных индукторов агрегации тромбоцитов [139]. Импедансная агрегометрия считается более физиологичной, поэтому именно она и получила более широкое применение в реальной клинической практике. Основными методиками, используемыми в настоящее время являются VerifyNow и Multiplate, а также режим platelet mapping в тромбоэластографии. В современных рекомендациях указана возможность использования тестов АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов для выявления возможной резистентности пациентов к антиагрегантам- блокаторам P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Однако, данная рекомендация носит класс рекомендации IIb, потому что ни в одном исследовании по индивидуальному подбору антиагрегантной терапии по результатам агрегометрии не удалось достичь жестких конечных точек по большим сердечно-сосудистым событиям или риску кровотечений (исследования: GRAVITAS, ARCTIC, ANTARCTIC, TROPICAL-ACS) [108, 120, 267, 299].

Для оценки плазменного гемостаза используются различные методики, основанные как на оценке плазменного гемостаза в цельной крови, так и на отдельном измерении показателей тромбообразования и лизиса тромба в обедненной тромбоцитами плазме. Ротационная тромбоэластометрия-вискоэластичный тест, базирующийся на определении параметров образования и лизиса тромба в цельной крови вокруг вращающегося стержня как в условиях приближенных к естественным (в режиме NATEM), так и при добавлении различных активаторов различных путей свертывания (в режимах EXTEM, INTEM

и др). На основе результатов данного теста были разработаны алгоритмы лечения геморрагического шока и острой кровопотери в различных ситуациях [151], а также оценка состояния гемостаза у пациентов после сердечно-сосудистой хирургии [302]. Серия работ продемонстрировала возможность использования данного метода у пациентов с ОКС, для оценки функционального состояния тромбоцитов и геморрагического риска при применении антикоагулянтов [164].

Глобальный тест тромбоза также оценивает процессы тромбообразования и лизиса тромба в цельной крови. Кровь поступает в специальную коническую пробирку, в которой расположены два керамических шарика. Под действием напряжения сдвига тромбоциты активируются и начинается процесс тромбообразования, который фиксируется по времени прекращения поступления капель крови в резервуар, расположенный под конусом. Время возобновления поступления капель крови соответствует началу процесса лизиса [241]. Данный тест может быть использован в оценке эндогенного фибринолиза, и уже продемонстрировал в ряде работ свою эффективность в прогнозировании сердечно-сосудистых событий [117, 286].

Тромбодинамика – тест, позволяющий оценить именно плазменное звено гемостаза, так как проводится на бедной тромбоцитами плазме. В качестве индуктора тромбообразования в данном тесте используется тканевой фактор, а в качестве индуктора фибринолиза-урокиназа. Данный тест показал свою эффективность в оценке эффективности гепаринотерапии [65, 86].

В литературе имеется большое количество исследований, которые пытались определить прогностическую значимость измерения отдельных факторов эндогенного фибринолиза, таких как ТАП, УАП, ингибитор ТАП (ИАП-1), тромбин индуцированный ингибитор фибринолиза и др. Тем не менее, учитывая полученные противоречивые результаты, не до конца ясный вклад каждого отдельного маркера в процесс эндогенного фибринолиза, трудности в интерпретации референсных значений, привели к крайне ограниченному использованию данных методик [152, 153].

Генетическое тестирование.

Генетическое тестирование с целью поиска тромбофилий включает в себя целый ряд мутаций (аномалия Лейдена, мутация протромбина), а также полиморфизмов (ТАП, ИАП, метилентетрагидрофолатредуктаза и др). Чаще всего данное генетическое тестирование используется у пациентов с неспровоцированными эпизодами тромбоэмболии легочной артерии в молодом возрасте, наличии семейного анамнеза тромбоэмболий, наличии тромбозов нетипичной локализации, невынашивании беременности и др. [333].

Тем ни менее, существует целый ряд работ, показывающих увеличение риска развития ИБС и инфаркта миокарда у пациентов с полиморфизмом генов ТАП, ИАП, метилентетрагидрофолатредуктазы [28, 93, 224, 250, 365].

1.10 Патогенез ИБС. Воспаление

Под воспалением принято понимать процесс активации иммунной системы, задача которой распознать и удалить вредоносные и инородные стимулы, и запустить процесс репарации. Отличительными признаками хронического воспаления являются инфильтрация тканей воспалительными клетками, такими как макрофаги, лимфоциты и плазматические клетки, продукция воспалительных цитокинов, факторов роста и т.д., которые в свою очередь способствуют вторичному повреждению тканей с последующей их репарацией путем образования фиброза, гранулем и т.д. [257]. Воспаление может быть инфекционное (вызванное инфекционным агентом: вирусы, микробы) и неинфекционное (нейродегенеративные заболевания, аутоиммунные процессы, атеросклероз, онкология и др).

Как уже было сказано выше, хроническое неинфекционное воспаление является основополагающим фактором возникновения и прогрессирования атеросклероза [213, 214]. Существует большое количество данных, указывающих на активное участие лейкоцитов в образовании атеросклеротической бляшки. Кроме того, лейкоциты способствуют пролиферации гладкомышечных клеток и их

фенотипическому переключению, способствуя дальнейшему росту бляшек [48, 212, 303]. Иммунная система играет ключевую роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки, в первую очередь за счет массивного высвобождения матриксных металлопротеиназ макрофагами и нарушения синтеза коллагена [140, 301, 344]. Все вышеперечисленные процессы в конечном счете регулируются воспалительными и противовоспалительными цитокинами. Более того, имеются данные, что уровень системного воспаления, а также вч-СРБ коррелирует с тяжестью ОИМ и его осложнений [89, 137, 311]. Фибриноген является острофазным белком, который принимает непосредственное участие в процессе тромбообразования (см. выше). Повышение фибриногена выявляется у пациентов с острым коронарным синдромом. Он также может выступать независимым предиктором развития острых сердечно-сосудистых событий [91, 297].

Система комплемента – это центральная эффекторная система врожденного иммунитета, состоящая из целого ряда растворимых белков, присутствующих в сыворотке крови в качестве неактивных предшественников. При столкновении с внешними раздражителями или модифицированными клетками организма человека компоненты комплемента образуют каскад реакций, которые приводят к образованию биоактивных соединений. Основная задача комплемента – это борьба с патогенами, а также удаление поврежденных или умирающих клеток [188]. Установлено, что система комплемента играет важную роль в возникновении и прогрессировании атеросклероза. Активация комплемента с последующим клеточным лизисом, активацией и пролиферацией гладкомышечных и эндотелиальных клеток, высвобождением цитокинов и привлечением воспалительных клеток, приводит к увеличению распространенности атеросклеротического поражения сосудов, а также к дестабилизации бляшек с повышенным риском развития ОКС [69, 337, 356]. У пациентов с ОИМ обнаружены повышенные уровни компонентов системы комплемента. Также, существуют данные, что активация системы комплемента играет решающую роль в патофизиологии реперфузионного повреждения миокарда при ОИМ [167].

Фактор, производный пигментного эпителия (PEDF), первоначально был описан как нейротрофический и антиангиогенный фактор, секретируемый пигментным эпителием сетчатки плода человека. Однако, затем стало понятно, что PEDF секретируется в различных органах и тканях, таких как головной мозг, спинной мозг, глаза, легкие, сердце, печень, матка, яичники, простата, поджелудочная железа, кости и плазма крови [143]. Уровень PEDF прямо коррелирует с наличием ИБС. PEDF обладает кардиопротективными свойствами, уменьшая размер инфаркта миокарда, способствуя разрастанию коллатералей [210].

Липополисахарид, входящий в состав наружной мембраны грамотрицательных бактерий, известен как потенциальный источник хронического системного вялотекущего воспаления низкой. Грамотрицательные бактерии колонизируются в виде резидентной микрофлоры в желудочно-кишечном, мочеполовом и дыхательном путях человека, а также в полости рта. Липополисахарид-связывающий белок (lipopolysaccharide binding protein) является острофазным белком, который связывает липополисахарид и запускает каскад воспалительного ответа, активируя различные цитокины (TNF α , IL-1, IL-6 и др.). Повышенный уровень липополисахарид-связывающего белка ассоциирован как с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, так и с повышенной смертностью среди пациентов с уже имеющейся стабильной ИБС [82, 207].

В настоящее время есть целый ряд исследований, показывающих, что инфекционные агенты, которые не являются облигатной флорой организма человека, также играют важную роль в сердечно-сосудистых заболеваниях и атеросклерозе [155, 292, 341, 348]. Инфекционные агенты могут как напрямую воздействовать на формирование и дестабилизацию атеросклеротической бляшки, так и ухудшать течение ИБС путем развития системного воспаления, не связанного с сосудистой стенкой. Данное системное воспаление приводит к массивному выбросу цитокинов, которые уже в свою очередь влияют на сердечно-сосудистые события [41, 277, 305]. Лучше всего показана взаимосвязь между инфекциями, вызванными *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* и цитомегаловирусом с

развитием атеросклероза и ИБС [155, 341, 348]. Так, Лебедевой А.М. и соавт. было показано, что цитомегаловирусная инфекция отрицательно коррелирует с эндотелиальной функцией у пациентов с ОИМпСТ, независимо от наличия других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, что может объяснять один из возможных механизмов влияния цитомегаловирусной инфекции на течение ИБС [204].

Цитокины – это большая группа белков, которые играют важную роль в передаче сигналов клетками. Они продуцируются разными типами клеток, включая иммунные клетки, такие как макрофаги, В-лимфоциты, Т-лимфоциты и тучные клетки, а также эндотелиальные клетки, фибробласты и различные стромальные клетки (рисунок 7).

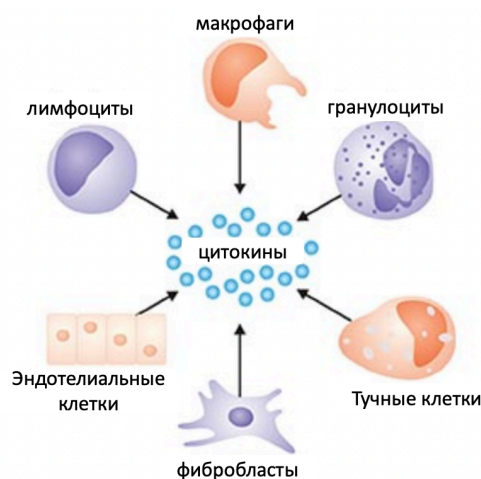


Рисунок 7 – Клетки, продуцирующие цитокины [368]

Высвобождаемые цитокины оказывают влияние на «поведение» клеток вокруг них [43]. Цитокины могут включать факторы роста, хемокины, интерфероны, интерлейкины, колониестимулирующие факторы и факторы некроза опухоли [169].

Интерлейкины (ИЛ), являются разновидностью цитокинов, которые играют важнейшую роль в регуляции клеточных процессов (рост, дифференцировка и подвижность клеток) и стимуляции иммунных реакций. Впервые они были обнаружены в лейкоцитах. Однако, в настоящее время установлено, что они

продуцируются многими клетками, такими как макрофаги и лимфоцитарные клетки. Интерлейкины делятся на ряд семейств в зависимости от их функций, основные из них представлены в таблице 1 [256, 314, 318, 363].

Таблица 1 – Семейства интерлейкинов

Название семейства интерлейкинов	Входящие в семейство интерлейкины	Выполняемые функции
1	2	3
Семейство IL-1	<ul style="list-style-type: none"> • IL-1α, IL-1β, IL-18, IL-33, IL-36α, IL-36β, IL-36γ • IL-37 • IL-1RA, IL-36RA, IL-38 	<ul style="list-style-type: none"> • Воспаление (через ядерный фактор- NFκB) • Подавление воспаления • Т клеточный ответ (Th1, Th2)
Семейство IL-2	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, IL-21	Адаптивный иммунитет
Семейство IL-6	<ul style="list-style-type: none"> • IL-6 • IL-11, цилиарный нейтрофический фактор (CNTF), лейкопения-ингибирующий фактор (LIF), онкостатин М (OSM), кардиотрофин-1 (CT-1), кардиотрофинподобный цитокин (CLC), vIL-6 • IL-27, IL-35 	<ul style="list-style-type: none"> • Острофазный ответ • Адаптивный иммунитет • Дифференцировка и пролиферация иммунных и не иммунных клеток • Хроническое воспаление
Семейство IL-12	<ul style="list-style-type: none"> • IL-12, IL-23 • IL-27, IL-35 	Т клеточный ответ (Th1, Th17)

Продолжение таблицы 1

1	2	3
Семейство IL-10	<ul style="list-style-type: none"> • IL-10 • IL-20 group: IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26 • Группа типа 3 системы интерферона: IL-28A, IL-28B, IL-29 	<ul style="list-style-type: none"> • Подавление воспаления • Защита эпителия от бактерий, заживление тканей • Противовирусный ответ (в основном в эпителии)
Семейство IL-17	IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F	<ul style="list-style-type: none"> • Индукция воспаления (IL-1b, TNF-a, IL-6), хемокинов, привлекающих нейтрофилов • Синергия с другими цитокинами (IL-6, TNF-a) • Борьба с внеклеточными патогенами • Хроническое воспаление • Аутоиммунные реакции

Факторы некроза опухоли – суперсемейство цитокинов, которые вызывают гибель клеток. Самый известный цитокин из этого семейства -TNF α . Этот цитокин напрямую убивает опухолевые клетки без проявления признаков цитотоксичности для нормальных клеток [78, 162, 252, 282]. В целом к данному суперсемейству относятся 19 цитокинов [169] (CD40LG, FAS, LTA, TNF, TNFRSF10B, TNFRSF10C, TNFRSF11A, TNFRSF11B, TNFRSF12A, TNFRSF13B, TNFRSF13C, TNFRSF17, TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF9, TNFSF10, TNFSF11, TNFSF13B, TNFSF1, TNFSF18, TNFSF9).

Интерфероны представляет собой группу сигнальных белков, вырабатываемых и высвобождаемых клетками организма человека в ответ на присутствие вирусов. Они вмешиваются в репликацию вируса и тем самым

защищают клетку от инфекции (IFNA1, IFNA2, IFNB1, IFNG, IFNL1, IFNW1, IL1B, IL33) [96, 338].

Фактор роста, белок или стероидный гормон, который стимулирует рост клеток, дифференцировку, воспаление и восстановление тканей. Факторы роста важны для регуляции различных клеточных процессов. Нормальные клетки нуждаются в факторах роста для поддержания пролиферации и жизнеспособности. Факторы роста могут осуществлять свою стимуляцию через эндокринные, паракринные или аутокринные механизмы (PDGFA, PDGFB, PGF, PROK1, PTN, TGFB1, VEGF и др.) [125, 141, 159].

Колониестимулирующие факторы представляют собой гликопротеины, которые связываются с рецепторными белками на поверхности гемопоэтических стволовых клеток, активируя внутриклеточные сигнальные пути, а затем способствуя выработке определенного вида клеток крови (обычно нейтрофилов) в ответ на инфекцию. Колониестимулирующие факторы циркулируют в крови, действуя как гормоны, а также выделяются локально (CD40LG, CSF1, CSF2, FAS, GM-CSF, KITLG, LTA, Thpo, TNF и др.) [300, 309].

Хемокины представляют собой группу цитокинов с малой молекулярной массой, основным действием которых является набор субпопуляций лейкоцитов в обычных и патологических условиях. Их название происходит от их способности действовать как хемоаттрактант, направляя миграцию клеток (CCL1, CCL11, Ccl12, CXCL6, CXCL8, CXCL9, FAM19A2, PF4, PPBP, XCL1 и др.).

Все перечисленные группы цитокинов, как было показано в экспериментальных моделях на животных, оказывают влияние на патогенез атеросклероза (рисунок 8) [78, 96, 125, 141, 159, 162, 252, 300, 309, 338]. В целом цитокины в процессе развития атеросклероза могут оказывать влияние на следующие процессы: миграция иммунных клеток, дифференцировка иммунных клеток, пролиферация иммунных клеток, образование пенистых клеток, апоптоз, изменение фенотипа гладкомышечных клеток, миграция гладкомышечных клеток, синтез внеклеточного матрикса, изменение фенотипа эндотелиальных клеток, неоваскуляризация.

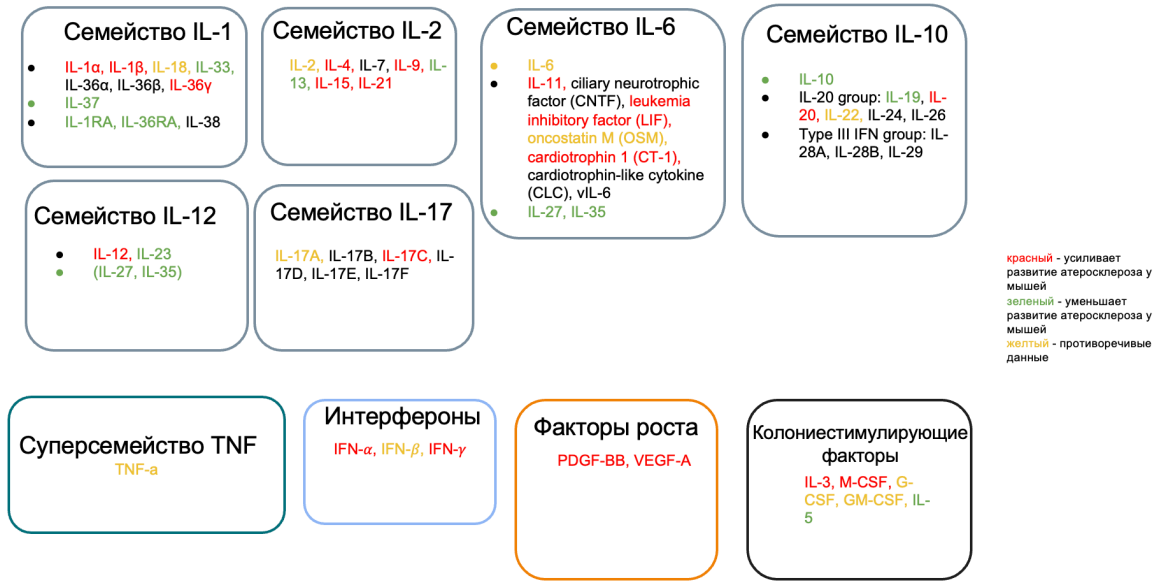


Рисунок 8 – Влияние различных групп цитокинов на атеросклероз

Цитокины влияют на риск возникновения ИБС, так и на течение уже существующего заболевания [64, 219].

Рассмотрим влияние отдельных цитокинов на атеросклероз и течение ИБС. Так, Kartoge S. и соавт, показали, что IL-6, TNF α , MMP-9, sCD40L независимо от других факторов риска увеличивают вероятность развития ИБС [179]. С тяжестью атеросклеротического поражения коронарного русла также коррелируют уровни IL-6, IL-17 и IL-9 в сочетании с повышенным креатинином и ЛПНП [235]. В другом исследовании Garger G. и соавт, повышенный уровень IL-6 выступал сильным предиктором сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ОКС [145]. IL-8 является провоспалительным цитокином, который играет важную роль в атеросклерозе, влияя преимущественно на гладкомышечные клетки. Описана роль IL-8 в развитии осложнений инфаркта миокарда, а его уровень прямо коррелирует с размером инфаркта миокарда [92, 296]. IL-10 является, напротив, противовоспалительным цитокином, вырабатываемым в ответ на активное воспаление и участвующим в регенерации тканей. IL-10 обладает дезактивирующими свойствами в отношении макрофагов и Т-клеток; и играет важную роль в созревании и разрыве атеросклеротической бляшки. В случае полиморфизма гена, кодирующего продукцию IL-10 (замена гуанина на аденин) происходит снижение его выработки,

и как следствие раннее и быстрое возникновение и прогрессирование атеросклероза [269]. EGF, эпидермальный фактор роста, играет важную роль в прогрессировании атеросклероза, формировании пенистых клеток, активации воспаления в макрофагах [132, 343]. PDGF-AA, тромбоцитарный фактор роста, является мощным стимулятором пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, участвуя тем самым в развитии атеросклероза [270]. TGF- α (трансформирующий фактор роста) экспрессируется во многих развивающихся и зрелых тканях. Он участвует в миграции, росте и дифференцировке клеток. Была также описана его роль в сосудистом ремоделировании [194].

TNF- α (фактор некроза опухоли альфа) является сильным провоспалительным цитокином. Он первым появляется в кровотоке при повреждении или стрессе [282]. Моноклональные антитела к TNF- α являются уже стандартом лечения разных онкологических заболеваний, ревматоидного артрита и других системных воспалительных процессов (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит и др.). Несмотря на известную роль TNF- α в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [282, 360], попытки назначения специфической анти-TNF- α терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью достоверно ухудшили прогноз у этих пациентов [118, 227]. MIP-1 β является макрофагальным воспалительным цитокином, который участвует в развитии атеросклероза путем стимуляции адгезии иммунных клеток к эндотелию [323].

Эотаксин, будучи хемокином, привлекает в зону воспаления эозинофилы. Эотаксин участвует в прогрессировании атеросклероза и повышает риск как острого инфаркта миокарда, так и рестеноза стента во время проведения ЧКВ [134, 209, 362]. Также хемокином является MCP-1, который осуществляет мощный хемотаксис моноцитов в очаг воспаления. Повышенный уровень MCP-1 достоверно увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых причин [147]. IP-10 является хемокином, который участвует в привлечении лимфоцитов в очаг воспаления. IP-10 играет важную роль в развитии атеросклероза, а также его уровень, по данным литературы, обратно коррелирует с размером инфаркта миокарда [193]. MDC является хемокином, вырабатываемым дендритными

клетками и макрофагами, и участвующим в созревании и миграции Т-клеток. MDC может участвовать в развитии атеросклероза, а также было показано, что его уровень снижается при острой коронавирусной инфекции, что отражает тяжесть заболевания [138, 191].

1.11 Коронавирусная инфекция как пример инфекционного воспаления

С конца 2019 года началась пандемия новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS CoV-2. Вскоре стало ясно, что данное заболевание протекает с большим количеством тромботических осложнений [57, 60]. Так, по всему миру, и в том числе в г. Москве в 2020 и 2021 гг достоверно увеличилось число сердечно-сосудистых заболеваний, таких как тромбоэмболия легочной артерии, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и т.д. [17, 19, 22, 39, 49, 66]. У пациентов как на фоне острой коронавирусной инфекции, так и в отдаленный период после перенесенной коронавирусной инфекции стали возникать артериальные и венозные тромбозы [63, 189, 243]. По аутопсийным данным пациентов, умерших вследствие коронавирусной инфекции, в легочной микроциркуляции обнаруживались многочисленные микротромбы [30, 106]. В анализах крови таких пациентов выявлялись повышенный уровень Д-димера, снижение протромбинового времени, увеличение фибриногена, а в некоторых случаях были признаки, характерные для синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [44, 136, 160, 218, 319]. Более того, раннее назначение антикоагулянтной терапии пациентам со средней тяжестью и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции позволило достаточно быстро снизить летальность [13, 36, 320].

Основной причиной активации системы гемостаза у данных пациентов является повреждение эндотелия как прямым повреждающим действием вируса (преимущественно на сосуды легких), так и за счет развития массивного выброса цитокинов, так называемого цитокинового шторма. Это подтверждалось как

аутопсийными данными, так и повышением в крови маркеров повреждения эндотелия, такими как ффВ и ADAMTS13 [174, 225, 330].

Массивный выброс цитокинов или цитокиновый шторм у пациентов с коронавирусной инфекцией развивается как правило в течение нескольких дней от начала заболевания и резко ухудшает прогноз пациентов [5, 226]. Такой тип реакции иммунной системы не является уникальным для инфекции SARS-CoV-2, но также был описан в других клинических ситуациях, таких как синдром высвобождения цитокинов у пациентов, получающих терапию иммунотерапию, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ), вторичный ГЛГ, обусловленный злокачественными новообразованиями, и аутоиммунные нарушения, а также синдром системного воспалительного ответа и острый респираторный дистресс-синдром при других инфекционных заболеваниях [98, 123, 144, 247, 328]. Тем не менее, уровень провоспалительных цитокинов достоверно ниже у больных новой коронавирусной инфекцией по сравнению с ОРДС или сепсисом. Но даже несмотря на более низкие значения цитокинов при инфекции SARS-CoV-2, возникновение цитокинового шторма резко увеличивает летальность [161, 226, 321, 358]. Согласно литературным данным, большое количество отдельных цитокинов коррелирует с тяжестью заболевания новой коронавирусной инфекцией и ее осложнениями: TNF- α , IL-10, IL-15, IL-12, IL-2, IL-6, IFN- α , IFN- γ , MIP-1 α , G-CSF, IP-10 и др [77, 232, 326, 355].

1.12 ИБС. Лечение. Острый коронарный синдром. Реперфузионная терапия

Основой лечения острого коронарного синдрома является восстановление кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерией (ИСА) [3, 11, 38]. Методом выбора является проведение ЧКВ. Причем в случае с ОИМпСТ кровотока должен быть восстановлен в максимально короткие сроки от момента появления симптомов. В настоящее время первичное ЧКВ рассматривается у пациентов с ОИМпСТ в течение первых 48 часов от момента появления симптомов. В

отдельных случаях оно может быть проведено и в более поздние сроки при наличии признаков продолжающейся ишемии миокарда [4].

Время от первого медицинского контакта до восстановления кровотока в ИСА не должно превышать 2 часов. В случае, если невозможно обеспечить проведение первичного ЧКВ в течение 2 часов, пациенту должна быть проведена тромболитическая терапия (при отсутствии противопоказаний) с последующей транспортировкой пациента в центр с возможностью проведения ЧКВ.

У пациентов с ОИМбпСТ также должно быть проведено ЧКВ, однако, согласно, современным рекомендациям, времени на ее проведение отведено больше - в течение 24 часов от первого медицинского контакта с пациентом [51, 52, 101, 156]. Такое различие обусловлено в первую очередь процессами, происходящими в ИСА. В случае с ОИМпСТ коронарная артерия в 70-80% случаев окклюзирована, в то время как у пациентов с ОИМбпСТ коронарная артерия в 75-80% случаев протекает [127, 180, 324].

Почему же коронарная артерия у пациентов с ОИМбпСТ может быть полностью окклюзирована? Существует целый ряд возможных объяснений: во-первых, при локализации острого инфаркта миокарда изолированно в нижне-базальных отделах левого желудочка, на стандартной 12-канальной ЭКГ можно не заметить признаков, характерных для подъема сегмента ST на ЭКГ и тем самым неправильно поставить диагноз. Во-вторых, у пациента с длительно существующим хроническим коронарным синдромом (стабильными формами ИБС) может быть развитая сеть коллатералей, и окклюзия ИСА не приводит к развитию трансмуральной ишемии и элевации сегмента ST на ЭКГ [85, 346]. Наконец, в-третьих, развитие окклюзии ИСА в зоне миокарда с двойным кровоснабжением (например, из огибающей и правой коронарных артерий) также может не привести к трансмуральной ишемии [185]. Несколько крупных метаанализов показали, что поздняя реваскуляризация пациентов с ОИМбпСТ с полной окклюзией ИСА достоверно ухудшает прогноз этих пациентов [85, 165, 329, 346]. В настоящее время сложным и нерешенным остается вопрос идентификации пациентов с ОИМбпСТ с полной окклюзией ИСА для более

раннего проведения им первичного ЧКВ. Предлагается использовать различные ЭКГ критерии, указывающие на высокий риск окклюзии ИСА: больше 3-х отведений с депрессией ST; суммарная сумма депрессий ST 6 мм и более; депрессия ST больше 2 мм в любом отведении; сверхострые зубцы T, низкий вольтаж QRS; синдром Велленса и др. Также была разработана шкала SAVE для выявления пациентов высокого риска окклюзии ИСА при ОИМпбСТ (таблица 2). Однако, чувствительность и специфичность данной шкалы, как и значение баллов, в ней указанных, остаются неясны [329].

Таблица 2 – Шкала SAVE оценки вероятности окклюзии ИСА у пациентов с ОИМбпСТ

Шкала SAVE	Баллы
Клинические характеристики	
Возраст младше 70 лет	0.5
Мужской пол	0.5
Более 1 фактора риска*	0.5
Значимое (более чем в 5 раз) повышение уровня маркеров некроза кардиомиоцитов	1
Тяжелая стенокардия (более 1 эпизода; продолжительность более 1 часа)	1
Более 140 баллов по шкале Grace	1
АКШ в анамнезе или перенесенный ОИМ	-1
ЭКГ-критерии (см. выше)	3
Эхокардиографические (ЭХО КГ) признаки	
Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 55%	2
Зоны гипокинезии, акинезии или дискинезии стенок ЛЖ	2

1.13 ИБС. Лечение. Острый коронарный синдром. Медикаментозная терапия. Антиромботическая терапия

Фармакологическое лечение пациентов с острым коронарным синдромом включает в себя обязательное назначение двойной дезагрегантной терапии (ацетилсалициловой кислоты и блокатора P2Y₁₂-рецепторов) [1, 45, 61]. Среди блокаторов рецепторов P2Y₁₂ предпочтение отдается тикагрелору или прасугрелу, как было показано в крупных рандомизированных исследованиях PLATO и TRITON TIMI 38 [339, 352]. Пациентам с высоким риском кровотечений предпочтение отдается клопидогрелу.

Назначать блокаторы P2Y₁₂ рецепторов рекомендуется только после проведения коронарографии, выявления коронарной анатомии и определения дальнейшей тактики ведения пациента (консервативное, ЧКВ или АКШ).

Одним из самых сложных вопросов в отношении двойной дезагрегантной терапии (ДААТ) является длительность ее проведения. Современные Европейские, Американские и Российские рекомендации дают большую возможность выбора для практикующего врача в зависимости от ишемических и геморрагических рисков пациента [51, 52, 101, 156]. Стандартная продолжительность ДААТ для пациентов с острым коронарным синдромом составляет 12 месяцев с дальнейшим переходом на монотерапию ацетилсалициловой кислотой. Однако, в случае наличия высокого геморрагического риска длительность двойной ДААТ может быть сокращена до 6, 3 или даже 1-го месяца с последующим переходом на монотерапию как ацетилсалициловой кислотой, так и блокатором P2Y₁₂ рецепторов. Напротив, при наличии у пациента высокого ишемического риска и низкого геморрагического, продолжительность ДААТ может увеличена до 36 месяцев, как было показано в исследованиях DAPT и PEGASUS TIMI 54 [94, 230].

Для оценки геморрагического риска современные рекомендации предлагают использовать две шкалы: шкала PRECISE DAPT и шкала ARC HBR (рисунки 9, 10) [115, 298].

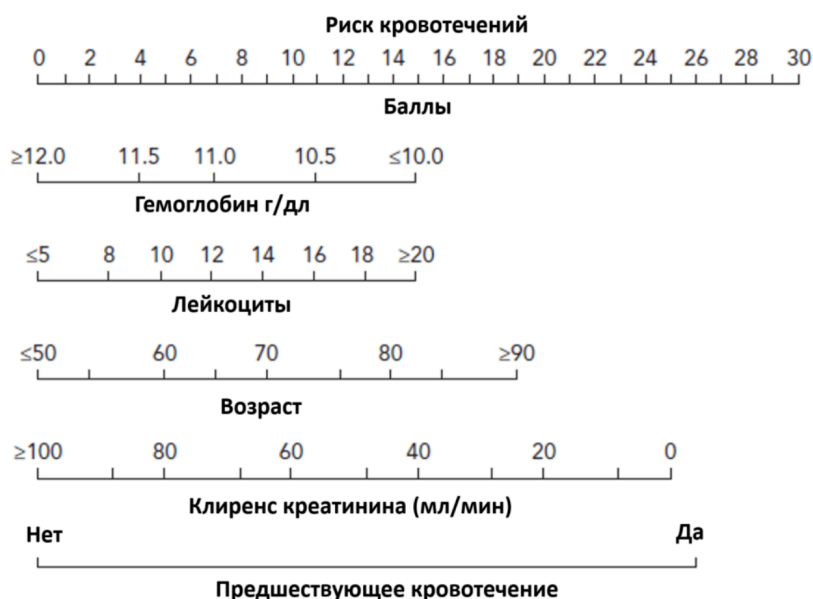


Рисунок 9 – Шкала оценки геморрагического риска у пациентов с острым коронарным синдромом и ЧКВ – PRECISE DAPT. Наличие 25 и более баллов указывает на высокий геморрагический риск

Большие	Малые
• Предполагается длительный прием ОАК ^а	• Возраст ≥75 лет
• Тяжелая или терминальная стадия ХБП (СКФ <30 мл/мин)	• Умеренная ХБП (СКФ 30-59 мл/мин)
• Гемоглобин <11 г/дл	• Гемоглобин 11-12,9 г/дл для мужчин или 11-11,9 г/дл для женщин
• Спонтанное кровотечение, требующее госпитализации и/или переливания крови в течение последних 6 мес. или в любое время, если оно рецидивирует	• Спонтанное кровотечение, требующее госпитализации и/или переливания крови в течение последних 12 мес., не отвечающее основному критерию
• Умеренный или тяжелый исходный тромбоцитопения ^б (количество тромбоцитов <100×10 ⁹ /л)	• Длительное применение пероральных нестероидных противовоспалительных препаратов или стероидов
• Хронический геморрагический диатез	• Любой ишемический инсульт в любое время, не соответствующий основному критерию
• Цирроз печени с портальной гипертензией	
• Активное злокачественное новообразование ^в (исключая немеланомный рак кожи) в течение последних 12 мес.	
• Предшествующее спонтанное внутричерепное кровоизлияние (в любое время)	
• Предшествующее травматическое внутричерепное кровоизлияние в течение последних 12 мес.	
• Наличие артериовенозной мальформации головного мозга	
• Умеренный или тяжелый ишемический инсульт ^д в течение последних 6 мес.	
• Недавняя крупная операция или серьезная травма в течение 30 дней до ЧКВ	
• Большое хирургическое вмешательство, которое нельзя отложить, на ДАТТ	

Рисунок 10 – Шкала оценки геморрагического риска у пациентов с острым коронарным синдромом и ЧКВ – ARC HBR. Наличие 1 большого или 2-х малых критериев указывает на высокий геморрагический риск

Для оценки ишемического риска необходимо как учитывать факторы, связанные с анамнезом и коморбидностью самого пациента, так и особенности проведенного ЧКВ (таблица 3).

Таблица 3 – Критерий высокого и умеренного ишемического риска у пациентов с острым коронарным синдромом

Высокий ишемический риск (класс рекомендаций IIa)	Умеренный ишемический риск (класс рекомендаций IIb)
1	2
Тяжелая ИБС + 1 из нижеприведенных критериев:	Нетяжелая ИБС + 1 из нижеприведенных критериев:
Факторы, повышающие риск	
Сахарный диабет, требующий медикаментозной коррекции	Сахарный диабет, требующий медикаментозной коррекции
Повторный инфаркт миокарда в анамнезе	Повторный инфаркт миокарда в анамнезе
Любое многососудистое поражение коронарных артерий (КА)	«Полисосудистое» поражение артерий (КА + периферические артерии)
«Полисосудистое» поражение артерий (КА + периферические артерии)	ХБЛ с СКФ 15-59 мл/мин/1.73 м ²
Раннее начало (ранее 45 лет) или ускоренное прогрессирование (появление нового поражения за 2 года) ИБС	
Сопутствующее системное воспалительное заболевание (например, ВИЧ, системная красная волчанка, хронический артрит)	
ХБЛ с СКФ 15-59 мл/мин/1.73 м ²	
Технические аспекты	
Имплантация 3 и более стентов	
Коррекция 3 и более участков сосудистых поражений	

Продолжение таблицы 3

1	2
Суммарная длина имплантированных стентов более 60 мм	
Полная реваскуляризация в анамнезе (стентирование ствола левой КА, хронической тотальной окклюзии, единственной протекающей артерии, бифуркационное стентирование с имплантацией 2 и более стентов)	
Тромбоз стента на фоне антиагрегантной терапии в анамнезе	

Несмотря на наличие вышеуказанных шкал и рекомендаций по выявлению пациентов высокого геморрагического и ишемического рисков, четкого понимания, кому и на какой срок стоит продлевать или сокращать ДААТ в настоящее время нет.

Антикоагулянтную терапию должны получать все пациенты с острым коронарным синдромом до момента проведения им реваскуляризации миокарда при отсутствии у них дополнительных показаний для продолжения антикоагулянтной терапии (таких как фибрилляция предсердий, тромбоз полости левого желудочка, механические протезы клапанов и др.). В большинстве случаев в качестве антикоагулянта будет выбран нефракционированный гепарин во время проведения ЧКВ [51, 52, 101, 156].

1.14 ИБС. Лечение. Острый коронарный синдром. Медикаментозная терапия. Гиполипидемическая и противовоспалительная терапия

Основная цель гиполипидемической терапии у пациентов с ИБС – снизить уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) до целевых значений (менее 1,4 ммоль/л) [12]. Достигается это путем назначения монотерапии статинами или комбинированной терапии статинами, эзетемибом, ингибиторами пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PSCK9) или инклисираном [3, 8, 26].

Основу гиполипидемической терапии ИБС составляют статины, которые были открыты в 1987 году [244]. Статины ингибируют 3-гидрокси-метилглутарилкоэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазу, которая отвечает за снижение уровня холестерина ЛПНП в сыворотке крови. Целый ряд крупных рандомизированных исследований показал их положительное влияние на прогноз у пациентов с различными формами ИБС [102, 103, 121, 130, 148, 154, 170, 206, 217, 272, 285, 293–295]. Причиной такого положительного влияния на течение ИБС является не только способность статинов снижать уровень ХС ЛПНП, но и ихплейотропный эффект [253] (таблица 4).

Таблица 4 – Плейотропное влияние статинов [87, 112, 116, 133, 135, 149, 231, 251, 266, 289, 310]

Заболевание	Оказываемый эффект
1	2
Пневмония	Снижает риск возникновения, снижает смертность
Венозные тромбозы	Снижает риск возникновения
Рассеянный склероз	Снижает атрофию головного мозга, снижает инвалидизацию

Продолжение таблицы 4

1	2
Минеральная плотность костей	Снижает риск перелома шейки бедра у женщин в постменопаузе
Желудочно-кишечные расстройства	Снижает частоту холецистэктомии при желчекаменной болезни, снижает риск панкреатита при нормальном уровне триглицеридов
Эректильная дисфункция	Повышает эректильную функцию у пациентов, не поддающихся терапии силденафилом
Заболевания периодонта	Снижает воспаление периодонта
Ревматоидный артрит	Снижает смертность, снижает уровень маркеров воспаления, улучшает двигательную активность

Несмотря на противоречивые литературные данные,плейотропное влияние статинов на ИБС может быть обусловлено различными механизмами, в том числе: ингибирование синтеза мевалоновой кислоты препятствуют синтезу изопреноидных промежуточных продуктов фарнезилпирофосфата (FPP) и геранилгеранилпирофосфата (GGPP) (FPP и GGPP нужны для посттрансляционной модификации гетеротримерных G-белков, включая Ras и Rho, которые регулируют пролиферацию и апоптоз клеток, их дифференцировку и цитоскелет); статины усиливают продукцию NO, в основном за счет повышения уровня NO-синтазы (eNOS) и др. Плейотропные эффекты статинов в отношении их влияния на сердечно-сосудистую систему приведены в таблице 5 [73, 79, 97, 100, 107, 114, 124, 176, 186, 195, 199, 201–203, 208, 229, 239, 259, 263, 274, 278, 279, 347].

Таблица 5 – Плейотропные эффекты статинов на сердечно-сосудистую систему

Точка приложения	Эффект
Эндотелиальные клетки	Усиление экспрессии и активности eNOS, снижение экспрессии ИАП, усиление экспрессии ТАП, снижение провоспалительных цитокинов (IL-6, ИЛ-1 β , циклооксигеназа-2), снижение экспрессии CD40.
Гладкомышечные клетки сосудов	Снижение миграции и пролиферации, снижение активных форм кислорода, снижение фактора роста тромбоцитов
Миокард	Снижение активных форм кислорода, снижение гипертрофии и фиброза левого желудочка, снижение апоптоза клеток
Тромбоциты	Снижение реактивности тромбоцитов, снижение биосинтеза тромбоксана A ₂
Моноциты\макрофаги	Снижение роста макрофагов, снижение экспрессии и активности тканевого фактора, снижение провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, ФНО α , IL-1 β)
Сосудистое воспаление	Снижение уровня С-реактивного белка, снижение адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, снижение активации Т-клеток

В случае неэффективности статинов, используется комбинированная терапия статинов и эзетемиба. Эзетимиб – селективный ингибитор абсорбции холестерина и растительных стиролов в тонком кишечнике. В исследовании IMPROVE-IT было показано достоверное снижение уровня ХС ЛПНП и больших сердечно-сосудистых событий при использовании комбинации статинов и эзетемиба у

пациентов с ОКС при недостижении ими целевых уровней холестерина ЛПНП на фоне монотерапии статинами [104].

В случае неэффективности двойной гиполипидемической терапии статинами и эзетемибом в достижении целевых значений холестерина ЛПНП, к терапии добавляются ингибиторы PCSK9, которые являются моноклональными антителами. В двух крупных рандомизированных исследованиях ODYSSEY и FOURIER была доказана их эффективность в комбинации со статинами и/или эзетемибом в снижении риска больших сердечно-сосудистых событий и уровня холестерина ЛПНП [284, 291].

Наконец, самое последнее гиполипидемическое средство, которое в настоящее время есть в нашем распоряжении – это инклисиран. Он представляет собой двухцепочечную малую интерферирующую рибонуклеиновую кислоту. В гепатоцитах инклисиран запускает каталитический распад иРНК, воздействуя на PCSK9, что повышает поглощение гепатоцитами ЛПНП. Инклисиран достоверно снижает уровень холестерина ЛПНП в комбинации со статинами. В отношении его влияния на сердечно-сосудистые события в настоящее время продолжаются исследования [273].

Если в отношении использования гиполипидемических препаратов у пациентов с ИБС в настоящее время сомнений не возникает, то в отношении противовоспалительной терапии идут дискуссии. Учитывая доказанное влияние воспаления на патогенез атеросклероза и его осложнений, целый ряд исследований был направлен на поиск эффективной противовоспалительной терапии.

Исследование CIRT было проведено на пациентах с перенесенным инфарктом миокарда или многососудистым поражением коронарных артерий, у которых был или сахарный диабет 2 типа, или метаболический синдром. Сравнивалось назначение метотрексата по сравнению с плацебо у этих пациентов. Исследование было прекращено досрочно, так как не показало эффективности проводимой терапии метотрексатом ни в снижении уровня интерлейкинов в крови, ни в уменьшении частоты сердечно-сосудистых событий. Терапия метотрексатом

приводила к повышению печеночных ферментов и увеличению риска возникновения рака кожи [281].

IL-1 β является одним из важнейших цитокинов, участвующих в воспалительном ответе, он также активирует IL-6 опосредованный сигнальный путь. Канакинумаб – моноклональное антитело к IL-1 β , показал свою эффективность у пациентов с ревматологическими заболеваниями [99, 283]. В связи с этим было принято решение о проведении крупного исследования SANTOS, чтобы изучить его влияние на прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Было выявлено значимое снижение развития сердечно-сосудистых событий при применении канакинумаба у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и повышенным уровнем С-реактивного белка. Однако, использование канакинумаба достоверно увеличило частоту развития фатальных инфекционных осложнений. Достоверных различий в смертности получено не было [280]. В связи с этим канакинумаб не включен в текущие клинические рекомендации по ведению пациентов с ИБС.

Самым перспективным в настоящее время представляется использование колхицина – препарата, который изначально использовался для лечения обострения подагры, а затем и перикардита. Колхицин представляет собой алкалоид, выделенный из клубнелуковиц безвременника великолепного. Колхицин обладает противовоспалительным действием за счет подавления митотической активности гранулоцитов, снижения миграции лейкоцитов в очаг воспаления, подавляет дегрануляцию нейтрофилов. Три крупных исследования COLCOT, LoDoCo, LoDoCo2 были проведены для изучения колхицина у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС [248, 249, 322].

Колхицин достоверно снижал частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с как с острыми, так и с хроническими формами ИБС, увеличивая при этом частоту развития пневмоний (в исследовании COLCOT). Основная сложность, связанная с применением колхицина, заключается в его побочном влиянии на желудочно-кишечный тракт (возникновение диареи) в 9,7% случаев. Тем не менее, данный препарат вошел в современные рекомендации по лечению пациентов с

ОКС [101]. Однако, в настоящее время остается непонятным каким пациентам с ИБС все-таки стоит назначать колхицин для снижения риска сердечно-сосудистых событий.

1.15 Заключение

Таким образом в настоящее время в литературе имеется представление о роли эндотелиальной дисфункции и патологии гемостаза в патогенезе ИБС. В настоящее время активно изучается влияние выраженности воспаления на возникновение и прогрессирование ИБС. Однако четкого понимания особенностей взаимодействия этих систем между собой нет. Так же малоизученным является роль разных типов воспалительных реакций в патогенезе ИБС и их взаимодействия с другими патогенетическими факторами.

Между тем комплексное изучение этих параметров у конкретных пациентов может быть крайне важно для уточнения прогностических алгоритмов и новых протоколов лечения.

Современные рекомендации по ведению пациентов с острым коронарным синдромом предлагают различные схемы назначения двойной дезагрегантной терапии (от 1 до 36 месяцев) с учетом геморрагического и ишемического рисков, посчитанных по валидированным шкалам. Однако, данные шкалы позволяют лишь ответить на вопрос имеет ли пациент высокий геморрагический или ишемический риски или нет, но не дают понимания о конкретной длительности дезагрегантной терапии у данного пациента. Поиск новых предикторов и разработка более персонализированного подхода к этим пациентам представляет особый практический интерес.

Наконец, с учетом несомненного влияния воспаления на возникновение и течение ИБС в настоящее время ведется поиск оптимального противовоспалительного препарата, который бы сочетал в себе достаточный противовоспалительный эффект для снижения риска сердечно-сосудистых

событий и не сильно выраженную иммуносупрессию для минимизации рисков инфекционных осложнений. В современных рекомендациях с этой целью предлагается использовать колхицин, который показал свою эффективность в трех крупных рандомизированных исследованиях. Однако, четкий профиль пациентов, которые бы выиграли от назначения колхицина в настоящее время не ясен. Выявление комбинации воспалительных маркеров, которые могли бы выступать предикторами плохого прогноза у пациентов с ИБС помогло бы частично решить эту задачу.

Глава 2. Материалы и методы

2.1 Дизайн исследования

Данное исследование проводилось на базе ГБУЗ «ГКБ имени И.В. Давыдовского ДЗМ» в период с сентября 2014 года по сентябрь 2023 года. Исследование – проспективное одноцентровое. В исследование было включено 439 человек, из них:

– в группе ОИМ без перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе (ОИМ COVID-19 «-») – 141 человек (из них с кровотоком TIMI 0-1 – 89 человек, с кровотоком TIMI 2-3 – 48 человек, у 4 пациентов кровотоки четко не были идентифицированы);

– в группе ОИМ с перенесенной коронавирусной инфекцией в анамнезе ОИМ COVID-19 «+» – 56 человек (из них с кровотоком TIMI 0-1 – 40 человек, с кровотоком TIMI 2-3 – 16 человек);

– в группе пациентов с рубцовыми изменениями миокарда (ПИКС COVID-19 «-») – 87 человек (из них с кровотоком TIMI 0-1 – 55 человек, с кровотоком TIMI 2-3 – 32 человек);

– в группе практически здоровых добровольцев без перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе (контроль COVID-19 «-») – 71 человек;

– в группе практически здоровых добровольцев с перенесенной коронавирусной инфекцией в анамнезе (контроль COVID-19 «+») – 32 человека;

– в группе пациентов с острой коронавирусной инфекцией (контроль острый COVID-19, ПЦР+) – 52 человека.

Дизайн исследования представлен на рисунке 11.



Рисунок 11 – Дизайн исследования

2.2 Критерии включения, невключения и исключения из исследования

Критерии включения:

- 1) ОИМ в первые 24 часа от развития симптомов до проведения коронарографии;
- 2) для пациентов с ОИМ: возможность определения инфаркт-связанной коронарной артерии;
- 3) для пациентов в группе контроль острый COVID-19: подтвержденная коронавирусная инфекция ПЦР-тестом, а также отсутствие клинических и анамнестических указаний на ИБС;
- 4) для практически здоровых добровольцев: отсутствие клинических и анамнестических указаний на ИБС, отрицательные результаты теста с физической нагрузкой;
- 5) подписанное добровольное информированное согласие об участии в исследовании.

Критерии невключения:

1. Возраст старше 90 лет и младше 18 лет.
2. Для пациентов с ОИМ: более 24 часов от начала симптомов; признаки шока при поступлении (стойкая гипотония с систолическим АД <90 мм рт ст., а также признаками гипоперфузии – акроцианоз, олиго- или анурия, нарушения сознания).
3. Для пациентов с ОИМ: проведение тромболитической терапии, невозможность проведения коронарографии и\или определения инфаркт-связанной коронарной артерии.
4. Для всех пациентов и здоровых добровольцев: применение пероральных и\или парентеральных антикоагулянтов до момента включения в исследование.
5. Для пациентов с ОИМ и здоровых добровольцев: острые или хронические системные или инфекционные заболевания, активный онкологический процесс.
6. Для группы контроль COVID-19 «+»: наличие симптомов «постковида», которые оценивались по валидированному опроснику [184].
7. Для пациентов с острой коронавирусной инфекцией: хронические системные или инфекционные заболевания, активный онкологический процесс, а также критическое состояние при поступлении (шок или потребность в ИВЛ).

Критерии исключения:

Отказ от участия в исследовании или несоблюдение протокола исследования.

2.3 Пациенты с острым инфарктом миокарда

Всем пациентам диагноз острого инфаркта миокарда ставился в соответствии с Четвертым универсальным определением инфаркта миокарда [325].

При поступлении всем пациентам с острым инфарктом миокарда проводился сбор анамнестических данных, который включал в себя:

– наличие артериальной гипертензии, перенесенного в прошлом инфаркта миокарда, ЧКВ, нарушений ритма сердца, синкопальных состояний, сахарного диабета, хронической болезни почек, эрозивно-язвенного поражения желудочно-

кишечного тракта, болезней щитовидной железы, системных и воспалительных заболеваний, онкологического процесса, перенесенных операций;

– оценка вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем, наркотическими средствами);

– лекарственную непереносимость;

– наследственность;

– прием на амбулаторном этапе лекарственных препаратов.

Также при поступлении оценивалась терапия по скорой медицинской помощи.

Всем пациентам снималась ЭКГ, выполнялась ЭХО КГ.

Забор крови проводился до транспортировки пациента в рентгенооперационную и до введения антикоагулянтных препаратов. Забор крови проводился для выполнения следующих исследований:

– общий клинический анализ крови;

– б/х анализ крови (включая вч-СРБ);

– коагулограмма (АЧТВ, ПТВ, МНО, фибриноген);

– цитокины сыворотки крови;

– протеомный анализ белков плазмы крови;

– импедансная агрегация тромбоцитов;

– тромбодинамика;

– тромбодинамика в режиме фибринолиза;

– ротационная тромбоэластометрия;

– генетическое тестирование на тромбофилии;

– определение ТАП, УАП, тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза (ТАФИ);

– для пациентов, включенных в исследование с момента начала пандемии новой коронавирусной инфекции – определение антител Ig G к нуклеокапсидному N-белку коронавирусной инфекции.

Также до транспортировки пациента в рентгеноперационную пациентам проводилось исследование функционального состояния эндотелия с помощью теста эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии (ЭЗВД).

Всем пациентам с ОИМ выполнялась коронарография с независимой оценкой двумя экспертами инфаркт-связанной коронарной артерии и кровотока в ней по шкале TIMI.

В стационаре пациент получал терапию согласно действующим рекомендациям [51, 52, 101]. Перед выпиской пациента из стационара (на 5-7 день болезни) проводилась оценка наличия внутригоспитальных осложнений:

- тромбоз стента;
- острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН);
- искусственная вентиляция легких (ИВЛ);
- массивный интракоронарный тромбоз, или признаки феномена no-reflow, потребовавшие проведение инфузии блокаторов P_{2b}/P_{3a} рецепторов тромбоцитов;
- кардиогенный шок;
- механическая поддержка кровообращения;
- смерть;
- клиническая смерть, успешные реанимационные мероприятия.

Внутригоспитальная комбинированная ишемическая точка включала в себя совокупность вышеперечисленных осложнений ОИМ. Также проводилась оценка внутригоспитальных больших (BARC 3-5) и малых (BARC 1-2) кровотечений по шкале BARC [349].

При повторном контакте с пациентами (или родственниками пациентов в случае их смерти) с ОИМ (медиана времени контакта составила 10,8 месяцев) проводилась оценка следующих событий:

- повторный ОИМ;
- острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК);
- проведение повторной экстренной реваскуляризации миокарда;
- повторная госпитализация с сердечно-сосудистой патологией;

- смерть;
- смерть от сердечно-сосудистых причин.

Отдаленная комбинированная ишемическая точка включала в себя совокупность вышеперечисленных событий. Также проводилась оценка отдаленных больших (BARC 3-5) и малых (BARC 1-2) кровотечений по шкале BARC, совокупность которых была включена в отдаленную комбинированную геморрагическую точку.

2.4 Пациенты с рубцовыми изменениями миокарда (ПИКС)

Для отбора пациентов с рубцовыми изменениями миокарда после перенесенного в прошлом инфаркта миокарда были проанализированы истории болезней пациентов с ОИМ с 2014 по 2018 годы. Подходящие по критериям включения, невключения пациенты были приглашены в клинику для визита (медиана времени от момента ОИМ до включения в исследование составило 2,5 года).

Всем пациентам с рубцовыми изменениями миокарда был выполнен сбор жалоб и анамнеза (уточнены перенесенные и имеющиеся заболевания по приведенному выше списку, перенесенные операции и госпитализации, в том числе с сердечно-сосудистой патологией, принимаемые лекарства), проведены ЭКГ, ЭХО КГ, тест ЭЗВД плечевой артерии. Двумя независимыми экспертами выполнен анализ коронарограммы во время индексного события, определена инфаркт-связанная артерия и кровоток в ней по шкале TIMI.

Всем пациентам с ПИКС проводился забор крови для проведения анализов, описанных в группе острый инфаркт миокарда, за исключением генетического анализа на тромбофилии и протеомного анализа плазмы крови (см. выше).

Поскольку данная группа пациентов включалась до начала пандемии новой коронавирусной инфекции, то анализ на N-белок этим пациентам не проводился, и

они по умолчанию считались пациентами, не перенесшими коронавирусную инфекцию.

2.5 Контрольные группы. Здоровые добровольцы

Здоровые добровольцы делились на две группы:

1) здоровые добровольцы, не перенесшие коронавирусную инфекцию (контроль COVID-19 «-») (либо они были включены до начала пандемии новой коронавирусной инфекции, либо у них был не повышен уровень Ig G к N-белку вируса SARS-CoV-2);

2) Здоровые добровольцы, перенесшие коронавирусную инфекцию (контроль COVID-19 «+») в течение ближайших 6-10 месяцев, что определялось по повышенному уровню Ig G к N-белку вируса SARS-CoV-2. Для исключения в данной группе симптомов «постковида», всем включаемым добровольцам был предложен валидированный опросник (таблица 6) [184].

Таблица 6 – Опросник для оценки симптомов «постковида»

№	Симптомы	Баллы (0-10)
1	2	3
Блок 1		
1	Головокружение/предобморочные состояния	
2	Обмороки да/нет (выделить нужное)	
3	Непереносимость ортостаза (непереносимость вертикального положения тела)	
4	Сердцебиения/ перебои в работе сердца	
5	Одышка	
6	Астения (усталость)	
7	Скачки артериального давления	

Продолжение таблицы 6

1	2	3
Блок 2		
8	Депрессия	
9	Бессонница	
10	Сонливость	
11	Снижение памяти	
12	Нарушение концентрации внимания	
13	Ночные кошмары	
14	Головная боль	
15	Потеря веса	
Блок 3		
16	Выпадение волос	
17	Устойчивая Потеря запахов	
18	Устойчивая Потеря вкуса	

Нужно указать на сколько сильно влияют перечисленные симптомы на качество жизни, где 0 – это совсем не влияют, 10 – качество жизни сильно снижено (невозможно работать, заниматься повседневными делами).

Если доброволец указывал 5 баллов или более в любом из указанных пунктов, то он не включался в исследование.

Всем здоровым добровольцам проводился сбор анамнеза для исключения наличия у них ИБС, а также хронических воспалительных и системных заболеваний. Всем здоровым добровольцам проводился стресс-тест для исключения скрытой ишемии миокарда у них.

Всем контрольным добровольцам проводились ЭКГ, ЭХО КГ, тест ЭЗВД, а также забор крови для выполнения анализов, перечисленных в группе острый инфаркт миокарда, за исключением анализа цитокинов и генетического анализа на тромбофилии.

Для здоровых добровольцев, включенных в исследование с момента начала пандемии новой коронавирусной инфекции проводилось определение антител Ig G к нуклеокапсидному N-белку коронавирусной инфекции.

2.6 Контрольные группы. Острая коронавирусная инфекция (контроль острый COVID-19, ПЦР+)

В данную группу включались пациенты, госпитализированные в ГБУЗ ГKB им. И.В. Давыдовского с острой коронавирусной инфекцией. Среднее время от начала симптомов до госпитализации в стационар у этих пациентов составило 7 суток. Диагноз новой коронавирусной инфекции подтверждался положительной полимеразно-цепной реакцией (ПЦР-тест).

Всем пациентам данной группы при поступлении проводился сбор анамнеза для исключения наличия у них ИБС, а также хронических воспалительных и системных заболеваний.

Проводились ЭКГ, ЭХО КГ, тест ЭЗВД, компьютерная томография (КТ) легких, а также забор крови для проведения анализов, описанных в группе острый инфаркт миокарда, за исключением генетического анализа на тромбофилии и протеомного анализа плазмы крови.

Забор крови проводился до инициации этим пациентам антикоагулянтной терапии.

По результатам первичной диагностики пациентов, они делились по степени тяжести (среднее течение, тяжелое течение) (таблица 7).

Таблица 7 – Критерии определения тяжести течения коронавирусной инфекции

Среднее течение	Тяжелое течение
1	2
Температура тела более 37,5 градусов	Частота дыхательных движений более 30 в минуту

Продолжение таблицы 7

1	2
Частота дыхательных движений 22-30 в минуту	SpO ₂ ≤ 93%
I-II стадии пневмонии по данным КТ	III-IV стадии пневмонии по данным КТ
Повышение концентрации вч-СРБ ≥ 10 мг\л	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 мм рт ст
	Снижение уровня сознания, ажитация
	Концентрация лактата в артериальной крови более 2 ммоль\л

2.7 Методика забора крови и проведения лабораторных исследований

Забор крови проводился путем венепункции иглой Vacuette 21G. Использовались следующие вакуумные пробирки S-Monovette (Sarstedt, Германия):

– сухая пробирка для получения сыворотки и проведения последующего биохимического анализа крови, а также анализа крови на цитокины и Ig G к N-белку коронавирусной инфекции;

– пробирка с цитратом натрия 3,2% 1:10 для выполнения стандартной коагулограммы, ротационной тромбоэластометрии, импедансной агрегометрии, тромбодинамики, тромбодинамики в режиме фибринолиза, иммуноферментного анализа.

– пробирка с ЭДТА для выполнения общего анализа крови, а также протеомного анализа белков крови, генетического анализа на тромбофилии.

2.8 Стандартные лабораторные анализы

Всем пациентам выполнялись стандартные лабораторные анализы крови: общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма.

В общем анализе крови оценивались следующие показатели:

– уровень гемоглобина (г/л); количество эритроцитов ($*10^{12}/л$); количество тромбоцитов ($*10^9/л$); количество лейкоцитов ($*10^9/л$); количество лимфоцитов (абсолютное число); количество нейтрофилов (абсолютное число).

В биохимическом анализе крови оценивались следующие показатели:

– уровень креатинина (мкмоль/л); уровень глюкозы (ммоль/л); уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) (Ед/л); уровень аспаратаминотрансферазы (АСТ) (Ед/л); уровень общего холестерина (ммоль/л); уровень триглицеридов (ммоль/л); уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) (ммоль/л); уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) (ммоль/л); уровень высокочувствительного С-реактивного белка (мг/л).

В коагулограмме оценивались следующие показатели:

– протромбиновое время (ПТВ) (сек); активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (сек); международное нормализованное отношение (МНО); Д-димер (нг/мл).

2.9 Методика проведения импедансной агрегации тромбоцитов

Для проведения импедансной агрегометрии использовалась стандартная пробирка крови с цитратом натрия. Исследование выполнялось на приборе Multiplate по стандартной методике [157].

300 мкл цельной крови с помощью стандартной откалиброванной пипетки набиралось в каждую кювету. К крови добавлялось 300 мкл 0,9% раствора хлорида натрия (при использовании в качестве индуктора арахидоновой кислоты) или 300 мкл 4% раствора хлорида кальция (при использовании в качестве индуктора

аденозиндифосфата (АДФ) или агониста рецептора тромбина для пептида-6 (TRAP-6)). После инкубации крови на протяжении 3х минут, происходило добавление к крови 20 мкл индуктора агрегации тромбоцитов. Использовались следующие индукторы:

- Арахидоновая кислота (ASA);
- АДФ;
- TRAP-6.

Анализ проводился в течение 6 минут. Выраженность индуцированной агрегации тромбоцитов определялась с помощью измерения площади под кривой (Area under curve) и выражалась в стандартных единицах агрегации в минуту (AU*мин). Чем больше были значения AU*мин, тем выраженнее была агрегация тромбоцитов.

Нормальные значения агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой (AUC ASA)- 74-136 AU*мин.

Нормальные значения агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ (AUC ADP)- 53-122 AU*мин.

Нормальные значения агрегации тромбоцитов, индуцированной TRAP-6 (AUC TRAP-6)- 94-156 AU*мин.

Пример результата представлен на рисунке 12.

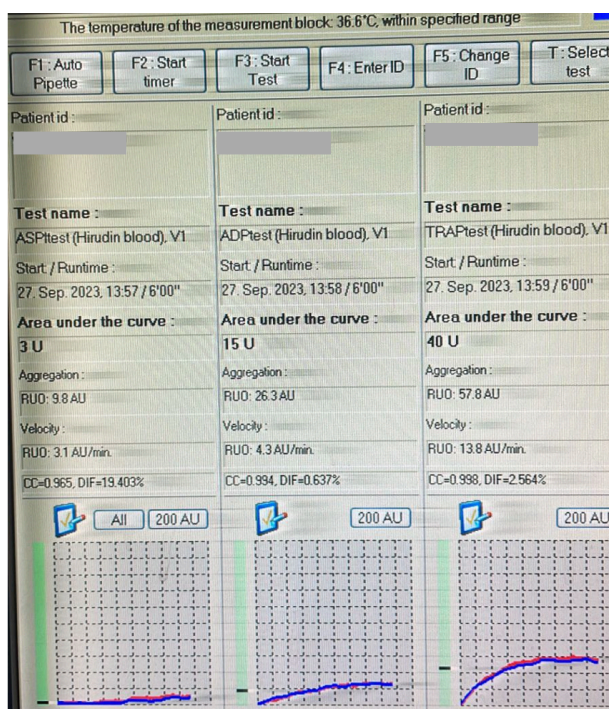


Рисунок 12 – Импедансная агрегация тромбоцитов

2.10 Методика проведения ротационной тромбоэластометрии

Для проведения ротационной тромбоэластометрии использовалась пробирка с цитратом натрия. Исследование проводилось на приборе ROTEM по стандартной методике [192].

Автоматической пипеткой в кювете было смешано 300 мкл цельной крови с реагентом NATEM, который содержит хлорид кальция. Затем в кювету был помещен штифт, с помощью которого проводилась регистрация измерений параметров эластичности образующегося и растворяющегося сгустка крови в течение 4 часов при помощи оптической системы детекторов.

Основные параметры, измеряемые в режиме NATEM приведены в таблице 8.

Таблица 8 – Параметры ротационной тромбоэластометрии

Оригинальное название и сокращение	Название по-русски	Определение	Единица измерения
Clotting time (CT)	Время начала свертывания	Время от инициации теста до момента достижения амплитуды сгустка 2 мм	сек
Clot formation time (CFT)	Время образования тромба	Время между амплитудой сгустка 2 мм и амплитудой сгустка 20 мм	сек
α	α – угол	Угол между основной линией и кривой свертывания в точке 2 мм	Градус (°)
Mean clot firmness (MCF)	Максимальная плотность	Максимальная амплитуда тромба	мм
A5 A10 A15 A20 A25 A30	Плотность тромба через 5, 10, 15, 20, 25, 30 мин соответственно	Плотность тромба через 5, 10, 15, 20, 25, 30 мин от начала свертывания (СТ) соответственно	мм
Maximal lysis (ML)	Максимальный лизис	Максимальный лизис тромба, получаемый в процессе эксперимента	%
Li (x)	Индекс лизиса x мин	Процент остаточной плотности тромба	%

Пример результата представлен на рисунке 13.

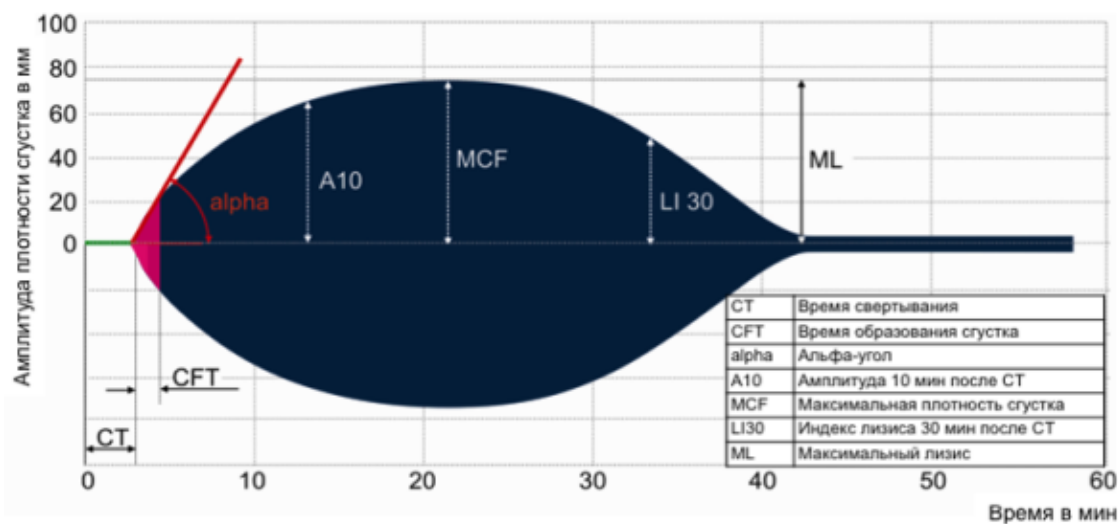


Рисунок 13 – Ротационная тромбозометрия.

2.11 Методика проведения тромбодинамики

Для проведения исследования тромбодинамики как в режиме тромбообразования, так и в режиме фибринолиза использовалась пробирка с цитратом натрия. Исследование проводилось по стандартной методике [86].

Плазму в цитратной пробирке откручивают при комнатной температуре 15 минут 1600 г. Полученную плазму, богатую тромбоцитами, отбирают в отдельный эппендорф, объемом 1 мл. Эту плазму центрифугируют второй раз при комнатной температуре 5 минут при 12500 г_{рм}. После чего супернатант объемом примерно 600 мкл переносят в чистую пробирку объемом 1,5 мл. В результате получается плазма свободная от тромбоцитов.

В дальнейшем образцы плазмы помещались в измерительные каналы кюветы, находящейся в водяном термостате. Для инициации процесса тромбообразования в каналы кюветы вводилась вставка-активатор с нанесенным на нее тканевым фактором. Для инициации лизиса сгустка использовался стандартный активатор с урокиназой. Процесс возникновения и роста фибринового сгустка, а затем и лизиса регистрировался цифровой видеокамерой в рассеянном свете. Время проведения эксперимента было увеличено до 4 часов для более

полной оценки параметров фибринолиза. Основные параметры тромбодинамики в режиме тромбообразования и в режиме фибринолиза приведены в таблицах 9 и 10.

Таблица 9 – Параметры тромбодинамики в режиме тромбообразования

Оригинальное название и сокращение	Название по-русски	Определение	Единицы измерения
Clot growth rate (V)	Скорость роста сгустка	Средняя скорость роста фибринового сгустка в ходе эксперимента (рассчитывается на 15-25 минуте эксперимента)	Мкм/мин
Initial clot growth rate (Vi)	Начальная скорость роста сгустка	Начальная скорость роста фибринового сгустка	Мкм/мин
Lag time (Tlag)	Задержка роста сгустка	Время между контактом плазмы крови со вставкой-активатором и началом образования сгустка	Мин
Tsp	Время начала появления спонтанных сгустков	Время появления спонтанных сгустков в плазме, не находящейся в контакте со вставкой-активатором	Мин
Density (D)	Оптическая плотность сгустка	Интенсивность светорассеивания сгустком, пропорциональная плотности фибриновой сети	Отн. Ед.
Clot size (CS)	Размер фибринового сгустка	Размер фибринового сгустка спустя 30 минут после контакта со вставкой-активатором	Мкм

Таблица 10 – Параметры тромбодинамики в режиме фибринолиза

Оригинальное название и сокращение	Название по-русски	Определение	Единицы измерения
Lysis progression (LP)	Скорость лизиса сгустка	Линейная скорость убывания светорассеивания в % от исходного значения на определенном интервале времени	%/мин
Lysis onset time (LOT)	Время начала лизиса сгустка	Время, когда интенсивность светорассеивания в области начала лизиса сгустка уменьшится на 30% от исходного времени эксперимента	Мин
Lysis time estimated (LTE)	Время, за которое ожидается полный лизис сгустка, образованного в ходе эксперимента	Экспериментально рассчитанное время, в ходе которого ожидается полное убывание светорассеивания	Мин
Clot lysis time (CLT)	Реальное время, за которое происходит полный лизис сгустка	Время, в ходе которого ожидается полное убывание светорассеивания	Мин

Примеры результатов представлены на рисунках 14, 15.

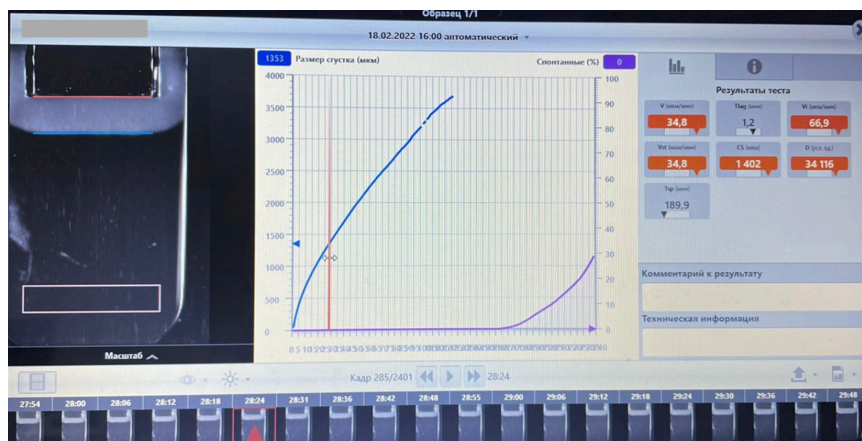


Рисунок 14 – Тромбодинамика в режиме тромбообразования

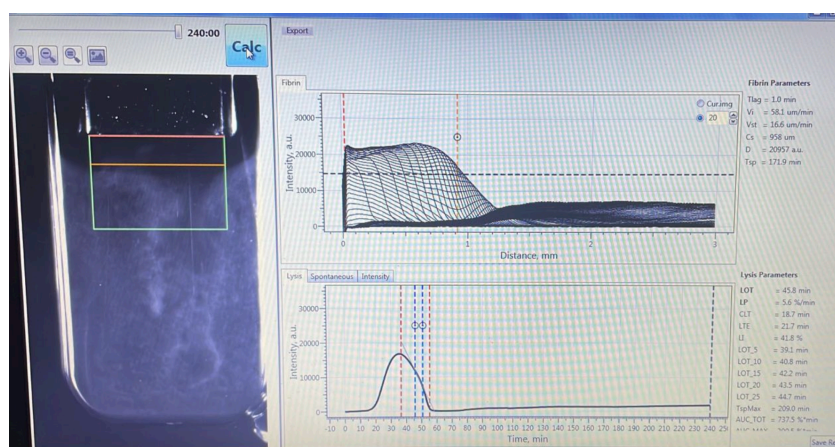


Рисунок 15 – Тромбодинамика в режиме фибринолиза

2.12 Методика проведения иммуноферментного анализа

Исследование было выполнено с использованием спектрофотометра-флуориметра Infinite M200Pro (Tecan, Австрия) в соответствии со стандартной методикой. Плазма пациентов была заморожена при -80°C и разморожена до комнатной температуры перед проведением эксперимента. Эксперимент был проведен одновременно для всех образцов. Для анализа концентрации и активности ТАП и УАП был использован набор реагентов Technozym t-PA Combi Actibind (Technoclone, Austria) и Technozym u-PA Combi Actibind (Technoclone, Austria). Плазма пациентов была разбавлена в 4 раза инкубационным буферным раствором. Затем 0,1 мл разбавленной плазмы и соответствующих стандартов

добавлялись в лунки пластикового планшета, и раствор инкубировался в течение 8 часов при 40°C. После инкубации планшет промывался промывочным буфером, затем в просушенные ячейки планшета добавлялся раствор детектирующего активатора плазминогена, и проводилась повторная 90-минутная инкубация раствора. Затем проводился анализ флуоресценции при световом излучении с длиной волны 405 нм для оценки активности ТАП пациентов. После измерений планшет промывался для удаления раствора субстрата активности. Моноклональное анти-ТАП-антитело, конъюгированное с пероксидазой хрена, затем инкубировалось на планшете еще 1 час, и после тройного промывания планшета субстрат пероксидазы хрена использовался для получения цветного продукта реакции, обратно пропорционального общему содержанию ТАП в образце. Для определения концентрации ТАФИ был использован набор реагентов RayBio Human Carboxypeptidase B2 (RayBiotech, США). Исследуемые стандарты и образцы (по 100 мкл) были пипетированы в лунки, где происходило связывание ТАФИ с иммобилизованным антителом в течение 2,5 часовой инкубации. После добавления антитела к ТАФИ проводилась повторная инкубация при комнатной температуре в течение 60 минут. Затем вымывалось несвязанное биотинилированное антитело, и конъюгированный с пероксидазой хрена стрептавидин добавлялся в лунки и инкубировался еще 45 минут при комнатной температуре. Затем в раствор добавлялся раствор субстрата тетраметилбензидина, и проводилось измерение оптической плотности раствора.

2.13 Методика измерения цитокинов в сыворотке крови

В сыворотке было измерено 40 цитокинов с использованием коммерческого набора MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel (Merck Millipore). В панели цитокинов были включены интерлейкин-1а (IL-1a), IL-1b, IL-1RA (антагонист рецептора IL-1), 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, фракталкин (CX3CL1), ростовой

фактор альфа (GRO-а или CXCL1), индуцированный интерфероном- γ белок-10 (IP-10 или CXCL10), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1 или CCL2), MCP-3 (CCL7), макрофагальный воспалительный белок-1а (MIP-1а или CCL3), MIP-1b (CCL4), эотаксин (CCL11), макрофагальный деривированный хемокин (MDC или CCL22), растворимый CD40-лиганд (sCD40L), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов-2 (FGF-2), лиганд тирозинкиназы 3 подобный Fms (Flt-3L), васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), фактор роста тромбоцитов-AA (PDGF-AA), PDGF-AB/BB, трансформирующий фактор роста-а (TGF- α), интерферон- α 2 (IFN- α 2), IFN- γ , фактор некроза опухоли-а (TNF- α) и TNF- β . Все цитокины измерялись в пг/мл. Сыворотка была разведена в 4 раза в буферном растворе для снижения матричного эффекта и добавлена в объеме 50 мкл в каждую ячейку. Стандартная кривая строилась из 8 стандартных разведений в трехкратном повторении, с коэффициентом разведения 5 для 1-3 стандартных разведений и 4 для 4-8 разведений. Использовалась разведенная в буфере матрица сыворотки для имитации матричного эффекта на стандартной кривой, контролях и пустых ячейках. Стандарты и контроли (25 мкл) были разведены с 25 мкл матрицы сыворотки. Добавлялось 15 мкл магнитных бусин в каждую ячейку и инкубировалось в течение 18 ч при 4°C, а затем еще 30 мин при 25°C. Бусины промывались дважды автоматической магнитной мойкой (Biotech ELx405) и инкубировались с детектирующими антителами в течение 1 ч при 25°C. Антитела были разведены в промывочном буфере в 1,93 раза и добавлены в объеме 25 мкл на каждую ячейку. После инкубации добавлялось 15 мкл раствора стрептавидина-PE в каждую ячейку и инкубировался окончательный раствор в течение 30 мин при 25°C. Затем бусины промывались дважды, ресуспендировались в оболочечной жидкости и анализировались с помощью системы Luminex 200. Для анализа было собрано 50 бусин на каждую область. Ячейки с менее чем 20 бусинами на область были исключены из анализа. Во время анализа использовалась модель 5PL для стандартной кривой. В ходе последующего анализа было обнаружено, что 26 из

первоначально измеренных 40 цитокинов оказались ниже предела обнаружения, и поэтому они были исключены из анализа. Для окончательного анализа были доступны следующие цитокины: EGF, Эотаксин, GRO- α , IL-10, IL-8, IP-10, MCP-1, MDC, MIP-1b, PDGF-AA, PDGF-AB/BB, sCD40L, TGF- α и TNF- α .

2.14 Методика протеомного анализа плазмы крови

Протеомный анализ плазмы крови делился на несколько этапов [146, 222, 223, 262]

Этап 1. Приготовления плазмы крови и суррогатной матрицы.

Процедура трипсинолиза образцов плазмы крови и суррогатной матрицы (бычьего сывороточного альбумина, BSA, 10 мг/мл в PBS) проводилась в соответствии с определенным протоколом. Образец объемом 10 мкл растворяли в буфере, содержащем 7,2 М мочевины, 16 мМ DTT и 240 мМ TrisHCl (pH8,0), и инкубировали 30 минут при 37°C для денатурации белков и восстановления –SH групп цистеинов. Для алкилирования добавляли 40 мМ йодацетамид и инкубировали 30 минут при комнатной температуре в темноте. Для трипсинолиза в соотношении фермент-белок 1:25 добавляли трипсин (Trypsin gold, Promega, USA) и инкубировали образцы в течение ночи (18 часов) при 37°C. Гидролиз тормозили подкислением среды 1,0% муравьиной кислотой (FA), pH \leq 2. Расчетная концентрация полученной пептидной смеси составляла 1 мкг/мкл. Масс-спектральный анализ проводился в тот же день, образцы до анализа хранили на льду.

Этап 2. Подготовка образцов для калибровочной кровой и контроля качества (QC).

Для разработки стандартов калибровочной кривой и образцов контроля качества использовались суррогатная матрица BSA в PBS буфере. Эта матрица ранее не оказывала значительного влияния на точность количественного анализа белков плазмы. Лиофилизированную смесь «легких» немеченных пептидов NAT

предварительно сбалансировали по нижним пределам количественного определения каждого пептида, растворяли в 260 мкл 30% ACN/0,1% FA для получения 100× раствора по LLOQ. Эту смесь последовательно разбавляли для построения калибровочных кривых в восьми концентрациях: 100×, 40×, 16×, 4×, 2×, 0,5×, 0,25× и 0,1× LLOQ. Образцы контроля качества с концентрациями 0,35× (QC-A), 3,5× (QC-B) и 35× (QC-C) LLOQ анализировали в трех повторах на каждую концентрацию QC.

На этапе 3 проводилась твердофазная экстракция и добавление меченных «тяжелых» пептидов SIS. Смесь пептидов SIS растворяли в 220 мкл 30% ACN/0,1% FA и разбавляли до 10× LLOQ. Затем добавляли 10 мкл пептидной смеси SIS к гидролизату плазмы. Для каждой стандартной точки кривой и каждого образца QC добавляли пептидную смесь SIS и смесь легких пептидов к гидролизату суррогатной матрицы BSA. Образцы очищали методом твердофазной экстракции с использованием плашек Oasis HLB. Плашку SPE кондиционировали MeOH, уравнивали водным раствором FA, загружали образец, промывали и элюировали пептиды. Элюаты сушили и хранили при -80°C.

Этап 4. ВЭЖХ MS анализ.

Для проведения анализа методом ВЭЖХ MS образцы были растворены в растворе с содержанием 0,1% формовой кислоты до концентрации 1 мкг/мкл. По 10 мкл каждого гидролизата плазмы, контрольной пробы и стандарта были нанесены для разделения на колонке Zorbax Eclipse Plus с обратной фазой (RP-UHPLC) размером 2,1 × 150 мм и диаметром частиц 1,8 мкм от компании Agilent, с использованием системы ВЭЖХ ExionLC™ от ThermoFisher Scientific, США. Пептиды были разделены при скорости потока 0,4 мл/мин в течение 60 минут с использованием многоступенчатого градиента.

Этап 5. Анализ данных и контроль качества.

Анализ необработанных данных MRM, включая интеграцию пиков и визуальную проверку, был выполнен с использованием программы Skyline (<https://skyline.gs.washington.edu>). Количественная оценка всех пептидов осуществлялась с помощью линейной регрессии, используя соотношение тяжелых

SIS к легким пептидам с весовым коэффициентом регрессии $1/x^2$. Характеристики стандартной кривой были оценены с помощью программы Skyline. Точность измерения концентрации была удовлетворительной, и концентрация большинства пептидов, каждый измеренный стандарт «легкого» пептида (А-Н) на калибровочной кривой, находилась в пределах $\pm 20\%$ от теоретической концентрации для большинства пептидов для обоих наборов: ВАК-125. Для каждого пептида также соблюдались следующие условия: по крайней мере 6 из 9 измеренных концентраций в образцах QC, и хотя бы 1 из 3 образцов на каждом уровне концентрации QC находился в пределах $\pm 20\%$ от теоретической концентрации.

После получения итоговых данных для анализа был отобран 81 белок. Все белки были разделены на группы в зависимости от их механизма действия на основании имеющихся публикаций (таблица 11) [75, 142, 163, 168, 172, 181, 182, 187, 210, 255, 261, 268, 271, 317, 345, 361].

Таблица 11 – Группы белков в зависимости от их механизма действия

Название группы белков	Белки, входящие в состав группы
1	2
Гемостаз	Alpha-2-antiplasmin, alpha-2-macroglobulin, beta-2-glycoprotein 1, C4b-binding protein alpha chain, coagulation factor IX, coagulation factor XII, coagulation factor XIII A chain, coagulation factor XIII B chain, fibrinogen beta chain, fibrinogen gamma chain, fibronectin, hyaluronan-binding protein 2, kallistatin, plasma serine protease inhibitor, protein Z-dependent protease inhibitor, prothrombin, serotransferrin, vitamin K-dependent protein S, vitronectin, carbonic anhydrase 1

Продолжение таблицы 11

1	2
Внеклеточный матрикс	Fibronectin, tenascin-X, lumican, fibulin-1, vitronectin, alpha-1-antitrypsin, fetuin-B, inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H2, tetranectin, Xaa-Pro dipeptidase, alpha- 2-macroglobulin
Эндотелий	Angiogenin, insulin-like growth factor-binding protein 2, insulin-like growth factor-binding protein 3, insulin-like growth factor-binding protein complex acid labile subunit, retinol- binding protein 4, pigment epithelium-derived factor, clusterin
Воспаление, за исключением белков системы комплимента	L-selectin, phosphatidylinositol-glycan- specific phospholipase D, plasmin-2, attractin, ficolin-2, extracellular matrix protein 1, alpha-2-macroglobulin, fibrinogen beta chain, fibrinogen gamma chain, C-reactive protein, haptoglobin, leucine-rich alpha-2-glycoprotein, ceruloplasmin, hemopexin, lipopolysaccharide-binding protein
Система комплимента	Alpha-2-macroglobulin, C4b-binding protein alpha chain, complement C1q subcomponent subunit A, complement C1q subcomponent subunit B, complement C3, complement C4, complement C5, complement C6, complement C8 alpha chain, complement C8 beta chain, complement C9, complement factor B, complement factor I, ficolin-2, mannan-binding lectin serine protease 2A, plasma protease C1 inhibitor, vitronectin
Обмен липидов	Apolipoprotein A-I, apolipoprotein A-IV, apolipoprotein B-100, apolipoprotein C-I,

Продолжение таблицы 11

1	2
	apolipoprotein C-II, apolipoprotein C-III, apolipoprotein C-IV, apolipoprotein E, apolipoprotein F, apolipoprotein L1, apolipoprotein M, hemopexin, phosphatidylcholine-sterol acyltransferase, phospholipid transfer protein, serum amyloid A-1 and A-2 proteins, zinc-alpha-2-glycoprotein
Кальцификация	Regulators of bone and vascular calcification – alpha-2-HS-glycoprotein, carbonic anhydrase 1, matrix Gla protein
Транспорт стероидных гормонов	Corticosteroid-binding globulin, sex hormone-binding globulin

2.15 Методика генетического анализа на тромбофилии

Для генотипирования использовали венозную кровь, собранную в вакуумные пробирки с ЭДТА. Пробирки переворачивали не менее 10 раз для максимально более полного смешивания антикоагулянта с кровью, замораживали и хранили при -20°C до выделения ДНК.

Выделение ДНК.

ДНК выделяли из лейкоцитов цельной крови с помощью коммерческих наборов реактивов «ДНК-сорб-В» AmpliSens ФГБУ ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (Россия). Все технологические операции выполняли в соответствии с инструкциями наборов. Полученные препараты ДНК хранили при температуре -20°C .

Генотипирование.

Полиморфизмы определяли с помощью наборов реагентов для выявления полиморфизмов в геноме человека «SNP-Скрин» ЗАО НПК «Синтол», Россия.

Наборы включают отрицательные контроли и положительные контроли на каждый генотип.

Оценивались следующие мутации и полиморфизмы:

- PAI-1-675 5G/4G rs1799768;
- MTHFR A1298C rs1801131;
- MTHFR C677T rs1801133;
- FGB G455A rs1800790;
- F13A1 V34L rs5985;
- F7 Arg353Gln rs6046;
- F5 G1691A rs6025;
- F2 G20210A rs1799963;
- ITGA2 C807T rs1126643.

2.16 Методика анализа на Ig G к N-белку вируса SARS-CoV-2

Данное исследование было выполнено с использованием кита 6R86 ARCHИТЕСТ. Это автоматизированный двухэтапный иммуноанализ для определения IgG антител к SARS-CoV-2 в человеческой сыворотке и плазме с использованием технологии хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (CMIA).

Образец, покрытый антигеном SARS-CoV-2, парамагнитные микрочастицы и раствор для анализа смешиваются и инкубируются. IgG антитела к SARS-CoV-2, присутствующие в образце, связываются с покрытыми антигеном SARS-CoV-2 микрочастицами. Смесь промывается. Добавляется акридин-меченый конъюгат антител к IgG человек для создания реакционной смеси, которая затем инкубируется. После цикла промывки добавляются претриггерный и триггерные растворы.

Получаемая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLU).

Присутствие или отсутствие IgG антител к SARS-CoV-2 в образце определяется путем сравнения хемилюминесцентных RLU в реакции с RLU калибратора, который вычисляется системой как индекс (S/C).

Пороговое значение составляет 1,4 Index (S/C). При значении менее 1,4, результат интерпретируется как отрицательный.

По литературным данным повышенный Ig G к нуклеокапсидному N-белку вируса SARS-CoV-2 свидетельствует именно о перенесенном заболевании (а не, например, вакцинации), и остается повышенным в среднем 6-10 месяцев после болезни [111].

2.17 Методика измерения антигена фактора фон Виллебранда

Измерение фактора фон Виллебранда (vWF Ag) представляет собой иммунотурбидиметрический анализ, усиленный латексными частицами в плазме крови. Когда плазма, содержащая VWF:Ag, смешивается с латексным реагентом и реакционным буфером, входящими в комплект, частицы латекса с покрытием агглютинируются. Степень агглютинации прямо пропорциональна концентрации vWF Ag в образце и определяется путем измерения уменьшения проходящего света, вызванного агрегатами. Результаты VWF:Ag указываются в % от нормы.

2.18 Методика проведения эхокардиографии

Всем пациентам и контрольным группам проводилась эхокардиография (ЭХО КГ) по стандартной методике [198]. Пациентам с ОИМ ЭХО КГ проводилась в первые сутки нахождения в стационаре. Для исследования использовался прибор Phillips Epiq 5 (Koninklijke Philips N.V., Нидерланды). Проводилась оценка:

- фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ);
- зон нарушенной сократимости миокарда ЛЖ;

– конечно-диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ).

2.19 Методика проведения стресс-теста с физической нагрузкой

Всем пациентам, входящим в группы здоровых добровольцев для исключения наличия ИБС был проведен стресс-тест с беговой дорожкой на приборе GE Healthcare. Исследование выполнялось по стандартному протоколу Bruce [334]. Отсутствие ангинозных болей или их эквивалентов, а также ишемических изменений на ЭКГ считались отрицательным результатом исследования.

2.20 Методика проведения коронарографии

Коронарография выполнялась всем пациентам с ОИМ. Сроки проведения коронарографии зависели от формы инфаркта миокарда (с подъемом или без подъема сегмента ST) и от клинической картины. В любом случае, селективную коронарографию получили все пациенты с ОИМ в течении первых суток.

Исследование проводилось на аппарате Philips Allura FD 20 (Koninklijke Philips N.V., Нидерланды) по стандартной методике [287]. После установки интродьюсера в лучевую или бедренную артерию болюсно вводилось 5000 Ед нефракционированного гепарина.

Для проведения коронарографии применялись диагностические катетеры Judkins (Cordis, США) и Amplatz (Medtronic, США). В качестве контрастного препарата использовался раствор «Омнипак» (GE Healthcare, Ирландия). Для оценки состояния коронарного русла использовались стандартные ангиографические проекции. Архивирование данных ангиографии проводилось в локальной базе и в городской системе ЕМИАС.

Кровоток в коронарном русле оценивался по шкале TIMI Flow Grade (таблица 12).

Таблица 12 – Шкала TIMI Flow Grade

Кровоток	Описание кровотока
TIMI 0	Отсутствие антеградного кровотока по ИСА
TIMI 1	Контрастное вещество проникает через зону стеноза в ИСА, однако не заполняется дистальное русло ИСА
TIMI 2	Контрастное вещество проникает через зону стеноза в ИСА, заполняет дистальное русло, однако, скорость эвакуации контраста значительно снижена по сравнению с непораженными коронарными артериями
TIMI 3	Сохраненный антеградный кровоток через ИСА, адекватное заполнение дистальных отделов ИСА

В большинстве случаев пациентам с ОИМ выполнялось ЧКВ на ИСА. Двум пациентам было выполнено аорто-коронарное шунтирование.

2.21 Методика проведения теста эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии (ЭЗВД)

Для оценки функционального состояний эндотелия всем пациентам выполнялся тест ЭЗВД по стандартной методике [110]. Пациентам с ОИМ и с острым ковидом тест ЭЗВД проводился в первые сутки при поступлении в стационар, пациентам в группе ПИКС и здоровым добровольцам – в момент визита

в клинику. Инфузия катехоламинов и нитроглицерина являлись противопоказанием для проведения теста.

Тест ЭЗВД проводился на ультразвуковом аппарате Phillips CX50 (Koninklijke Philips N.V., Нидерланды). В положении лежа на спине на 4–5 см выше локтевой ямки фиксировалось изображение плечевой артерии пациента. Выше области сканирования накладывалась манжета тонометра.

Затем, в М-режиме проводилось трехкратное измерение в конце диастолы диаметра артерии, выбиралось среднее арифметическое значение. Далее проводилось нагнетание воздуха в манжете тонометра для остановки кровотока по плечевой артерии. Через 5 минут проводилась декомпрессия манжеты, что вызывало реактивную гиперемия в плечевой артерии. Через 1 минуту после декомпрессии манжеты проводилось повторное трехкратное измерение диаметра артерии в прежних точках.

Итоговое значение ЭЗВД плечевой артерии рассчитывалось по формуле:

$$\text{ЭЗВД} = (\text{Дконеч} - \text{Дисх}) / \text{Дисх} * 100\%, \quad (1)$$

где Дисх – исходный диаметр плечевой артерии;

Дконеч – диаметр плечевой артерии после реактивной гиперемии.

Нормальными значениями теста ЭЗВД являются более 10%.

2.22 Клинико-anamnestическая характеристика включенных в исследование пациентов и здоровых добровольцев

Группа ОИМ COVID-19 «-».

Всего в эту группу пациентов вошел 141 пациент. Клинико-anamnestические характеристики и принимаемая терапия на амбулаторном этапе представлены в таблицах 13,14.

Таблица 13 – Клинико-анамнестические характеристики пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-»

Характеристика/данные анамнеза	Число пациентов, n (%) или значение и Med [Q1; Q3]
Мужской пол	105 (74,4%)
Возраст, годы	61.5 [54; 68,25]
Курение	50 (35,4%)
Артериальная гипертензия	122 (86,5%)
Сахарный диабет 2 типа	24 (17%)
Дислипидемия (известная ранее)	36 (25,5%)
Стенокардия напряжения	35 (24,8%)
Перенесенный инфаркт миокарда	18 (12,7%)
ЧКВ в анамнезе	15 (10,6%)
Фибрилляция предсердий	6 (4,3%)
Значимые кровотечения	1 (0,7%)
Хроническая болезнь почек	2 (1,42%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	1 (0,7%)

Таблица 14 – Амбулаторная терапия в группе пациентов ОИМ COVID-19 «-»

Амбулаторная терапия (название препарата)	Частота применения, n (%)
Ацетилсалициловая кислота	19 (13,4%)
Клопидогрел	2 (1,4%)
Бета-блокаторы	27 (19,1%)
Ингибиторы АПФ	34 (24,1%)
Блокаторы кальциевых каналов	8 (5,7%)
Сартаны	12 (8,5%)
Тикагрелор	2 (1,4%)
Прасугрел	0
Статины	16 (11,3%)

Группа ОИМ COVID-19 «+».

Всего в группу пациентов с ОИМ COVID-19 «+» вошло 56 пациентов. Клинико-anamnestические характеристики и принимаемая терапия на амбулаторном этапе представлены в таблицах 15, 16.

Таблица 15 – Клинико-anamnestические характеристики пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+»

Характеристика	Число пациентов, n (%) или значение и Med [Q1; Q3]
Мужской пол	47 (83,9%)
Возраст, годы	59 [50.75; 69]
Курение	27 (48,2%)
Артериальная гипертензия	48 (85,7%)
Сахарный диабет 2 типа	9 (16%)
Дислипидемия (известная ранее)	42 (75%)
Стенокардия напряжения	21 (37,5%)
Перенесенный инфаркт миокарда	7 (12,5%)
ЧКВ в анамнезе	6 (10,7%)
Фибрилляция предсердий	1 (4,3%)
Значимые кровотечения	4 (0,7%)
Хроническая болезнь почек	3 (1,42%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	1 (0,7%)

Таблица 16 – Амбулаторная терапия в группе пациентов ОИМ COVID-19 «+»

Амбулаторная терапия (название препарата)	Частота применения, n (%)
1	2
Ацетилсалициловая кислота	10 (17,8%)
Клопидогрел	0
Бета-блокаторы	8 (14,2%)

Продолжение таблицы 16

1	2
Ингибиторы АПФ	9 (16,1%)
Блокаторы кальциевых каналов	3 (5,4%)
Сартаны	10 (17,8%)
Тикагрелор	1 (1,8%)
Прасугрел	0
Статины	4 (7,1%)

Практически все пациенты с ОИМ имели распространенные факторы риска развития заболевания, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение. Примечательно, что пациенты с ОИМ с перенесенной коронавирусной инфекцией в анамнезе значительно чаще имели дислипидемию в анамнезе, что вероятнее всего связано с проведением им анализа на липидный обмен во время обращения за медицинской помощью во время коронавирусной инфекции (иными словами, выше выявляемость).

Пациенты с рубцовыми изменениями миокарда (ПИКС).

Всего в данную группу пациентов вошло 87 пациентов. Данная группа пациентов была включена в исследование до начала пандемии новой коронавирусной инфекции, поэтому они все считались «не болевшими» новой коронавирусной инфекцией. Клинико-анамнестические характеристики пациентов и получаемая на момент визита терапия представлены в таблицах 17,18.

Таблица 17 – Клинико-анамнестические характеристики пациентов с ПИКС

Характеристика	Число пациентов, n (%) или значение и Med [Q1; Q3]
1	2
Мужской пол	69 (79,3%)
Возраст, годы	59 [53; 65]

Продолжение таблицы 17

1	2
Курение	30 (35%)
Артериальная гипертензия	67 (78%)
Сахарный диабет 2 типа	24 (28%)
Дислипидемия (известная до индексного события)	28 (32%)
Стенокардия напряжения (до индексного события)	23 (27%)
Перенесенный инфаркт миокарда (до индексного события)	10 (17,2%)
ЧКВ в анамнезе (до индексного события)	8 (9,2%)
Фибрилляция предсердий	2 (2,3%)
Значимые кровотечения	4 (4,5%)
Хроническая болезнь почек	3 (3,44%)

Таблица 18 – Принимаемая терапия пациентами с ПИКС

Принимаемая терапия (название препарата)	Частота применения, n (%)
Ацетилсалициловая кислота	62 (71,2%)
Клопидогрел	5 (5,7%)
Бета-блокаторы	45 (51,7%)
Ингибиторы АПФ	42 (48,3%)
Блокаторы кальциевых каналов	22 (25,3%)
Сартаны	19 (21,8%)
Тикагрелор	0
Прасугрел	0
Статины	54 (62%)

Контроль острый COVID-19, ПЦР+.

В данную группу вошло 52 пациента, которые поступали в ГБУЗ ГКБ им. И.В. Давыдовского в период с мая по октябрь 2020 года. Клинико-anamнестические характеристики и амбулаторно принимаемая терапия приведены в таблицах 19, 20.

Таблица 19 – Клинико-anamнестические характеристики пациентов группы контроль острый COVID-19

Характеристика	Число пациентов, n (%) или значение и Med [Q1; Q3]
Мужской пол	23 (44%)
Возраст, годы	54.5 [46 ; 65]
Курение	3 (6%)
Артериальная гипертензия	30 (58%)
Сахарный диабет 2 типа	10 (19%)
Дислипидемия	0
Стенокардия напряжения	0
Перенесенный инфаркт миокарда	0
ЧКВ в анамнезе	0
Фибрилляция предсердий	1 (2%)
Значимые кровотечения	0
Хроническая болезнь почек	1 (2%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	0

Таблица 20 – Амбулаторная терапия в группе контроль острый COVID-19

Амбулаторная терапия (название препарата)	Частота применения, n (%)
1	2
Ацетилсалициловая кислота	3 (6%)
Клопидогрел	0
Бета-блокаторы	7 (13%)
Ингибиторы АПФ	2 (4%)

Продолжение таблицы 20

1	2
Блокаторы кальциевых каналов	4 (8%)
Сартаны	9 (17%)
Тикагрелор	0
Прасугрел	0
Статины	2 (4%)

В данной контрольной группе пациентов трое человек принимали ацетилсалициловую кислоту самостоятельно без назначения врача, показаний к приему данного препарата у пациентов не было. Препарат был отменен.

Контроль COVID-19 «-».

В данную контрольную группу вошел 71 человек. Клинико-anamнестические характеристики данной группы и принимаемая терапия представлены в таблицах 21, 22.

Таблица 21 – Клинико-anamнестические характеристики пациентов группы контроль COVID-19 «-»

Характеристика	Число пациентов, n (%) или значение и Med [Q1; Q3]
1	2
Мужской пол	28 (39%)
Возраст, годы	51 [43; 59]
Курение	10 (14%)
Артериальная гипертензия	16 (23%)
Сахарный диабет 2 типа	2 (3%)
Дислипидемия	16 (23%)
Стенокардия напряжения	0
Перенесенный инфаркт миокарда	0

Продолжение таблицы 21

1	2
ЧКВ в анамнезе	0
Фибрилляция предсердий	2 (3%)
Значимые кровотечения	1 (1%)
Хроническая болезнь почек	1 (1%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	0

Таблица 22 – Принимаемая терапия в группе контроль COVID-19 «-»

Принимаемая терапия (название препарата)	Частота применения, n (%)
1	2
Ацетилсалициловая кислота	4 (5,6%)
Клопидогрел	0
Бета-блокаторы	4 (5,6%)
Ингибиторы АПФ	4 (5,6%)
Блокаторы кальциевых каналов	1 (1,4%)
Сартаны	7 (10%)
Тикагрелор	0
Прасугрел	0
Статины	9 (13%)

В данной контрольной группе пациентов четверо человек принимали ацетилсалициловую кислоту самостоятельно без назначения врача, показаний к приему данного препарата у пациентов не было. Препарат был отменен. Забор крови был осуществлен через неделю после отмены препарата.

Группа контроль COVID-19 «+».

В данную группу вошли здоровые добровольцы, которые перенесли новую коронавирусную инфекцию за 6-9 месяцев до включения в исследование. Всего в данную группу вошло 32 человека. Клинико-анамнестические характеристики данной группы и принимаемая терапия представлены в таблицах 23, 24.

Таблица 23 – Клинико-anamнестические характеристики пациентов в группе контроль COVID-19 «+»

Характеристика	Число пациентов, n (%) или значение и Med [Q1; Q3]
Мужской пол	8 (25%)
Возраст, годы	49.5 [47; 56,25]
Курение	6 (19%)
Артериальная гипертензия	11 (34%)
Сахарный диабет 2 типа	0
Дислипидемия	14 (44%)
Стенокардия напряжения	0
Перенесенный инфаркт миокарда	0
ЧКВ в анамнезе	0
Фибрилляция предсердий	0
Значимые кровотечения	0
Хроническая болезнь почек	1 (3%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	0

Таблица 24 – Принимаемая терапия в группе контроль COVID-19 «+»

Принимаемая терапия (название препарата)	Частота применения, n (%)
Ацетилсалициловая кислота	2 (6,3%)
Клопидогрел	0
Бета-блокаторы	2 (6,3%)
Ингибиторы АПФ	4 (12,5%)
Блокаторы кальциевых каналов	0
Сартаны	3 (9,4%)
Тикагрелор	0
Прасугрел	0
Статины	2 (6,3%)

В данной контрольной группе пациентов двое человек принимали ацетилсалициловую кислоту самостоятельно без назначения врача, показаний к приему данного препарата у пациентов не было. Препарат был отменен. Забор крови был осуществлен через неделю после отмены препарата.

2.23 Статистический анализ данных

Статистический анализ был проведен с использованием программы R версии 4.3.2. В данных были пропущенные значения, поэтому использовалась техника попарного удаления, исключая пропущенные значения при сравнениях. Значения параметров, полученные в ходе этого исследования, были оценены на нормальность с помощью критерия Шапиро-Уилка, который показал преимущественно ненормальное распределение данных. Для сравнительного анализа между несколькими группами использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, поэтому они представлены в виде медианы и межквартильного размаха [Q1; Q3].

Некоторые из групп статистически значимо различались по возрасту, и чтобы разделить эффект влияния возраста от влияния группы применялся регрессионный анализ, где возраст и группа включались как независимые переменные, чтобы оценить их вклад в изменчивость зависимой переменной. Это дало возможность не только оценить непосредственное влияние возраста, но и определить, сохраняются ли различия между группами после корректировки на возраст.

Категориальные параметры оценивались с помощью двустороннего точного критерия Фишера с использованием таблиц частот 2x2. Заранее был установлен порог значимости $p \leq 0.05$ для определения статистической значимости.

Для анализа корреляций между различными параметрами использовались коэффициенты корреляции Спирмена и соответствующие им p-value.

Значения коэффициентов корреляции Спирмена использовались в качестве меры расстояния для кластерного анализа методом K-медоидов [183], который

более устойчив к шумам и выбросам, в отличие от метода k-средних. Для определения оптимального числа кластеров использовались метод статистики разрыва (Gap-statistics).

Логистическая регрессия использовалась для изучения влияния нескольких предикторов и их комбинаций на бинарные исходные переменные. Для обеспечения надежности модели логистической регрессии в прогнозировании использовались методы повторной кросс-валидации k-кратного повторения с k равным 5 и повторяемостью 5 раз, а также с помощью кросс-валидации с исключением одного наблюдения. Модели оценивались на предмет прогностической эффективности с использованием нескольких метрик оценки, включая площадь под кривой рабочих характеристик приемника (AUC-ROC), чувствительность, специфичность и точность.

Глава 3. Результаты исследования

3.1 Острый инфаркт миокарда у пациентов без перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе (ОИМ COVID-19 «-»)

В настоящее время в г. Москве благодаря созданию так называемой «Инфарктной сети» удалось значительно снизить летальность [16]. Благодаря содружественной работе скорой медицинской помощи и стационаров города Москвы, помощь пациентам с ОИМ оказывается быстро и четко [15].

Учитывая тот факт, что у $\approx 30\%$ пациентов с ОИМпСТ выявляется хороший антеградный кровоток в ИСА, а у $\approx 20-25\%$ пациентов с ОИМбпСТ выявляется окклюзированная коронарная артерия, было принято решение уйти от данной классификации, а разделить всех пациентов с ОИМ по состоянию кровотока в ИСА: ТИМІ 0-1 – отсутствие кровотока в ИСА, ТИМІ 2-3 – сохранный кровоток в ИСА. Это деление соответствует имеющимся сейчас мировым тенденциям [83, 84, 234]. В ТИМІ 0-1 вошло 89 человек, в ТИМІ 2-3 – 48 человек.

Клинико-anamнестические характеристики пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от состояния кровотока в ИСА приведены в таблице 25.

Таблица 25 – Клинико-anamнестические характеристики пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА

Характеристика	Кровоток ТИМІ 0-1, n=89	Кровоток ТИМІ 2-3, n= 48	p
1	2	3	4
Мужской пол, n (%)	65 (73%)	38 (79%)	0,54
Возраст, годы Med [Q1; Q3]	61.5 [55 ; 69.25]	61.5 [53 ; 67.25]	0,71
Курение, n (%)	33 (38%)	17 (35%)	0,85

Продолжение таблицы 25

1	2	3	4
Артериальная гипертензия, n (%)	80 (91%)	42 (88%)	0,56
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	14 (16%)	10 (21%)	0,49
Дислипидемия, n (%)	27 (32%)	9 (19%)	0,15
Стенокардия напряжения, n (%)	18 (21%)	17 (35%)	0,1
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	8 (9%)	10 (21%)	0,07
ЧКВ в анамнезе, n (%)	11 (13%)	4 (8%)	0,57
Фибрилляция предсердий, n (%)	6 (7%)	0	0,09
Значимые кровотечения, n (%)	1 (1%)	0	1
Хроническая болезнь почек, n (%)	1 (3%)	1 (5%)	1
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	1 (3%)	0	1

Проводимая амбулаторно терапия, а также дезагрегантная терапия по скорой медицинской помощи (СМП) и при поступлении в кардиореанимационный блок (БКР) представлены в таблицах 26, 27.

Таблица 26 – Амбулаторная терапия пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА

Амбулаторная терапия	Кровоток ТІМІ 0-1, n=89	Кровоток ТІМІ 2- 3, n= 48	р
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	12 (14%)	7 (15%)	1
Клопидогрел, n (%)	0	2 (5%)	0,15
Тикагрелор, n (%)	2 (3%)	0	0,53
Прасугрел, n (%)	0	0	1
Бета-блокаторы, n (%)	18 (21%)	9 (19%)	0,82
Ингибиторы АПФ, n (%)	20 (22,4%)	14 (29%)	0,54
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	4 (4,5%)	4 (8%)	0,44
Сартаны, n (%)	9 (10%)	3 (6%)	0,75
Статины, n (%)	10 (11%)	6 (12%)	1

Таблица 27 – Дезагрегантная терапия по СМП и при поступлении в БКР в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА

Дезагрегантная терапия по СМП или БКР	Кровоток ТІМІ 0-1, n=89	Кровоток ТІМІ 2- 3, n= 48	р
Ацетилсалициловая кислота по СМП, n (%)	78 (94%)	44 (96%)	1
Клопидогрел по СМП, n (%)	59 (71%)	31 (67%)	0,69
Тикагрелор по СМП, n (%)	7 (8%)	4 (9%)	1
Клопидогрел БКР, n (%)	12 (14%)	7 (15%)	1
Тикагрелор БКР, n (%)	55 (66%)	30 (62%)	0,71
Прасугрел, БКР, n (%)	6 (7%)	0	0,09

Таким образом, клинико-anamнестические характеристики, а также амбулаторная терапия и дезагрегантная терапия по СМП и при поступлении в БКР между группами достоверно не отличались.

Результаты физикальных и инструментальных методов обследования у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Физикальные и инструментальные методы обследования в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА

Параметр, единица измерения	Кровоток TIMI 0-1, n=89, med [Q1; Q3]	Кровоток TIMI 2-3, n= 48, med [Q1; Q3]	p
Систолическое АД при поступлении, мм рт ст	140 [129 ; 160]	145 [135 ; 168]	0,16
Диастолическое АД при поступлении, мм рт ст	82 [70 ; 90]	80 [75 ; 95]	0,74
ЧСС, уд. в мин	76 [68 ; 86]	75 [66 ; 82.5]	0,47
Время «дверь-баллон», мин (для пациентов с ОИМпST)	33 [30 ; 40]; n=53	35.5 [33.75 ; 40]; n=24	0,51
Время «боль-баллон», мин (для пациентов с ОИМпST)	196.5 [140 ; 446.25]; n=53	277.5 [153.75 ; 540]; n=24	0,66
Фракция выброса ЛЖ, %	52 [43 ; 57]	56 [48 ; 60]	0,035
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	108.5 [90.5 ; 135]	120 [95 ; 138.75]	0,11
Многососудистое поражение коронарных артерий, n (%)	38 (45%)	18 (40%)	0,71

Таким образом, пациенты с сохранным кровотоком в ИСА имеют достоверно большую ФВ ЛЖ.

Результаты лабораторных методов обследования в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Лабораторные методы обследования в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА

Параметр, единицы измерения	Кровоток ТІМІ 0-1, n=89, med [Q1; Q3]	Кровоток ТІМІ 2-3, n= 48, med [Q1; Q3]	Р
1	2	3	4
Гемоглобин, г/л	146 [136.5 ; 156.5]	147 [138 ; 157.5]	0,65
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	233.5 [200.8 ; 285.5]	228 [200.3 ; 288.3]	0,96
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	10 [7.45 ; 12.05]	9.05 [7.4 ; 11.0]	0,1
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	7.1 [5.5 ; 9.2]	6.8 [5.3 ; 8.5]	0,48
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	1.8 [1.4 ; 2.5]	1.9 [1.525 ; 2.2]	0,95
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам	3.9 [2.4 ; 5.7]	3.7 [2.6 ; 4.4]	
Креатинин, мкмоль/л	95 [82.5 ; 107]	93 [83.25 ; 104]	0,73
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	36 [26 ; 58.5]	35 [26.5 ; 43.8]	0,47
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	27 [22.3 ; 50.8]	30.5 [22.3 ; 37.8]	0,73
Глюкоза, ммоль/л	7.7 [6.5 ; 9.3]	7.7 [5.9 ; 9.4]	0,73
Вч С-реактивный белок, мг/л	4.7 [2.6 ; 15.1]	3.8 [1.2 ; 7.6]	0,5
Общий холестерин (ХС), ммоль/л	5.39 [4.7 ; 6.2]	3.88 [3.1 ; 4.8]	0,19
ХС ЛПНП, ммоль/л	3.35 [2.6 ; 3.9]	2 [1.4 ; 3.2]	0,14
ХС ЛПВП, ммоль/л	1.17 [0.9 ; 1.5]	1.22 [1.1 ; 1.3]	0,91
Триглицериды, ммоль/л	1.66 [1.0 ; 2.2]	1.37 [0.9 ; 1.6]	0,36

Продолжение таблицы 29

1	2	3	4
АЧТВ, сек	25 [21 ; 27.7]	26 [23 ; 28]	0,29
ПТВ, сек	11 [10.4 ; 11.5]	11 [10.5 ; 11.7]	0,72
МНО	1.045 [0.9 ; 1.1]	1.085 [1.0 ; 1.2]	0,047
Д-димер, нг/мл	299 [190 ; 369]	347 [132 ; 830]	0,94

Таким образом, существенных различий в результатах лабораторных методов обследования не выявлено у пациентов группы ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА. На грани достоверности увеличено МНО у пациентов с сохранным кровотоком в ИСА.

Результаты импедансной агрегометрии в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА представлены в таблице 30 и на рисунке 16.

Таблица 30 – Импедансная агрегометрия в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА

Параметр, единицы измерения	Кровоток ТИМІ 0-1, n=89, med [Q1; Q3]	Кровоток ТИМІ 2-3, n= 48, med [Q1; Q3]	p
AUC ASA, AU*мин	29 [18 ; 45]	16 [13 ; 21]	<0,01
AUC ADP, AU*мин	45 [36 ; 60.5]	35 [26 ; 45]	0,02
AUC TRAP-6, AU*мин	84 [59.75 ; 105]	65.5 [50.75 ; 94]	0,2

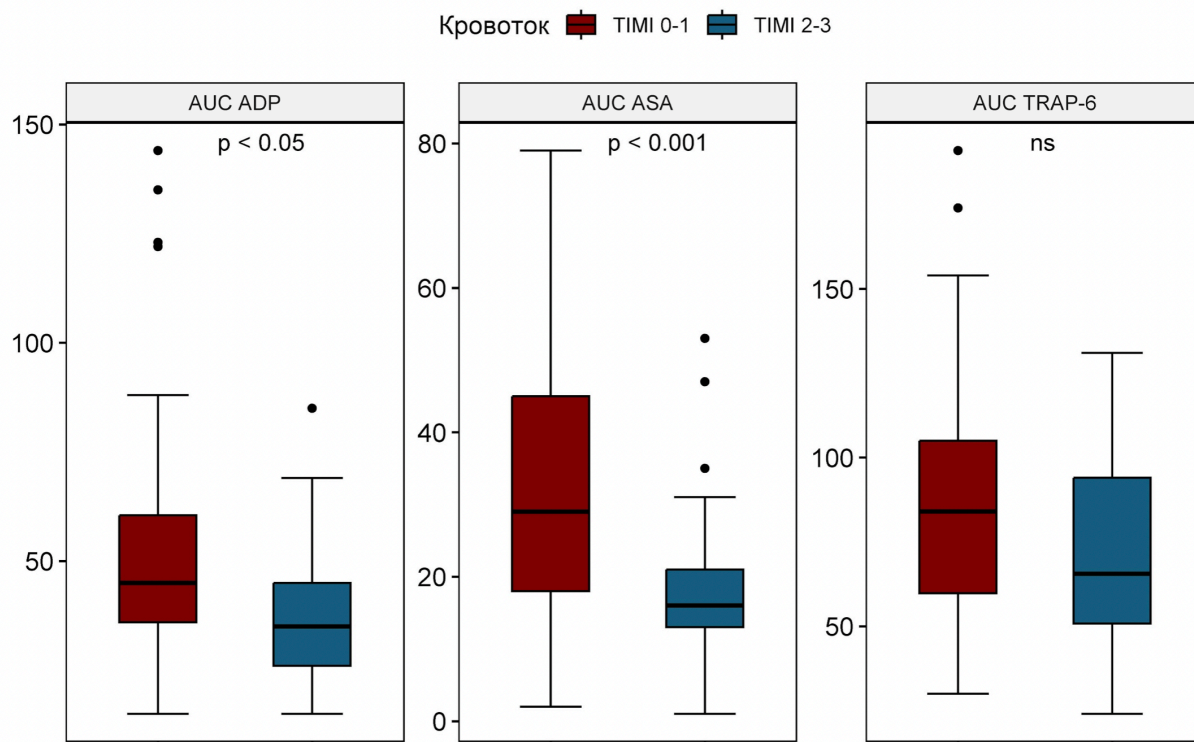


Рисунок 16 – Импедансная агрегометрия в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА

Таким образом, у пациентов с ОИМ COVID-19 «-» и кровотоком в ИСА TIMI 0-1 отмечается достоверно более выраженная агрегация тромбоцитов, индуцированная арахидоновой кислотой и АДФ, по сравнению с пациентами с кровотоком в ИСА TIMI 2-3 [24]. При этом, как было сказано выше, дезагрегантная терапия, как амбулаторная, так и госпитальная, у этих пациентов не отличалась.

Результаты исследования ротационной тромбоэластометрии представлены в таблице 31 и на рисунке 17.

Таблица 31 – Ротационная тромбоэластометрия в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА

Параметр, единицы измерения	Кровоток ТІМІ 0-1, n=89, med [Q1; Q3]	Кровоток ТІМІ 2-3, n= 48, med [Q1; Q3]	p
Время начала свертывания (СТ), с	634 [443 ; 762]	752 [659.25 ; 847.25]	0,002
Время образования тромба (СFT), с	259 [170 ; 329]	228 [198 ; 296.25]	0,77
α – угол, °	49 [42 ; 60.5]	50 [44.5 ; 54.5]	0,41
Максимальная плотность сгустка (МСF), мм	58 [53 ; 63]	55 [50 ; 59.25]	0,06
Размер тромба через 10 мин (А10), мин	41 [36.5 ; 50.5]	41.5 [34.75 ; 46.25]	0,26
Размер тромба через 15 мин (А15), мин	49 [46.25 ; 56.5]	47.5 [40.25 ; 52]	0,04
Размер тромба через 20 мин (А20), мин	54 [49 ; 59.5]	52.5 [45.75 ; 56.25]	0,07
Размер тромба через 25 мин (А25), мин	56 [52 ; 61]	53 [47 ; 56]	0,03
Размер тромба через 30 мин (А30), мин	58 [55 ; 63]	57 [54 ; 58]	0,5
Максимальный лизис (ML), %	21 [18 ; 25]	23 [20 ; 27]	0,19
Индекс лизиса через 60 минут после начала (Li60), %	95 [93.5 ; 97]	94.5 [92.75 ; 96]	0,11

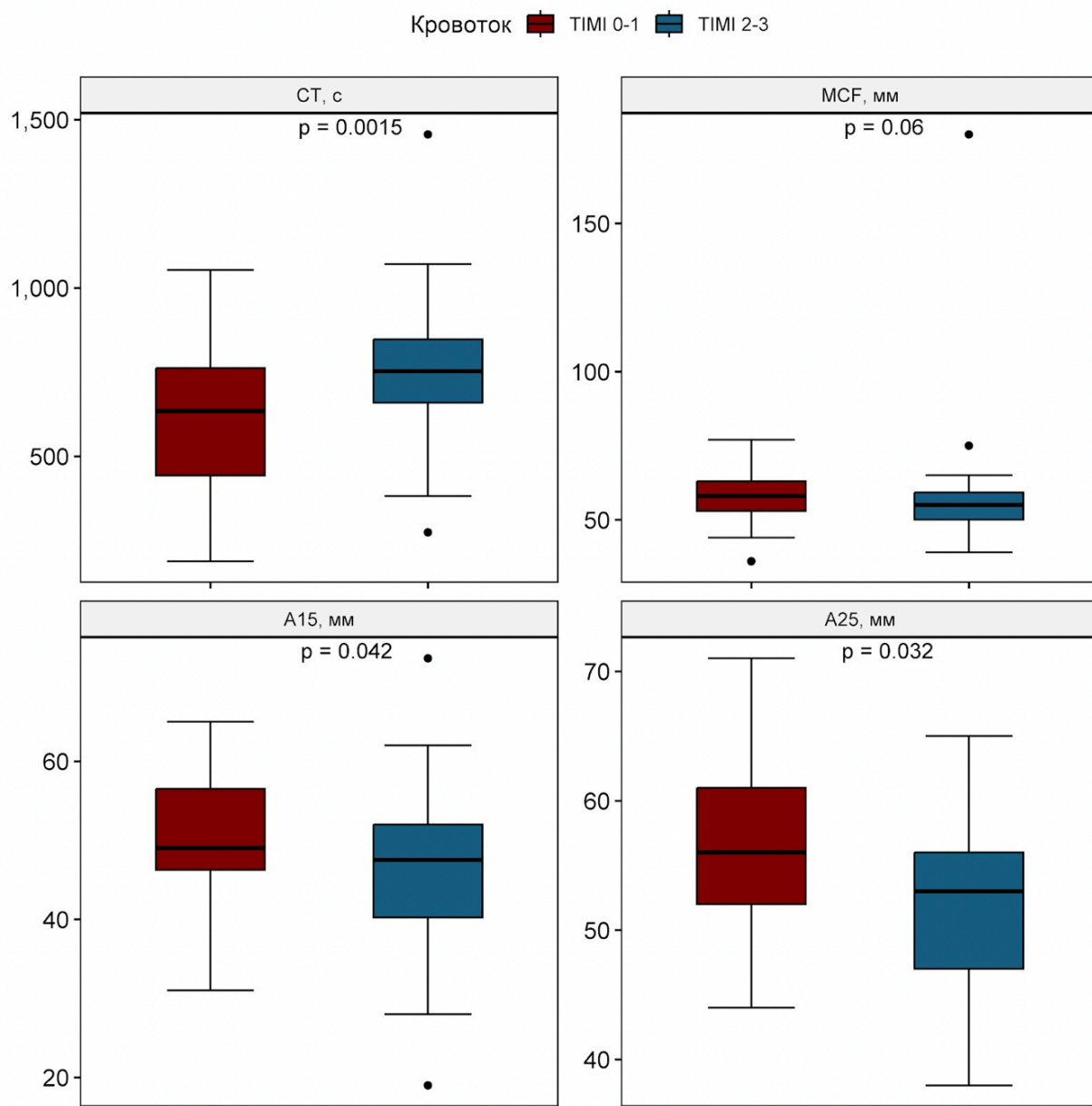


Рисунок 17 – Ротационная тромбоэластометрия в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА

Таким образом, у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» с кровотоком TIMI 0-1 в ИСА отмечается более активный рост тромба, и больший его размер и плотность по сравнению с пациентами с кровотоком TIMI 2-3 в ИСА [25].

Результаты тромбодинамики (в режиме тромбообразования и в режиме фибринолиза) в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Тромбодинамика в режиме тромбообразования и фибринолиза в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА

Параметр, единицы измерения	Кровоток ТІМІ 0-1, n=89, med [Q1; Q3]	Кровоток ТІМІ 2-3, n= 48, med [Q1; Q3]	p
Скорость роста сгустка (V), мкм/мин	34.9 [31.0 ; 43.65]	35.2 [29.25 ; 39.35]	0,34
Начальная скорость роста сгустка (Vi), мкм/мин Med	62 [56.95 ; 66.5]	60.95 [55.8 ; 64.025]	0,17
Стационарная скорость роста сгустка (Vst), мкм/мин	32.9 [29.8 ; 40.2]	34.9 [29.1 ; 38.6]	0,89
Задержка роста сгустка, (Tlag), мин	1 [0.9 ; 1.2]	0.9 [0.8 ; 1.1]	0,09
Время появления спонтанных сгустков (Tsp), мин	32.45 [23.5 ; 58.35]	44.1 [27.7 ; 58.4]	0,38
Плотность сгустка (D), усл ед.	28538 [25770.6 ; 31996.5]	27338 [24500.5 ; 29479]	0,08
Размер сгустка (CS), мкм	1266 [1201.75 ; 1446.25]	1343.5 [1192.75 ; 1420]	0,68
Время начала лизиса сгустка (LOT), мин	34.65 [27.2 ; 56.75]	39.35 [30.375 ; 49.625]	0,7
Ожидаемое время лизиса сгустка (LTE), мин	32.95 [22.95 ; 47.3]	32.7 [25.4 ; 47.35]	0,98
Скорость лизиса (LP), %/мин	3.4 [2.15 ; 4.7]	3.3 [2.5 ; 5.3]	0,35
Время лизиса сгустка (CLT), мин	28.6 [20.3 ; 37.7]	30.1 [24.2 ; 39.75]	0,38

Таким образом, достоверных различий по параметрам тромбодинамики и фибринолизу в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА не получено. Отмечается тенденция к более высокой плотности сгустка среди

пациентов с кровотоком ТІМІ 0-1 в ИСА по сравнению с пациентами с кровотоком ТІМІ 2-3 в ИСА [54].

Результаты измерения маркеров эндогенного фибринолиза представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Маркеры эндогенного фибринолиза в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА

Параметр, единицы измерения	Кровоток ТІМІ 0-1, n=89, med [Q1; Q3]	Кровоток ТІМІ 2-3, n=48, med [Q1; Q3]	p
Активность тканевого активатора плазминогена, ЕД/мл	1.8 [1.13 ; 3.491]	1.35 [0.67 ; 2.055]	0,44
Концентрация тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза, мкг/мл	6.7925 [4.12 ; 10.76]	3.83 [2.54 ; 4.901]	0,08
Активность урокиназного активатора плазминогена, Ед/мл	0.05145 [0.04 ; 0.07]	0.065 [0.05 ; 0.07]	0,3
Концентрация урокиназного активатора плазминогена, нг/мл	1.023 [0.73;1.57]	0.883 [0.87 ; 1.34]	0,76

Таким образом, у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» с кровотоком ТІМІ 0-1 отмечается тенденция к повышению уровня ТАФИ по сравнению с пациентами с кровотоком ТІМІ 2-3 в ИСА [33, 55].

Результаты измерения цитокинов в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА представлены в таблице 34 и на рисунке 18.

Таблица 34 – Цитокины в группе ОИМ COVID-19 «->» в зависимости от кровотока в ИСА

Название цитокина, пг/мл	Кровоток TIMI 0-1, n=89, med [Q1; Q3]	Кровоток TIMI 2-3, n= 48, med [Q1; Q3]	p
1	2	3	4
EGF	47.13 [27.5675 ; 88.4075]	94.7 [42.155 ; 113.815]	0,34
Эотаксин	109.76 [72.97 ; 155.885]	139.76 [94.6275 ; 232.5375]	0,26
GRO-a	1868.71 [1417.26 ; 2759.29]	1302.5 [1002.31 ; 1569.08]	0,06
IL-10	9.86 [4.5 ; 25]	1.43 [1.23 ; 2.1225]	<0,01
IL-8	10.4 [6.58 ; 14.19]	8.58 [5.55 ; 15.85]	0,9
IP-10	117.42 [100.4625 ; 144.58]	132.275 [99.85 ; 152.8225]	0,68
MCP-1	688.71 [516.16 ; 928.61]	455.07 [338.45 ; 583.69]	0,01
MDC	867.51 [664.56 ; 1024.35]	686.88 [527.3 ; 828.74]	0,17
MIP-1b	33.4 [25.05 ; 42.6]	25.57 [18.54 ; 41.13]	0,31
PDGF-AA	2536.29 [1809.84 ; 3101.64]	2178.57 [1805.63 ; 2597.68]	0,39

Продолжение таблицы 34

1	2	3	4
PDGF-AB/BB	12435.8 [9140.8 ; 15018.1]	12649.5 [9907.5 ; 13408.1]	0,92
sCD40L	1599.67 [585.62 ; 3758.58]	1356.01 [564.12 ; 2269.86]	0,62
TGF-a	2.65 [1.165 ; 5.86]	2.61 [1.325 ; 3.985]	0,87
TNF-a	5.57 [2.63 ; 13.42]	7.555 [3.71 ; 10.35]	0,65

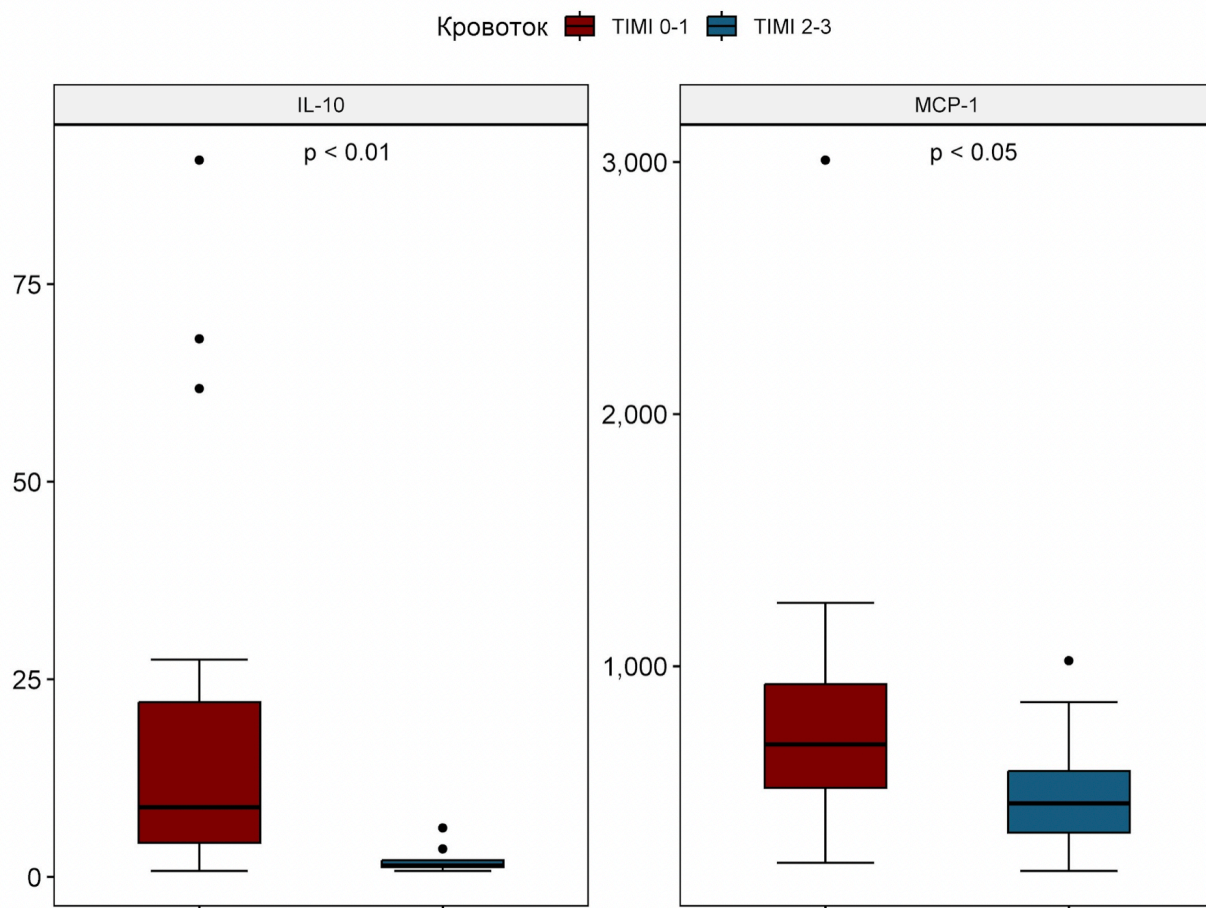


Рисунок 18 – Цитокины в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА

Таким образом, у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» с кровотоком ТИМІ 0-1 в ИСА имеется достоверно большее повышение цитокинов IL-10 и MCP-1 по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 2-3 в ИСА [177]. IL-10, как уже было сказано выше, является противовоспалительным цитокином, вырабатываемым в ответ на активное воспаление и участвующим в регенерации тканей. MCP-1 является хемокином, который является мощным фактором хемотаксиса моноцитов в очаг воспаления.

Результаты маркеров эндотелиальной дисфункции в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА приведены в таблице 35.

Таблица 35 – Маркеры эндотелиальной дисфункции в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА

Название маркера эндотелиальной дисфункции	Кровоток ТИМІ 0-1, n=89, med [Q1; Q3]	Кровоток ТИМІ 2-3, n= 48, med [Q1; Q3]	p
Тест ЭЗВД, %	5.08 [1.87; 6.63]	5.75 [3.87 ; 9.5]	0,05
Антиген фактора фон Виллебранда, %	170.4 [118.3; 207.45]	143.5 [129.9 ; 156.6]	0,45

Таким образом, у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» с кровотоком ТИМІ 0-1 в ИСА имеются признаки функционального нарушения эндотелия по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 2-3 [32].

При проведении генетического анализа на тромбофилии достоверной разницы в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от состояния кровотока в ИСА получено не было.

Внутригоспитальные осложнения пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА представлены в таблице 36. Так как кровотечения (малые по шкале BARC) случились всего у двух пациентов с кровотоком ТИМІ 0-1, то отдельно внутригоспитальная геморрагическая точка не оценивалась.

Таблица 36 – Внутригоспитальные осложнения в группе ОИМ COVID-19 «->» в зависимости от кровотока в ИСА

Название осложнения	Кровоток ТІМІ 0-1, n=89, n (%)	Кровоток ТІМІ 2-3, n= 48, n, (%)	p
Смерть	0	0	-
Клиническая смерть	4 (4%)	2 (4%)	1
ОЛЖН	11 (12%)	2 (4%)	0,14
Интракоронарный тромбоз, инфузия блокаторов Пв/Ша рецепторов тромбоцитов	16 (18%)	3 (6%)	0,07
Искусственная вентиляция легких	3 (3%)	1 (2%)	1
Механическая поддержка кровообращения	2 (2%)	0	0,54
Острый тромбоз стента	4 (4%)	3 (6%)	0,7
Кардиогенный шок	2 (2%)	1 (2%)	1
Кровотечения	2 (2%)	0	0,54
Внутригоспитальная ишемическая конечная точка	25 (28%)	8 (17%)	0,1

Таким образом, отмечалась тенденция к увеличению числа внутригоспитальных осложнений в группе ОИМ COVID-19 «->» среди пациентов с кровотоком ТІМІ 0-1 по сравнению с пациентами с кровотоком ТІМІ 2-3, преимущественно за счет повышенного числа массивных интракоронарных тромбозов во время проведения ЧКВ, потребовавших инфузии блокаторов Пв/Ша рецепторов.

Отдаленные осложнения пациентов в группе ОИМ COVID-19 «->» в зависимости от кровотока в ИСА представлены в таблице 37. Так как связаться

получилось не со всеми пациентами, то количество опрошенных пациентов с кровотоком TIMI 0-1 составило 46, а с TIMI 2-3 – 25 человек.

Таблица 37 – Отдаленные осложнения в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА

Название осложнения	Кровоток TIMI 0-1, n=46, n (%)	Кровоток TIMI 2-3, n= 25, n, (%)	p
Повторный инфаркт миокарда	2 (4%)	2 (8%)	0,62
Острое нарушение мозгового кровообращения	0	0	-
Проведение экстренной реваскуляризации миокарда	10 (22%)	2 (8%)	0,19
Повторная госпитализация с сердечно-сосудистой патологией	10 (22%)	2 (8%)	0,19
Смерть	2 (4%)	1 (4%)	1
Смерть от сердечно-сосудистых причин	1 (2%)	1 (4%)	1
Малые кровотечения по шкале BARC	10 (22%)	7 (28%)	0,77
Большие кровотечения по шкале BARC	0	1 (4%)	0,36
Отдаленная ишемическая конечная точка	13 (28%)	4 (15%)	0,26
Отдаленная геморрагическая конечная точка	10 (22%)	8 (31%)	0,41

Таким образом, достоверных различий в развитии отдаленных осложнений среди пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА получено не было.

Корреляционный анализ между параметрами эндотелиальной функции, гемостаза и воспаления в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА приведен на рисунке 19.

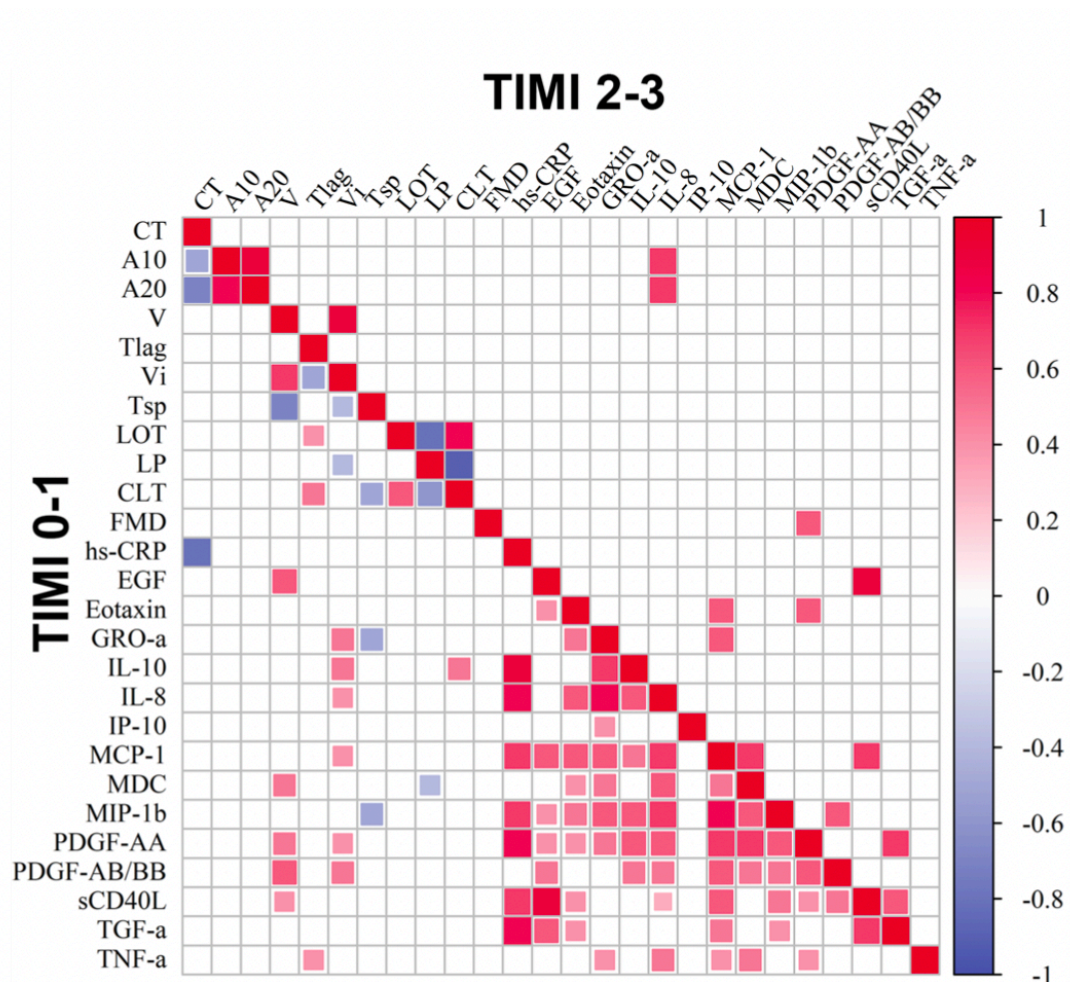


Рисунок 19 – Корреляционный анализ между параметрами эндотелиальной функции, гемостаза и воспаления у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА

Кластерный анализ между параметрами эндотелиальной функции, гемостаза и воспаления у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА представлен на рисунках 20, 21.

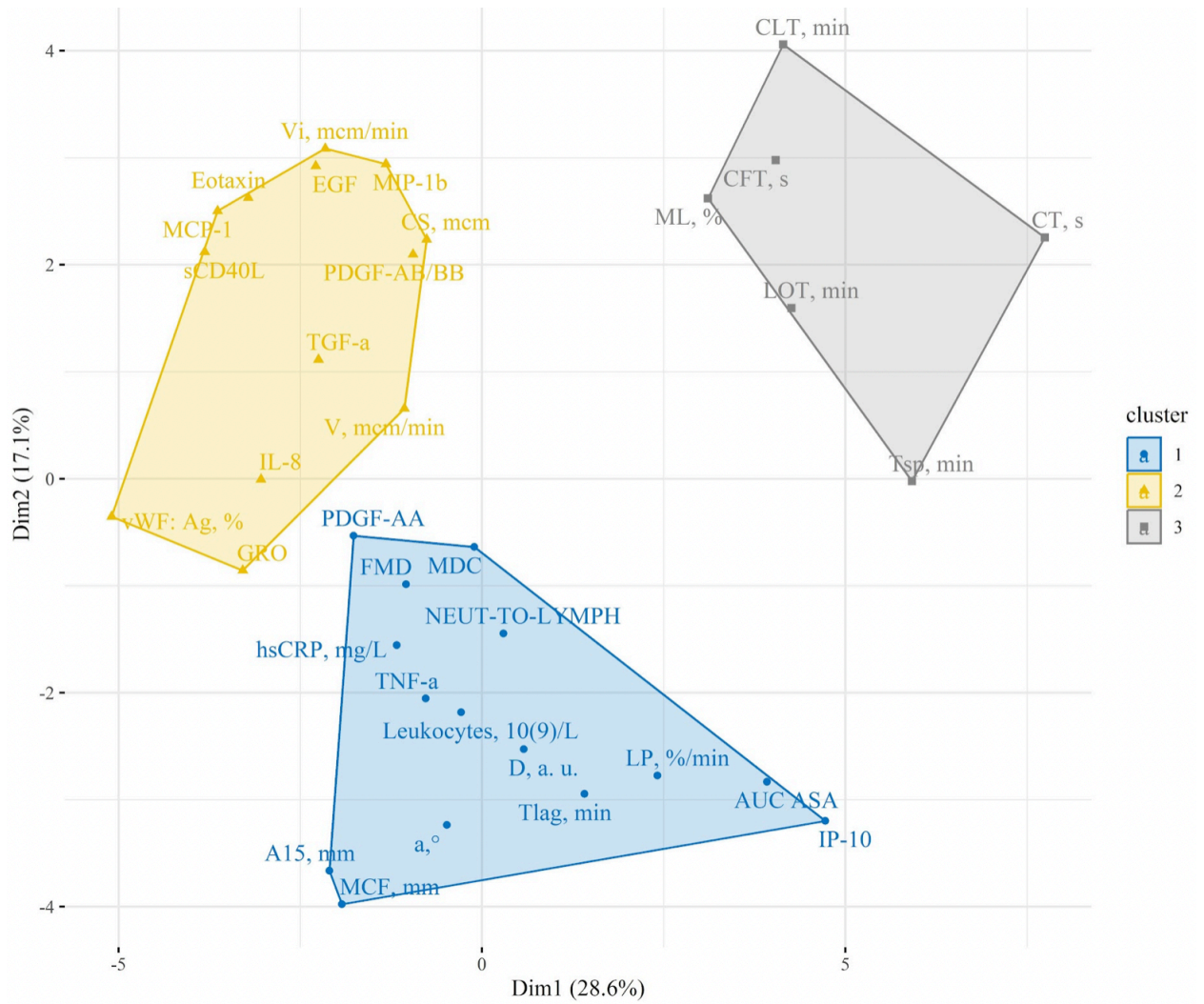


Рисунок 20 – Кластерный анализ между параметрами эндотелиальной функции, гемостаза и воспаления у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» с кровотоком ТИМІ 0-1 в ИСА

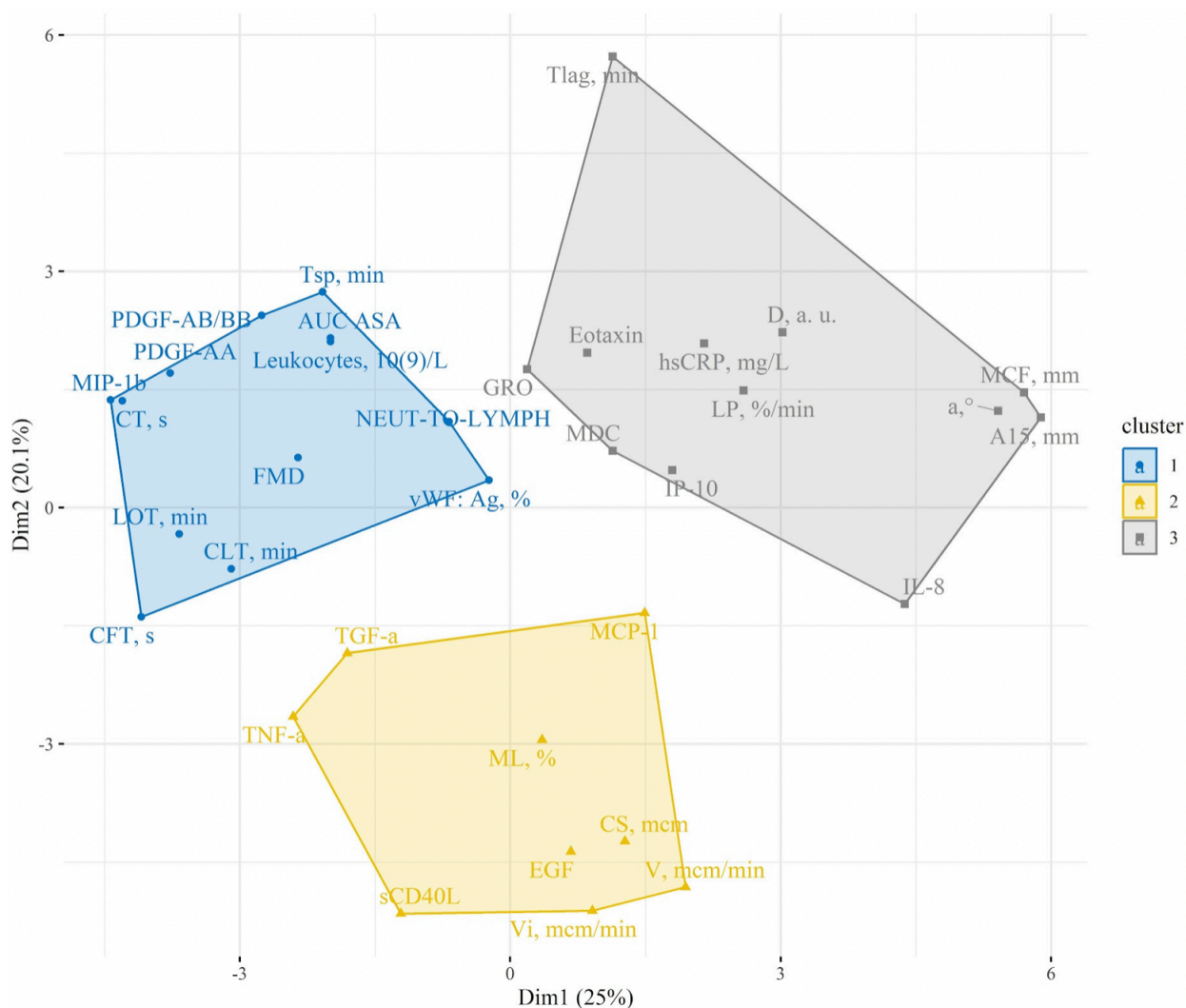


Рисунок 21 – Кластерный анализ между параметрами эндотелиальной функции, гемостаза и воспаления у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» с кровотоком ТИМІ 2-3 в ИСА

Таким образом, данные корреляционного и кластерного анализов демонстрируют наличие достоверных взаимосвязей между гемостазом и воспалением, которые более выражены у пациентов с кровотоком ТИМІ 0-1 в ИСА.

Заключение: таким образом, в группе ОИМ COVID-19 «-» пациенты с кровотоком ТИМІ 0-1 в ИСА имеют признаки эндотелиальной дисфункции, более активное тромбообразование как за счет повышенной агрегации тромбоцитов, так и за счет плазменного гемостаза, и повышенные маркеры воспаления по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 2-3 в ИСА. Отмечаются достоверные корреляции между состоянием эндотелия, воспалением и гемостазом, более выраженные среди

пациентов с кровотоком ТІМІ 0-1 в ИСА. Отмечалась тенденция по увеличению частоты внутригоспитальной комбинированной ишемической точки среди пациентов с кровотоком ТІМІ 0-1 в ИСА.

3.2 Пациенты с рубцовыми изменениями миокарда (ПИКС)

Все пациенты с ПИКС также были поделены в зависимости от состояния кровотока в ИСА в момент индексного события на ТІМІ 0-1 и ТІМІ 2-3. В ТІМІ 0-1 вошло 55 человек, в ТІМІ 2-3 – 32 человека. Так как все пациенты группы ПИКС были набраны до пандемии коронавирусной инфекции, они все считаются не болевшими.

Клинико-anamнестические характеристики пациентов в группе ПИКС в зависимости от состояния кровотока в ИСА приведены в таблице 38.

Таблица 38 – Клинико-anamнестические характеристики пациентов в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА

Характеристика	Кровоток ТІМІ 0-1, n=55	Кровоток ТІМІ 2-3, n= 32	p
1	2	3	4
Мужской пол, n (%)	45 (82%)	24 (75%)	0,58
Возраст, годы Med [Q1; Q3]	59 [53 ; 65]	61.5 [55 ; 64.25]	0,98
Курение, n (%)	19 (36%)	11 (35%)	1
Артериальная гипертензия, n (%)	45 (81%)	24 (73%)	0,52
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	17 (31%)	8 (23%)	0,56
Дислипидемия, n (%)	23 (41%)	19 (59%)	0,19

Продолжение таблицы 38

1	2	3	4
Стенокардия напряжения, n (%)	16 (29%)	7 (23%)	0,1
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	10 (19%)	4 (14%)	0,73
ЧКВ в анамнезе, n (%)	9 (16%)	3 (10%)	0,7
Фибрилляция предсердий, n (%)	3 (5,4%)	0	0,52
Значимые кровотечения, n (%)	3 (5,4%)	3 (9,3%)	0,63
Хроническая болезнь почек, n (%)	3 (5,4%)	2 (6,2%)	0,71

Принимаемая терапия пациентами в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА представлена в таблице 39.

Таблица 39 – Принимаемая терапия пациентами в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА

Принимаемая терапия	Кровоток ТІМІ 0-1, n=55	Кровоток ТІМІ 2-3, n= 32	p
	1	2	
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	37 (68%)	24 (75%)	0,68
Клопидогрел, n (%)	4 (7,2%)	2 (6,3%)	1
Тикагрелор, n (%)	0	0	1
Прасугрел, n (%)	0	0	1
Бета-блокаторы, n (%)	28 (51%)	17 (52%)	1
Ингибиторы АПФ, n (%)	24 (43%)	18 (57%)	0,41

Продолжение таблицы 39

1	2	3	4
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	15 (27%)	8 (25%)	1
Сартаны, n (%)	15 (27%)	5 (15,6%)	0,34
Статины, n (%)	37 (67%)	18 (57%)	0,57

Таким образом, клинико-anamнестические характеристики, а также принимаемая терапия в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА во время индексного события достоверно не отличались.

Результаты физикальных и инструментальных методов обследования у пациентов в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА представлены в таблице 40.

Таблица 40 – Физикальные и инструментальные методы обследования в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА

Параметр, единица измерения	Кровоток ТІМІ 0-1, n=55, med [Q1; Q3]	Кровоток ТІМІ 2-3, n= 32, med [Q1; Q3]	Р
1	2	3	4
Систолическое АД во время визита, мм рт ст	140 [132.5 ; 155]	140 [125 ; 165]	1
Диастолическое АД во время визита, мм рт ст	80 [62.5 ; 97.5]	80 [75 ; 87.5]	0,88
ЧСС, уд. в мин	79 [77 ; 87.5]	82 [72.25 ; 90.75]	0,82
Фракция выброса ЛЖ, %	53 [45 ; 58]	58 [51.5 ; 62.25]	0,016
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	113 [104 ; 133]	106 [102 ; 114]	0,14

Продолжение таблицы 40

1	2	3	4
Многососудистое поражение коронарных артерий, n (%)	28 (50,9%)	18 (56,2%)	0,71

Таким образом, пациенты в группе ПИКС с сохраненным кровотоком в ИСА во время индексного события имеют достоверно большую ФВ ЛЖ в отдаленный период.

Результаты лабораторных методов обследования в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА представлены в таблице 41.

Таблица 41 – Лабораторные методы обследования в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА

Параметр, единицы измерения	Кровоток ТИМІ 0-1, n=55, med [Q1; Q3]	Кровоток ТИМІ 2-3, n= 32, med [Q1; Q3]	p
1	2	3	4
Гемоглобин, г/л	136 [122.75 ; 151.75]	149 [142.25 ; 158.75]	0,18
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	135.7 [120 ; 195]	183 [170 ; 205]	0,42
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	9.35 [8.7 ;10.8]	9.35 [7.35 ; 10.45]	0,55
Креатинин, мкмоль/л	104 [83.5 ; 112.5]	101 [82 ; 105]	0,64
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	36 [30 ; 47]	43 [35 ; 48]	0,55
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	24 [20 ; 32.75]	25 [23 ; 26]	1
Глюкоза, ммоль/л	5.6 [5.1 ; 7.1]	6 [5.4 ; 6.3]	1

Продолжение таблицы 41

1	2	3	4
Вч С-реактивный белок, мг/л	1.15 [0.725 ; 2.74]	0.5 [0.2 ; 1.355]	0,07
Общий холестерин (ХС), ммоль/л	3.88 [3.06 ; 4.795]	3.57 [3.13;4.54]	0,98
ХС ЛПНП, ммоль/л	2 [1.4 ; 3.21]	1.7 [1.4 ; 3.1]	0,96
ХС ЛПВП, ммоль/л	1.22 [1.085 ; 1.305]	1.12 [1.06;1.21]	0,17
Триглицериды, ммоль/л	1.37 [0.99 ; 1.565]	1.46 [0.89 ; 1.8]	0,52

Таким образом, существенных различий в результатах лабораторных методов обследования не выявлено у пациентов группы ПИКС ОИМ в зависимости от кровотока в ИСА во время индексного события. Отмечается тенденция к увеличению значений вч-СРБ среди пациентов с кровотоком ТИМІ 0-1 по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 2-3 в ИСА.

Результаты импедансной агрегометрии в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА представлены в таблице 42.

Таблица 42 – Импедансная агрегометрия в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА

Параметр, единицы измерения	Кровоток ТИМІ 0-1, n=55, med [Q1; Q3]	Кровоток ТИМІ 2-3, n= 32, med [Q1; Q3]	p
AUC ASA, AU*мин	16 [14.5 ; 25.5]	12 [8 ; 17]	0,18
AUC ADP, AU*мин	40 [24 ; 49]	37 [17 ; 44]	0,34
AUC TRAP-6, AU*мин	71 [57.25 ; 89.25]	78 [65 ; 89]	0,43

Таким образом, у пациентов с ПИКС не отмечается достоверных различий в результатах импедансной агрегометрии в зависимости от кровотока в ИСА во время индексного события.

Результаты исследования ротационной тромбоэластометрии представлены в таблице 43.

Таблица 43 – Ротационная тромбоэластометрия в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА

Параметр, единицы измерения	Кровоток TIMI 0-1, n=55, med [Q1; Q3]	Кровоток TIMI 2-3, n= 32, med [Q1; Q3]	p
1	2	3	4
Время начала свертывания (СТ), с	752 [624.75 ; 853]	715 [561 ; 770]	0,18
Время образования тромба (CFT), с	225 [152.75 ; 278.25]	247 [174 ; 280]	0,84
α – угол, °	50.5 [45 ; 61.25]	52 [47 ; 60]	0,66
Максимальная плотность сгустка (MCF), мм	56 [52 ; 60]	57 [54 ; 61]	0,34
Размер тромба через 10 мин (A10), мин	42 [38.5 ; 48]	41 [38 ; 49]	0,78
Размер тромба через 15 мин (A15), мин	48 [46 ; 54]	47 [44.5 ; 49.5]	0,36
Размер тромба через 20 мин (A20), мин	52 [49 ; 57]	53 [51 ; 56]	0,53
Размер тромба через 25 мин (A25), мин	54 [50.5 ; 59]	53 [51 ; 56]	0,86
Размер тромба через 30 мин (A30), мин	54 [52 ; 60]	53 [51.5 ; 55.5]	0,61
Максимальный лизис (ML), %	23.5 [20.75 ; 29]	24 [21 ; 27]	0,69

Продолжение таблицы 43

1	2	3	4
Индекс лизиса через 60 минут после начала (Li60), %	95 [92 ; 96.5]	94 [91 ; 95]	0,31

Таким образом, достоверных различий в результатах ротационной тромбоэластометрии у пациентов в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА в момент индексного события не получено.

Результаты тромбодинамики (в режиме тромбообразования и в режиме фибринолиза) в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА представлены в таблице 44 и на рисунке 22.

Таблица 44 – Тромбодинамика в режиме тромбообразования и фибринолиза в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА

Параметр, единицы измерения	Кровоток ТИМІ 0-1, n=55, med [Q1; Q3]	Кровоток ТИМІ 2-3, n= 32, med [Q1; Q3]	p
1	2	3	4
Скорость роста сгустка (V), мкм/мин	31.25 [29.225 ; 35.2]	29.05 [27.125 ; 33.75]	0,052
Начальная скорость роста сгустка (Vi), мкм/мин	58.8 [55.8 ; 61.1]	57.75 [54.6 ; 59]	0,17
Стационарная скорость роста сгустка (Vst), мкм/мин	31.3 [29.25 ; 35]	28.8 [27.1 ; 33]	0,048
Задержка роста сгустка, (Tlag), мин	1 [0.8 ; 1.2]	0.9 [0.8 ; 1]	0,13
Время появления спонтанных сгустков (Tsp), мин	39.3 [24.875 ; 72.75]	45.2 [20.075 ; 79.8]	0,95

Продолжение таблицы 44

1	2	3	4
Плотность сгустка (D), усл ед.	28143 [25738 ; 30306]	28238.5 [25126 ; 30210.75]	0,88
Размер сгустка (CS), мкм	1273 [1169.5 ; 1348.75]	1202.5 [1157.5 ; 1302]	0,13
Время начала лизиса сгустка (LOT), мин	34.55 [30.725 ; 46.9]	34.3 [21.85 ; 47.975]	0,44
Ожидаемое время лизиса сгустка (LTE), мин	37 [25.75 ; 45.975]	33.95 [21.95 ; 59.025]	0,92
Скорость лизиса (LP), %/мин	2.9 [2.4 ; 4.2]	2.9 [1.95 ; 5.375]	0,9
Время лизиса сгустка (CLT), мин	31.15 [23.1 ; 42.95]	33.7 [20 ; 46]	0,66

Кровоток ■ TIMI 0-1 ■ TIMI 2-3

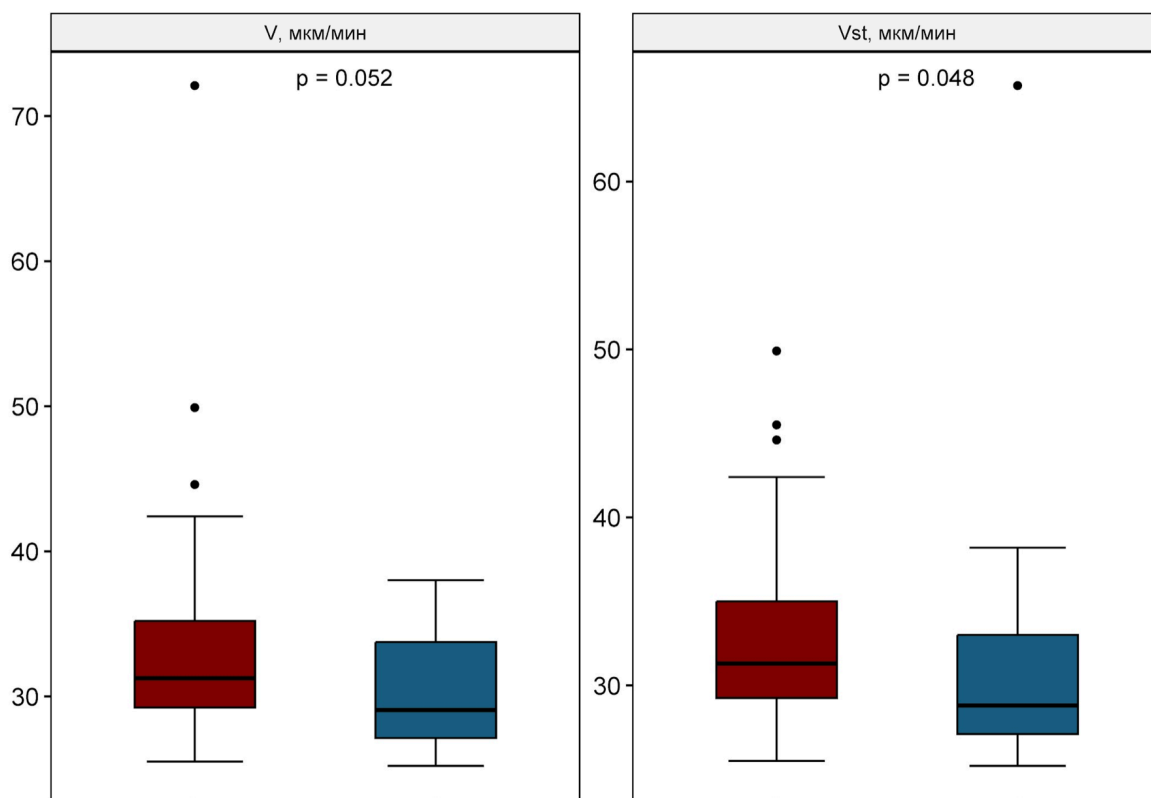


Рисунок 22 – Тромбодинамика в режиме тромбообразования в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА

Таким образом, пациенты в группе ПИКС с кровотоком ТИМІ 0-1 в ИСА во время индексного события имеют достоверно большую скорость роста сгустка по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 2-3 в ИСА.

Результаты измерения маркеров эндогенного фибринолиза в группе ПИКС представлены в таблице 45.

Таблица 45 – Маркеры эндогенного фибринолиза в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА

Параметр, единицы измерения	Кровоток ТИМІ 0-1, n=55, med [Q1; Q3]	Кровоток ТИМІ 2-3, n= 32, med [Q1; Q3]	p
Активность тканевого активатора плазминогена, ЕД/мл	1.52 [1.02 ; 4.07]	2.1045 [0.85 ; 3.61]	0,7
Концентрация тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза, мкг/мл	4.648 [1.28 ; 9.71]	3.868 [1.49 ; 9.54]	0,56
Активность урокиназного активатора плазминогена, Ед/мл	0.06 [0.04 ; 0.08]	0.07 [0.04 ; 0.09]	0,6
Концентрация урокиназного активатора плазминогена, нг/мл	0.91 [0.70 ; 1.32]	1.01 [0.91 ; 1.59]	0,28

Таким образом, у пациентов в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА достоверных различий по маркерам эндогенного фибринолиза не выявлено.

Результаты измерения цитокинов в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА представлены в таблице 46.

Таблица 46 – Цитокины в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА

Название цитокина, пг/мл	Кровоток ТІМІ 0-1, n=55, med [Q1; Q3]	Кровоток ТІМІ 2-3, n= 32, med [Q1; Q3]	p
EGF	34.66 [23.94 ; 64.56]	28.37 [23.98 ; 54.39]	0,74
Эотаксин	141.86 [110.54 ; 188.62]	112.36 [80.32 ; 148.78]	0,06
GRO-a	1460.76 [1231.79 ; 1964.17]	1189.97 [1060.43 ; 1664.33]	0,4
IL-8	7.505 [5.31 ; 10.38]	6.48 [3.69 ; 9.71]	0,2
IP-10	133.8 [112.69 ; 177.78]	170.73 [119.44 ; 261.22]	0,15
MCP-1	502.155 [384.94 ; 656.31]	487 [403.26 ; 623.86]	0,7
MDC	786.3 [588.2 ; 951.8]	724.46 [543.94 ; 878.97]	0,61
MIP-1b	33.265 [26.115 ; 50.082]	32.49 [15.01 ; 44.81]	0,38
PDGF-AA	2091.82 [1646.17 ; 2580.01]	1557.87 [1215.75 ; 2770.11]	0,24
PDGF-AB/BB	11845.82 [8136.77 ; 15368.06]	10146.89 [8306.32 ; 13322.83]	0,6
sCD40L	1394.34 [712.50 ; 2333.48]	484.5 [256.35 ; 2253.33]	0,38
TGF-a	3.55 [2.33 ; 5.33]	2.43 [1.25 ; 5.19]	0,32
TNF-a	8.04 [3.83 ; 17.75]	4.51 [3.83 ; 8.1]	0,26

Таким образом, у пациентов в группе ПИКС с кровотоком ТІМІ 0-1 в ИСА во время индексного события имеется тенденция к повышению эотаксина по сравнению с пациентами с кровотоком ТІМІ 2-3 в ИСА. Эотаксин, как уже было сказано выше, является хемокином, который отвечает за привлечение в зону воспаления эозинофилов. Эотаксин участвует в прогрессировании атеросклероза и

повышает риск как острого инфаркта миокарда, так и рестеноза стента во время проведения ЧКВ [134, 209, 362].

Результаты маркеров эндотелиальной дисфункции в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА приведены в таблице 47.

Таблица 47 – Маркеры эндотелиальной дисфункции в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА

Название маркера эндотелиальной дисфункции	Кровоток ТИМІ 0-1, n=55, med [Q1; Q3]	Кровоток ТИМІ 2-3, n= 32, med [Q1; Q3]	p
Тест ЭЗВД, %	9.3 [5.67 ; 12]	14.4 [10.5; 17.9]	<0.01
Антиген фактора фон Виллебранда, %	110.65 [90.75 ; 136.9]	107.4 [103 ; 108]	0,84

Таким образом, у пациентов в группе ПИКС с кровотоком ТИМІ 0-1 в ИСА имеются признаки функционального нарушения эндотелия по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 2-3.

Заключение: таким образом, пациенты в группе ПИКС с кровотоком ТИМІ 0-1 имеют признаки эндотелиальной дисфункции, повышенного тромбообразования преимущественно за счет плазменного звена, а также подавления фибринолиза по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 2-3 в ИСА. Имеется тенденция к повышению уровня зотаксина в группе пациентов ПИКС с кровотоком ТИМІ 0-1.

3.3 Сравнение групп ОИМ COVID-19 «-», ПИКС и контроль COVID-19 «-»

Клинико-anamнестические характеристики пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-», ПИКС и контроль COVID-19 «-» приведены в таблице 48. Так как

все пациенты группы ПИКС были набраны до пандемии коронавирусной инфекции, они все считаются не болевшими.

Таблица 48 – Клинико-анамнестические характеристики пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-», ПИКС и контроль COVID-19 «-»

Характеристика	1. ОИМ COVID-19 «-», n=141	2. ПИКС, n=87	3. Контроль COVID-19 «-», n=71	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
1	2	3	4	5	6	7
Мужской пол, n (%)	105 (73%)	69 (79%)	28 (39%)	0,43	<0.01	<0.01
Возраст, годы Med [Q1; Q3]	61.5 [54 ; 68.25]	59 [53 ; 65]	51 [43 ; 59]	1	<0.01	<0.01
Курение, n (%)	53 (37%)	30 (35%)	10 (14%)	0,85	<0.01	<0.01
Артериальная гипертензия, n (%)	129 (89,6%)	74 (85%)	16 (23%)	0,27	<0.01	<0.01
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	26 (18%)	24 (28%)	2 (3%)	0,13	<0.01	<0.01
Дислипидемия, n (%)	39 (27%)	32 (37%)	16 (23%)	0,1	0.61	<0.01
Стенокардия напряжения, n (%)	37 (26%)	23 (27%)	0	1	<0.01	<0.01
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	19 (13%)	15 (17%)	0	0,51	<0.01	<0.01
ЧКВ в анамнезе, n (%)	16 (11%)	12 (14%)	0	0,63	<0.01	<0.01

Продолжение таблицы 48

1	2	3	4	5	6	7
Фибрилляция предсердий, n (%)	6 (4%)	3 (3%)	2 (3%)	1	0,72	1
Значимые кровотечения, n (%)	1 (0,7%)	6 (7%)	1 (1%)	0,04	1	0,18
Хроническая болезнь почек, n (%)	6 (4%)	4 (4,6%)	1 (1%)	1	0,57	0,32

Таким образом, пациенты в группе ПИКС достоверно чаще имели кровотечения по сравнению с группой ОИМ COVID-19 «-», что обусловлено принимаемой ими дезагрегантной терапией. Пациенты с ИБС (группы ОИМ COVID-19 «-», ПИКС) по сравнению с группой контроль COVID-19 «-» достоверно чаще были мужчинами, курили, имели артериальную гипертензия, сахарный диабет, что является общеизвестными факторами риска развития ИБС. Особое внимание обращает на себя возраст пациентов, который достоверно меньше у группы контроль COVID-19 «-». Чтобы ввести поправку на возраст и тем самым нивелировать его влияние на исследуемые параметры, все сравнения с данной группой контроля проводились с использованием регрессии (см. раздел статистический анализ).

Принимаемая терапия пациентами в группах ОИМ COVID-19 «-», ПИКС и контроль COVID-19 «-» представлена в таблице 49. В случае группы ОИМ COVID-19 «-» указанное сравнение проведено для амбулаторной терапии, так как именно на этой терапии пациент находился на момент включения в исследование. Сравнение по дезагрегантной терапии не проводилось, так как все пациенты в группе контроль COVID-19 «-» не получали дезагрегантные препараты, а

большинство пациентов в группе ПИКС находились на дезагрегантной терапии после перенесенного инфаркта миокарда.

Таблица 49 – Принимаемая терапия пациентами в группах ОИМ COVID-19 «-», ПИКС и контроль COVID-19 «-»

Принимаемая терапия	1. ОИМ COVID-19 «-», n=141	2. ПИКС, n=87	3. Контроль COVID-19 «-», n=71	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Бета-блокаторы, n (%)	29 (20%)	45 (52%)	4 (6%)	<0.01	<0.01	<0.01
Ингибиторы АПФ, n (%)	37 (26%)	42 (48%)	4 (6%)	<0.01	<0.01	<0.01
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	13 (9%)	23 (26%)	1 (1%)	<0.01	0,04	<0.01
Сартаны, n (%)	17 (12%)	19 (22%)	7 (10%)	0,11	0,81	0,09
Статины, n (%)	17 (12%)	55 (63%)	9 (13%)	<0.01	1	<0.01

Таким образом, пациенты в группе ПИКС достоверно чаще находились на гипотензивной и гиполипидемической терапии статинами по сравнению с группой ОИМ COVID-19 «-». Пациенты с ИБС (группы ОИМ COVID-19 «-», ПИКС) достоверно чаще принимали гипотензивную терапию и статины по сравнению с группой контроль COVID-19 «-».

Результаты физикальных и инструментальных методов обследования у пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-», ПИКС и контроль COVID-19 «-» представлены в таблице 50.

Таблица 50 – Физикальные и инструментальные методы обследования в группах ОИМ COVID-19 «-», ПИКС и контроль COVID-19 «-»

Параметр	1. ОИМ COVID-19 «-», n=141 med [Q1; Q3]	2. ПИКС, n=87 med [Q1; Q3]	3. Контроль COVID-19 «-», n=71 med [Q1; Q3]	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Систолическое АД, мм рт ст	140 [130 ; 163]	140 [130 ; 160]	-	0,93	-	-
Диастолическое АД, мм рт ст	80 [71.25 ; 93]	80 [70 ; 90]	-	0,6	-	-
ЧСС, уд. в мин	76 [68 ; 85]	79 [76 ; 89]	-	0,1	-	-
Фракция выброса ЛЖ, %	53 [44 ; 60]	55 [48 ; 60]	61 [60 ; 65]	0,2	<0,01	<0,01
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	110 [92 ; 136.25]	110 [102 ; 130]	118 [102 ; 134]	0,35	0,53	0,97

Таким образом, пациенты в группах ИБС (ОИМ COVID-19 «-», ПИКС) имели достоверно более низкую ФВ ЛЖ по сравнению с группой контроль COVID-19 «-».

Результаты лабораторных методов обследования в группах ОИМ COVID-19 «-», ПИКС и контроль COVID-19 «-» представлены в таблице 51.

Таблица 51 – Лабораторные методы исследования в группах ОИМ COVID-19 «-», ПИКС и контроль COVID-19 «-»

Параметр	1. ОИМ COVID-19 «-», n=141 med [Q1; Q3]	2. ПИКС, n=87 med [Q1; Q3]	3. Контроль COVID-19 «-», n=71 med [Q1; Q3]	P₁₋₂	P₁₋₃	P₂₋₃
1	2	3	4	5	6	7
Гемоглобин, г/л	147 [137.5 ; 157.5]	143.5 [131.75 ; 153.75]	133 [122 ; 143]	0,42	<0,01	<0,01
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	233 [200.25 ; 286.5]	183 [170 ; 199]	245 [201 ; 295]	0,78	0,63	<0,01
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	9.61 [7.4 ; 11.7]	9.35 [8.65 ; 10.8]	5.39 [4.81 ; 6.12]	0,89	<0,01	<0,01
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	1.8 [1.43 ; 2.4]	-	1.56 [1.2 ; 1.84]	-	0,02	-
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	7.075 [5.34 ; 8.94]	-	3.18 [2.76 ; 3.7]	-	<0,01	-
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам	3.8 [2.5 ; 5.5]	-	1.92 [1.56 ; 2.63]	-	<0,01	-
Креатинин, мкмоль/л	93 [83 ; 107]	102 [82.8 ; 110]	73 [66 ; 94]	0,26	<0,01	<0,01
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	35.5 [26 ; 51.5]	41.5 [30.8 ; 47.75]	19 [16.5 ; 24]	0,41	<0,01	<0,01

Продолжение таблицы 51

1	2	3	4	5	6	7
Аспаратамино трансфераза, Ед/л	27.5 [22 ; 39.5]	25 [21 ; 28]	22.5 [13 ; 38.5]	0,18	<0,01	0,32
Глюкоза, ммоль/л	7.7 [6.3 ; 9.375]	5.7 [5.1 ; 6.8]	5.41 [5.03 ; 5.78]	<0,01	<0,01	0,05
Вч С- реактивный белок, мг/л	4.2 [2.2 ; 15.0]	1.1 [0.4 ; 2.2]	0.4 [0.1 ; 1.525]	<0,01	<0,01	0,02
Общий холестерин (ХС), ммоль/л	5.65 [4.72 ; 6.72]	3.73 [3.09 ; 4.56]	5.16 [4.56 ; 5.8]	<0,01	0,03	<0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	3.5 [2.6 ; 4.4]	1.85 [1.37 ; 3.1]	3.1 [2.3 ; 3.7]	<0,01	0,11	<0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1.18 [0.9 ; 1.4]	1.18 [1.06 ; 1.25]	1.5 [1.26 ; 1.95]	0,66	<0,01	<0,01
Триглицериды, ммоль/л	1.67 [1.12 ; 2.28]	1.37 [0.89 ; 1.63]	1.02 [0.8 ; 1.49]	<0,01	<0,01	0,13

Таким образом, пациенты в группе ОИМ COVID-19 «-» характеризовались более высокими уровнями глюкозы крови, общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов по сравнению с группой ПИКС. Различия в липидном профиле между этими группами могут объясняться в первую очередь проводимой гиполипидемической терапией в группе пациентов ПИКС. Воспалительный процесс также более выражен в группе в группе ОИМ COVID-19 «-» по сравнению с группой ПИКС, на что указывает достоверное различие в уровне вч-СРБ.

По сравнению с группой контроль COVID-19 «-» пациенты с ИБС характеризовались более активным воспалительным процессом, на что указывает повышенные уровни вч-СРБ, лейкоцитов, отношения нейтрофилов к лимфоцитам.

Также отмечаются различия в липидном профиле между этими группами. Пациенты с ИБС характеризуются более высокими значениями уровня общего холестерина, и более низкими значениями уровня ХС ЛПВП. Интересен тот факт, что уровень ХС ЛПНП не отличается между группами ОИМ COVID-19 «-» и контроль COVID-19 «-», однако уровень ХС ЛПВП в группе ОИМ COVID-19 «-» достоверно ниже.

Результаты импедансной агрегометрии не сравнивались между группами ОИМ COVID-19 «-», ПИКС и контроль COVID-19 «-», так как пациенты в этих группах получали разную дезагрегантную терапию.

Результаты исследования ротационной тромбоэластометрии представлены в таблице 52.

Таблица 52 – Ротационная тромбоэластометрия в группах ОИМ COVID-19 «-», ПИКС и контроль COVID-19 «-»

Параметр	1. ОИМ COVID-19 «-», n=141	2. ПИКС, n=87	3. Контроль COVID-19 «-», n=71	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	med [Q1; Q3]	med [Q1; Q3]	med [Q1; Q3]			
1	2	3	4	5	6	7
Время начала свертывания (СТ), с	683 [525.5 ; 793.5]	732 [608 ; 837]	773 [634 ; 926]	0,08	<0,01	0,05
Время образования тромба (CFT), с	245 [190 ; 320]	225 [160 ; 279]	279 [193 ; 326]	0,18	0,8	0,04
α – угол, °	49.5 [42.25 ; 57]	51 [46 ; 61]	45 [42 ; 55]	0,27	0,4	<0,01

Продолжение таблицы 52

1	2	3	4	5	6	7
Максимальная плотность сгустка (MCF), мм	57 [52 ; 62]	56 [52 ; 60]	54 [50 ; 58]	0,7	0,07	0,03
Размер тромба через 10 мин (A10), мин	41 [35.5 ; 48]	42 [38 ; 48]	39 [34 ; 45]	0,47	0,36	<0,01
Размер тромба через 15 мин (A15), мин	49 [45 ; 54]	47.5 [45 ; 54]	47 [42 ; 50.25]	0,51	0,07	0,19
Размер тромба через 20 мин (A20), мин	53 [49 ; 59]	53 [49.75 ; 57]	50 [46 ; 55]	0,9	0,11	0,02
Размер тромба через 25 мин (A25), мин	55 [50.25 ; 59.5]	53.5 [50.25 ; 58.5]	51.5 [46 ; 55]	0,7	0,04	0,03
Размер тромба через 30 мин (A30), мин	58 [54.25 ; 62.75]	54 [52 ; 59.75]	53.5 [49.5 ; 57]	0,03	<0,01	0,05
Максимальный лизис (ML), %	22 [18 ; 26]	24 [21 ; 28]	24 [21 ; 27]	0,03	0,04	0,8
Индекс лизиса через 60 минут после начала (Li60), %	95 [93 ; 97]	94 [91.7; 96]	94 [92 ; 97]	0,07	0,4	0,6

Таким образом, пациенты в группе ОИМ COVID-19 «-» характеризуются более быстрым началом образования и ростом тромба, а также сниженным

фибринолизом по сравнению с ПИКС и группой контроль COVID-19 «-»). Пациенты в группе ПИКС также обладают повышенным тромбообразованием по сравнению с группой контроль COVID-19 «-»), но параметры фибринолиза между этими группами не отличаются [34].

Результаты исследования тромбодинамики в режиме тромбообразования и в режиме фибринолиза представлены в таблице 53.

Таблица 53 – Тромбодинамика в режиме тромбообразования и фибринолиза в группах ОИМ COVID-19 «-»), ПИКС и контроль COVID-19 «-»

Параметр	1. ОИМ COVID-19 «-»), n=141 med [Q1; Q3]	2. ПИКС, n=87 med [Q1; Q3]	3. Контроль COVID-19 «-»), n=71 med [Q1; Q3]	P₁₋₂	P₁₋₃	P₂₋₃
1	2	3	4	5	6	7
Скорость роста сгустка (V), мкм/мин	35.05 [29.98 ; 41.95]	30.45 [28.33 ; 34.65]	32.5 [30.06 ; 36.05]	<0,01	0,06	0,34
Начальная скорость роста сгустка (Vi), мкм/мин	61.3 [56.375 ; 66]	58.1 [55.35 ; 60.8]	57.75 [55.25 ; 60.65]	<0,01	0,03	0,9
Стационарная скорость роста сгустка (Vst), мкм/мин	33.6 [29.3 ; 39.65]	30.45 [28.325 ; 34.3]	32.4 [30.05 ; 36.1]	<0,01	0,8	0,5
Задержка роста сгустка, (Tlag), мин	1 [0.8 ; 1.2]	1 [0.8 ; 1.1]	0.9 [0.8 ; 1]	0,54	<0,01	0,16

Продолжение таблицы 53

1	2	3	4	5	6	7
Время появления спонтанных сгустков (Tsp), мин	35.8 [24.1 ; 59.8]	39.3 [21.375 ; 74.625]	51.5 [30.1 ; 60.1]	0,7	0,14	0,67
Плотность сгустка (D), усл ед.	28057 [24988 ; 31761]	28143 [25585 ; 30279]	24672 [22240.5 ; 28869.25]	0,78	0,13	0,07
Размер сгустка (CS), мкм	1297 [1194 ; 1426.5]	1238 [1164.75 ; 1336.75]	1266 [1187.25 ; 1352.5]	0,02	0,27	0,18
Время начала лизиса сгустка (LOT), мин	37.35 [28.4 ; 51.85]	34.55 [28.1 ; 47.9]	41.3 [21 ; 64.3]	0,37	0,46	0,82
Ожидаемое время лизиса сгустка (LTE), мин	32.7 [23.7 ; 47.5]	36.15 [24.75 ; 46.8]	32.25 [21.8 ; 59.3]	0,7	0,76	0,8
Скорость лизиса (LP), %/мин	3.4 [2.2 ; 5]	2.9 [2.3 ; 4.5]	3.3 [2 ; 5.1]	0,5	0,79	0,7
Время лизиса сгустка (CLT), мин	29.1 [21.8 ; 39.2]	31.7 [22.7 ; 44.6]	23.9 [19 ; 47.1]	0,6	0,4	0,5

Таким образом, по результатам тромбодинамики также отмечается более активное тромбообразование пациенты в группе в группе ОИМ COVID-19 «-» по сравнению с группами ПИКС и контроль COVID-19 «-», что согласуется с данными

ротационной тромбозластометрии. Достоверно параметры тромбообразования между группами ПИКС и контроль COVID-19 «-» не отличаются.

Результаты измерения маркеров эндогенного фибринолиза в группах ОИМ COVID-19 «-» и ПИКС представлены в таблице 54.

Таблица 54 – Маркеры эндогенного фибринолиза в группах ОИМ COVID-19 «-» и ПИКС

Параметр, единицы измерения	ОИМ COVID-19 «-», n=141 med [Q1; Q3]	ПИКС, n=87 med [Q1; Q3]	p
Активность тканевого активатора плазминогена, ЕД/мл	1.61 [0.85 ; 3.25]	1.52 [0.91 ; 3.89]	0,89
Концентрация тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза, мкг/мл	5.482 [3.45 ; 8.81]	4.53 [1.19 ; 9.91]	0,78
Активность урокиназного активатора плазминогена, Ед/мл	0.06 [0.04 ; 0.07]	0.07 [0.05 ; 0.09]	0,33
Концентрация урокиназного активатора плазминогена, нг/мл	0.99 [0.79 ; 1.59]	0.94 [0.8 ; 1.4]	0,95

Таким образом, достоверных различий по маркерам эндогенного фибринолиза между группами ОИМ COVID-19 «-» и ПИКС не получено.

Результаты измерения цитокинов в группах ОИМ COVID-19 «-» и ПИКС представлены в таблице 55 и на рисунке 23.

Таблица 55 – Цитокины в группах ОИМ COVID-19 «-» и ПИКС

Название цитокина, пг/мл	ОИМ COVID-19 «-», n=141 med [Q1; Q3]	ПИКС, n=87 med [Q1; Q3]	p
EGF	56.34 [28.37 ; 104.31]	32.03 [23.95 ; 64.56]	0,05
Эотаксин	122.89 [77.72 ; 161.94]	131.49 [105.19 ; 175.49]	0,5
GRO-a	1576.52 [1172.6 ; 2574.98]	1436.24 [1110.27 ; 1887.68]	0,09
IL-8	9.89 [5.81 ; 15.39]	6.78 [4.56 ; 10.34]	0,07
IP-10	124.48 [97.29 ; 148.43]	138.18 [117.52 ; 188.81]	0,04
MCP-1	591.175 [424.72 ; 868.44]	495.13 [390.6 ; 651.53]	0,04
MDC	804.71 [614.49 ; 1017.83]	751.51 [583.5 ; 951.01]	0,76
MIP-1b	31.72 [24.38 ; 42.23]	32.74 [24.4 ; 46.65]	0,56
PDGF-AA	2462.42 [1805.98 ; 3098.57]	1868.57 [1550.36 ; 2610.09]	0,03
PDGF-AB/BB	12543.26 [9259.79 ; 14346.2]	11770.76 [7993.96 ; 15078.81]	0,51
sCD40L	1477.84 [573.75 ; 3687.84]	1258.01 [421.05 ; 2307.62]	0,19
TGF-a	2.65 [1.19 ; 5.66]	3.37 [2.14 ; 5.36]	0,21
TNF-a	6.42 [2.9 ; 11.19]	6.35 [3.83 ; 12.91]	0,45

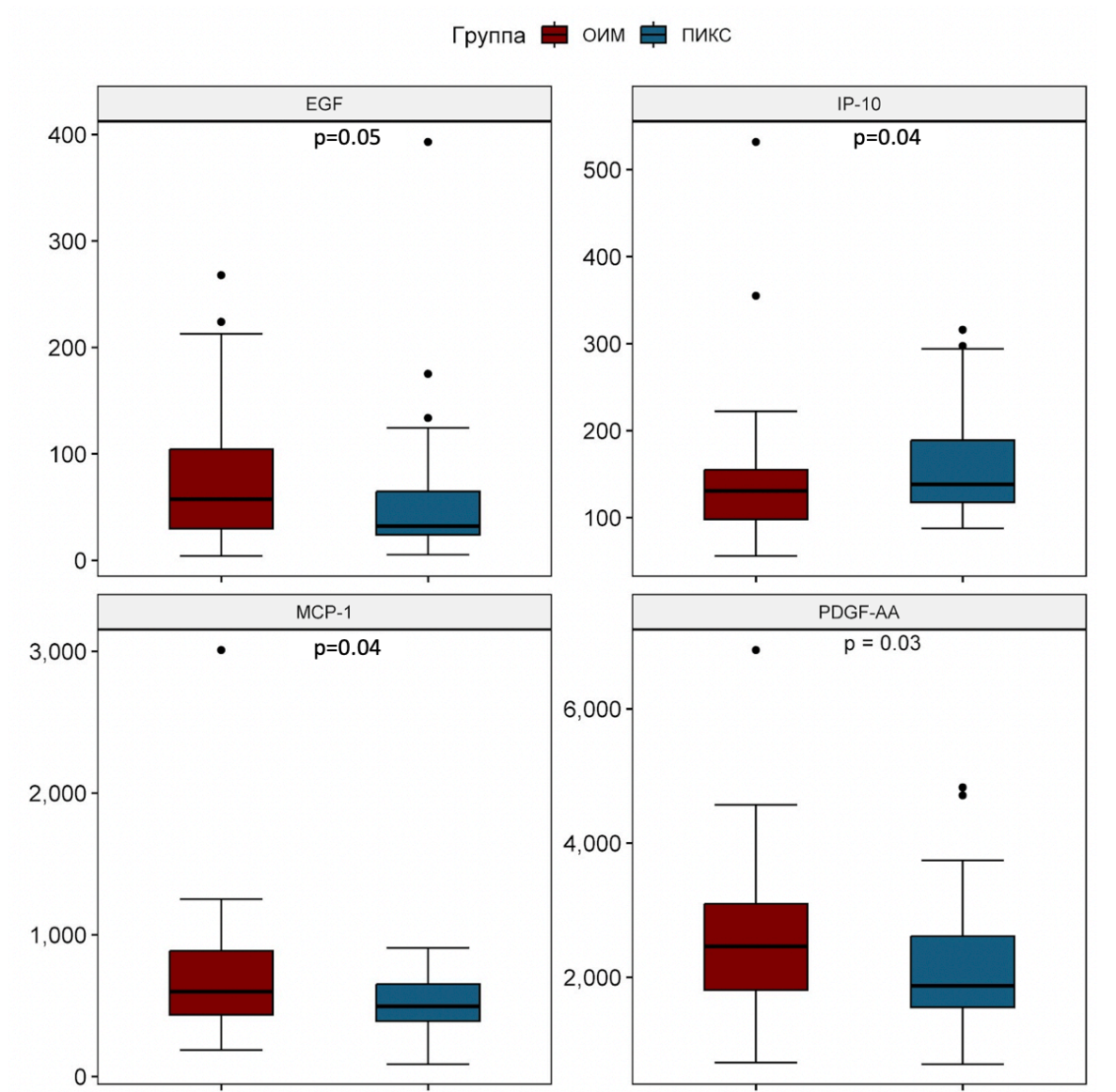


Рисунок 23 – Цитокины в группах ОИМ COVID-19 «->» и ПИКС

Таким образом, у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «->» характеризуются повышенными уровнями цитокинов: EGF, MCP-1, PDGF-AA и сниженным уровнем IP-10 по сравнению с пациентами в группе ПИКС. EGF, эпидермальный фактор роста, играет важную роль в прогрессировании атеросклероза, формировании пенных клеток, активации воспаления в макрофагах [132, 343]. MCP-1 как уже было сказано выше играет важную роль в привлечении моноцитов в очаг воспаления. PDGF-AA, тромбоцитарный фактор роста, является мощным стимулятором пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, участвуя тем самым в развитии атеросклероза [270].

IP-10 является хемокином, который участвует в привлечении лимфоцитов в очаг воспаления. IP-10 играет важную роль в развитии атеросклероза, а также его уровень, по данным литературы, обратно коррелирует с размером инфаркта миокарда [193, 315, 316].

Результаты маркеров эндотелиальной дисфункции в группах ОИМ COVID-19 «-», ПИКС и контроль COVID-19 «-» приведены в таблице 56.

Таблица 56 – Маркеры эндотелиальной дисфункции в группах ОИМ COVID-19 «-», ПИКС и контроль COVID-19 «-»

Название маркера эндотелиальной дисфункции	1. ОИМ COVID-19 «-», n=141 med [Q1; Q3]	2. ПИКС, n=87 med [Q1; Q3]	3. Контроль COVID-19 «-», n=71 med [Q1; Q3]	P₁₋₂	P₁₋₃	P₂₋₃
Тест ЭЗВД, %	5.26 [2.92 ; 7.71]	10.7 [7.7 ; 13.2]	8.9 [6.3 ; 15.55]	<0,01	<0,01	0,85
Антиген фактора фон Виллебранда, %	164.4 [118.3 ; 196]	107.4 [92.4 ; 129.6]	-	0,02	-	-

Таким образом, у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» имеются признаки функционального нарушения эндотелия по сравнению с пациентами в группах ПИКС и контроль COVID-19 «-».

Учитывая выявленные различия по возрасту в группах пациентов ИБС и контроль COVID-19 «-», был проведен отдельный анализ влияния возраста на исследуемые показатели среди здоровых добровольцев (группы контроль COVID-19 «-») (таблица 57).

Таблица 57 – Влияние возраста на исследуемые показатели

Параметр	Коэффициент регрессии	P
Плотность тромба (D), усл. ед.	123,73	<0,01
Глюкоза крови, ммоль/л	0,04	<0,01
Креатинин, мкмоль/л	0,47	0,02
Тест ЭЗВД, %	-0,24	0,02
Complement.C1q.subcomponent.subunit.B	-0,15	0,04
Complement.C1s.subcomponent	-2,78	0,02
Complement.component.C9	-0,29	0,04

Таким образом, чем человек старше, тем выше у него плотность тромба, уровень глюкозы крови и креатинина, и тем хуже у него эндотелиальная функция, оцененная с помощью теста ЭЗВД плечевой артерии. С возрастом нарушается баланс системы комплемента, выполняющего защитную функцию при вторжении инородных агентов. Так, уровень C1 комплемента, который является пусковым в инициации всей системы комплемента, снижается, делая систему менее эффективной [367].

Заключение: таким образом, у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» отмечается значительное нарушение эндотелиальной функции, снижение активности фибринолиза, активация процессов тромбообразования и воспаления как по сравнению с группой ПИКС, так и по сравнению со здоровыми добровольцами (группа контроль COVID-19 «-»). Пациенты в группе ПИКС обладают повышенным тромбообразованием (при анализе его в цельной крови) по сравнению с группой контроль COVID-19 «-», однако, параметры фибринолиза между ними не отличаются. У пациентов с ИБС активация процессов тромбообразования происходит преимущественно за счет тромбоцитарного звена гемостаза.

3.4 Группа контроля острый COVID-19. Сравнение степени тяжести

В данную группу включались пациенты, которые поступали в ГКБ им. И.В. Давыдовского с мая по октябрь 2020 года с подтвержденной методом ПЦР новой коронавирусной инфекцией. Всего в данную группу вошло 52 человека. По критериям, указанным в разделе Материалы и методы все эти пациенты были разделены на две подгруппы по степени тяжести (среднего течения и тяжелого течения).

Клинико-anamнестические характеристики обеих подгрупп представлены в таблице 58.

Таблица 58 – Клинико-anamнестические характеристики пациентов в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Характеристика	Острый COVID-19 Средней степени тяжести, n=37	Острый COVID-19 Тяжелое течение, n=15	p
1	2	3	4
Мужской пол, n (%)	16 (43%)	7 (47%)	1
Возраст, годы Med [Q1; Q3]	55 [46 ; 65]	54 [51 ; 60]	0,9
Курение, n (%)	2 (5%)	1 (6.6%)	1
Артериальная гипертензия, n (%)	19 (51%)	11 (73%)	0,22
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	5 (14%)	5 (33%)	0,13
Дислипидемия, n (%)	0	0	-
Фибрилляция предсердий, n (%)	0	1 (6,6)	0,29

Продолжение таблицы 58

1	2	3	4
Значимые кровотечения, n (%)	0	0	0
Хроническая болезнь почек, n (%)	1 (3%)	0	1
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	3 (8%)	0	0,98

Принимаемая терапия пациентами в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести представлена в таблице 59.

Таблица 59 – Принимаемая терапия пациентами в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Принимаемая терапия	Острый COVID-19 Средней степени тяжести, n=37 Med [Q1; Q3]	Острый COVID-19 Тяжелое течение, n=15 Med [Q1; Q3]	p
	1	2	
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	3 (8%)	0	0,55
Клопидогрел, n (%)	0	0	-
Тикагрелор, n (%)	0	0	-
Прасугрел, n (%)	0	0	-
Бета-блокаторы, n (%)	6 (16%)	1 (7%)	0,66
Ингибиторы АПФ, n (%)	2 (5%)	0	1
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	3 (8%)	1 (7%)	1

Продолжение таблицы 59

1	2	3	4
Сартаны, n (%)	8 (22%)	1 (7%)	0,26
Статины, n (%)	2 (5%)	0	1

Таким образом, клинико-anamнестические характеристики, а также принимаемая терапия в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести достоверно не отличались.

Результаты эхокардиографии у пациентов в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести представлены в таблице 60. Учитывая поражение легочной ткани при коронавирусной инфекции акцент делался в том числе и на функцию правого желудочка [68].

Таблица 60 – Результаты эхокардиографии в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Параметр, единица измерения	Острый COVID-19 Средней степени тяжести, n=37 Med [Q1; Q3]	Острый COVID-19 Тяжелое течение, n=15 Med [Q1; Q3]	p
	1	2	
Фракция выброса ЛЖ, %	70.5 [59.75 ; 72]	68 [67 ; 70.25]	0,88
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	116 [93.25 ; 133.5]	111 [100 ; 120]	0,7
Систолический градиент на трикуспидальном клапане, мм рт ст	22,0 [21,0 ; 26,0]	30,0 [24,0 ; 34,5]	0,04

Продолжение таблицы 60

1	2	3	4
Отношение E/e (левый желудочек)	7,5 [6,8 ; 9,34]	9,5 [7,7 ; 10,2]	0,03
Отношение E/e (правый желудочек)	4,0 [3,6 ; 4,7]	4,5 [4,0 ; 5,1]	0,17
Глобальная продольная деформация правого желудочка, %	-18,4 [16,5 ; 21,0]	-18,5 [15,2 ; 21,1]	0,41
Систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (TAPSE)	2,0 [1,9 ; 2,2]	2,3 [2,1 ; 2,4]	0,01

Таким образом, пациенты в группе контроль острый COVID-19 тяжелого течения имели более выраженную диастолическую дисфункцию левого желудочка, а также признаки перегрузки правого желудочка сердца.

Результаты лабораторных методов обследования в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести представлены в таблице 61 и на рисунке 24.

Таблица 61 – Лабораторные методы обследования в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Параметр, единицы измерения	Острый COVID-19 Средней степени тяжести, n=37 Med [Q1; Q3]	Острый COVID-19 Тяжелое течение, n=15 Med [Q1; Q3]	p
1	2	3	4
Гемоглобин, г/л	137 [121 ; 148]	145 [131.5 ; 153]	0,12
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	200 [161 ; 248]	237 [203 ; 267]	0,22
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	4.6 [3.9 ; 5.5]	5.8 [4.9 ; 8.55]	<0,01
Нейтрофилы *10 ⁹ /л	3.1 [2.3 ; 3.6]	5.15 [3.35 ; 7.325]	<0,01
Лимфоциты *10 ⁹ /л	1.3 [0.9 ; 1.8]	1.1 [0.85 ; 1.5]	0,36
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам	2.2 [1.67 ; 2.89]	4.97 [2.78 ; 8.20]	<0,01
Креатинин, мкмоль/л	94 [77 ; 113]	95 [79.5 ; 117]	0,8
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	50 [35 ; 68]	75 [43.5 ; 108.5]	0,13
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	44 [30 ; 62]	72 [40 ; 115.5]	0,04
Глюкоза, ммоль/л	5.9 [5.7 ; 7.2]	7 [6.05 ; 7.75]	0,08
Вч С-реактивный белок, мг/л	26.1 [12.4 ; 51.2]	84 [37.55 ; 131.75]	<0,01
Общий холестерин (ХС), ммоль/л	3.45 [3.135 ; 4.275]	4.28 [3.7625 ; 4.6425]	0,98
ХС ЛПНП, ммоль/л	1.9 [1.7 ; 2.15]	2.9 [2.55 ; 3.3]	<0,01

Продолжение таблицы 61

1	2	3	4
ХС ЛПВП, ммоль/л	0.65 [0.54 ; 0.82]	0.89 [0.72 ; 0.96]	0,13
Триглицериды, ммоль/л	1.19 [0.9 ; 1.6]	1.11 [0.93 ; 1.51]	0,9
АЧТВ, сек	30 [25.5 ; 34.3]	24.6 [22 ; 28.65]	0,09
ПТВ, сек	11.5 [10.67 ; 12.23]	12 [11.53 ; 12.9]	0,13
МНО	1.04 [0.98 ; 1.07]	1.025 [0.97 ; 1.09]	0,97
Д-димер, нг/мл	269 [170 ; 439]	804.5 [399.75 ; 1047.5]	<0,01

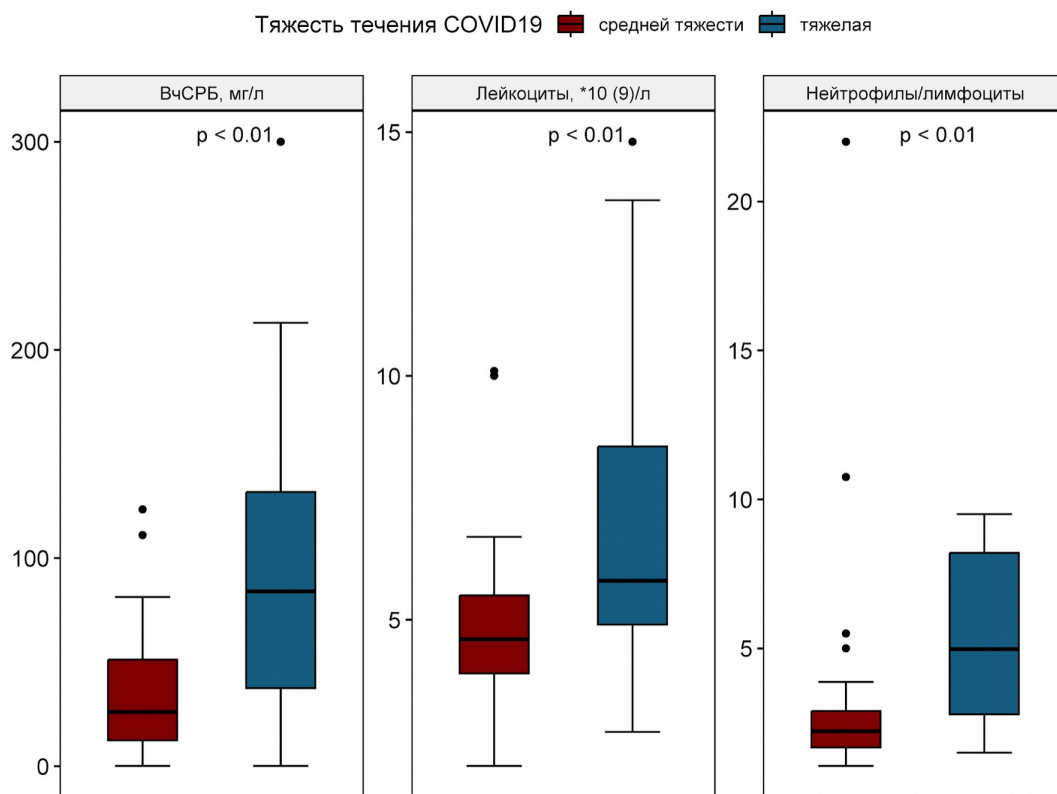


Рисунок 24 – Лабораторные методы обследования в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Таким образом, пациенты тяжелого течения в группе контроль острый COVID-19 имеют достоверное повышение маркеров воспаления (лейкоциты, нейтрофилы, отношение нейтрофилов к лимфоцитам, вч-СРБ), а также уровня Д-димера по сравнению с пациентами средней тяжести.

Результаты импедансной агрегометрии в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести представлены в таблице 62.

Таблица 62 – Импедансная агрегометрия в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Параметр, единицы измерения	Острый COVID-19 Средней степени тяжести, n=37 Med [Q1; Q3]	Острый COVID-19 Тяжелое течение, n=15 Med [Q1; Q3]	P
AUC ASA, AU* _{мин}	32 [20.5 ; 51.5]	51 [27.75 ; 63.5]	0,06
AUC ADP, AU* _{мин}	40 [31.5 ; 48]	44.5 [40.25 ; 54.5]	0,32
AUC TRAP-6, AU* _{мин}	55 [41 ; 66.5]	57.5 [40.25 ; 78.25]	0,71

Таким образом, у пациентов в группе контроль острый COVID-19 отмечается тенденция к более активной агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой по сравнению с пациентами средней степени тяжести. В целом отмечаются пониженные значения агрегации тромбоцитов у пациентов с коронавирусной инфекцией по сравнению с лабораторными нормами. В связи с этим мы проследили за динамикой агрегации тромбоцитов у пациентов с разным течением коронавирусной инфекции на 3-ий и 9-ый дни госпитализации (приблизительно 10 и 16 день болезни). Отмечается достоверный рост агрегации тромбоцитов в динамике как у пациентов средней тяжести, так и при тяжелом течении болезни [35] (рисунок 25).

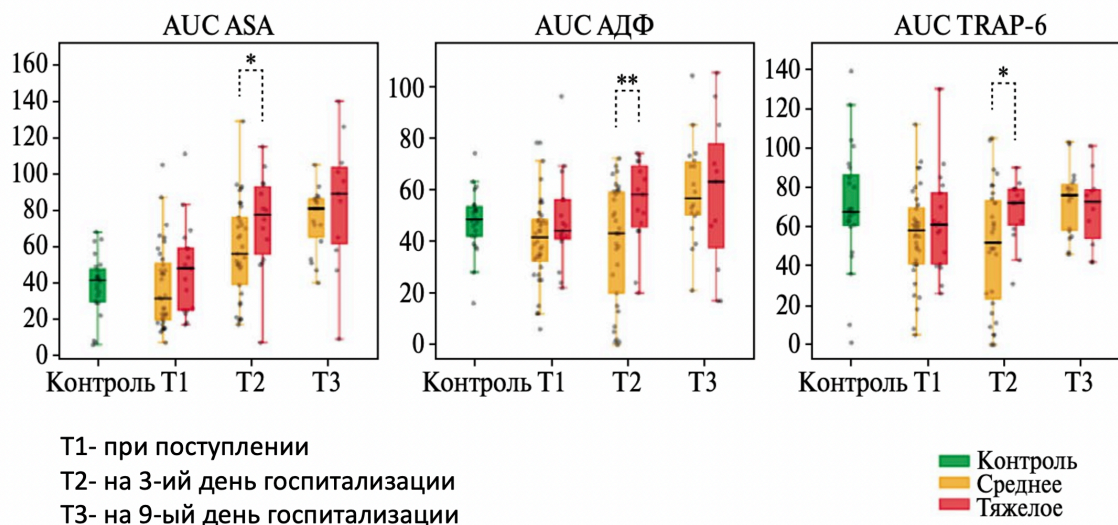


Рисунок 25 – Динамика агрегации тромбоцитов у пациентов в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания. На данном рисунке контроль-данные, полученные у пациентов в группе контроль COVID «->»

Результаты исследования ротационной тромбоэластометрии в группе контроль острый COVID-19 представлены в таблице 63.

Таблица 63 – Ротационная тромбоэластометрия в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Параметр, единицы измерения	Острый COVID-19 Средней степени тяжести, n=37 Med [Q1; Q3]	Острый COVID-19 Тяжелое течение, n=15 Med [Q1; Q3]	p
1	2	3	4
Время начала свертывания (СТ), с	613 [501 ; 808]	469 [295.5 ; 806.75]	0,39
Время образования тромба (CFT), с	196 [147 ; 254]	201.5 [120.5 ; 342.5]	0,98
α – угол, °	55 [48 ; 62]	70.5 [51.5 ; 73]	0,23

Продолжение таблицы 63

1	2	3	4
Максимальная плотность сгустка (MCF), мм	57 [53 ; 64]	65.5 [55.5 ; 71.75]	0,23
Размер тромба через 10 мин (A10), мин	45 [40 ; 53]	50 [37.75 ; 66]	0,63
Размер тромба через 15 мин (A15), мин	53 [46 ; 61]	59 [47 ; 70.25]	0,45
Размер тромба через 20 мин (A20), мин	56 [50 ; 63]	63 [52.25 ; 71.5]	0,27
Размер тромба через 25 мин (A25), мин	57 [53 ; 64]	64.5 [54.25 ; 71.75]	0,25
Размер тромба через 30 мин (A30), мин	56 [53 ; 63]	65.5 [55.5 ; 71]	0,21
Максимальный лизис (ML), %	8 [4.5 ; 9]	12.5 [1.25 ; 23.75]	0,94

Таким образом, достоверных различий в результатах ротационной тромбоэластометрии у пациентов в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести получено не было [18].

Результаты тромбодинамики (в режиме тромбообразования и в режиме фибринолиза) в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести представлены в таблице 64 и на рисунке 26.

Таблица 64 – Тромбодинамика в режиме тромбообразования и фибринолиза в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Параметр, единицы измерения	Острый COVID-19 Средней степени тяжести, n=37 Med [Q1; Q3]	Острый COVID-19 Тяжелое течение, n=15 Med [Q1; Q3]	p
Скорость роста сгустка (V), мкм/мин	32.55 [29.125 ; 35.575]	33.7 [29.6 ; 44.95]	0,36
Начальная скорость роста сгустка (Vi), мкм/мин	61.05 [56.45 ; 63.675]	61.9 [57.15 ; 66.8]	0,34
Стационарная скорость роста сгустка (Vst), мкм/мин	32.1 [28.9 ; 34.1]	32.25 [28.775 ; 35.65]	0,78
Задержка роста сгустка, (Tlag), мин	1.2 [1.075 ; 1.5]	1.2 [1.1 ; 1.3]	0,65
Время появления спонтанных сгустков (Tsp), мин	29.1 [17.8 ; 43.25]	29.7 [19.775 ; 83.375]	0,72
Плотность сгустка (D), усл ед.	28139 [26179 ; 30010.25]	31590 [29873 ; 34853.5]	0,048
Размер сгустка (CS), мкм	1278 [1211 ; 1356.5]	1280 [1160.5 ; 1352]	0,81
Время начала лизиса сгустка (LOT), мин	30.1 [26.35 ; 38.45]	31 [27.55 ; 39.3]	0,9
Ожидаемое время лизиса сгустка (LTE), мин	27 [17.375 ; 39.2]	23.8 [18.75 ; 34.5]	0,79
Скорость лизиса (LP), %/мин	5 [3.05 ; 7.85]	5.1 [3.6 ; 6.675]	0,9
Время лизиса сгустка (CLT), мин	26.2 [19 ; 35.25]	23.65 [18.45 ; 26.575]	0,6

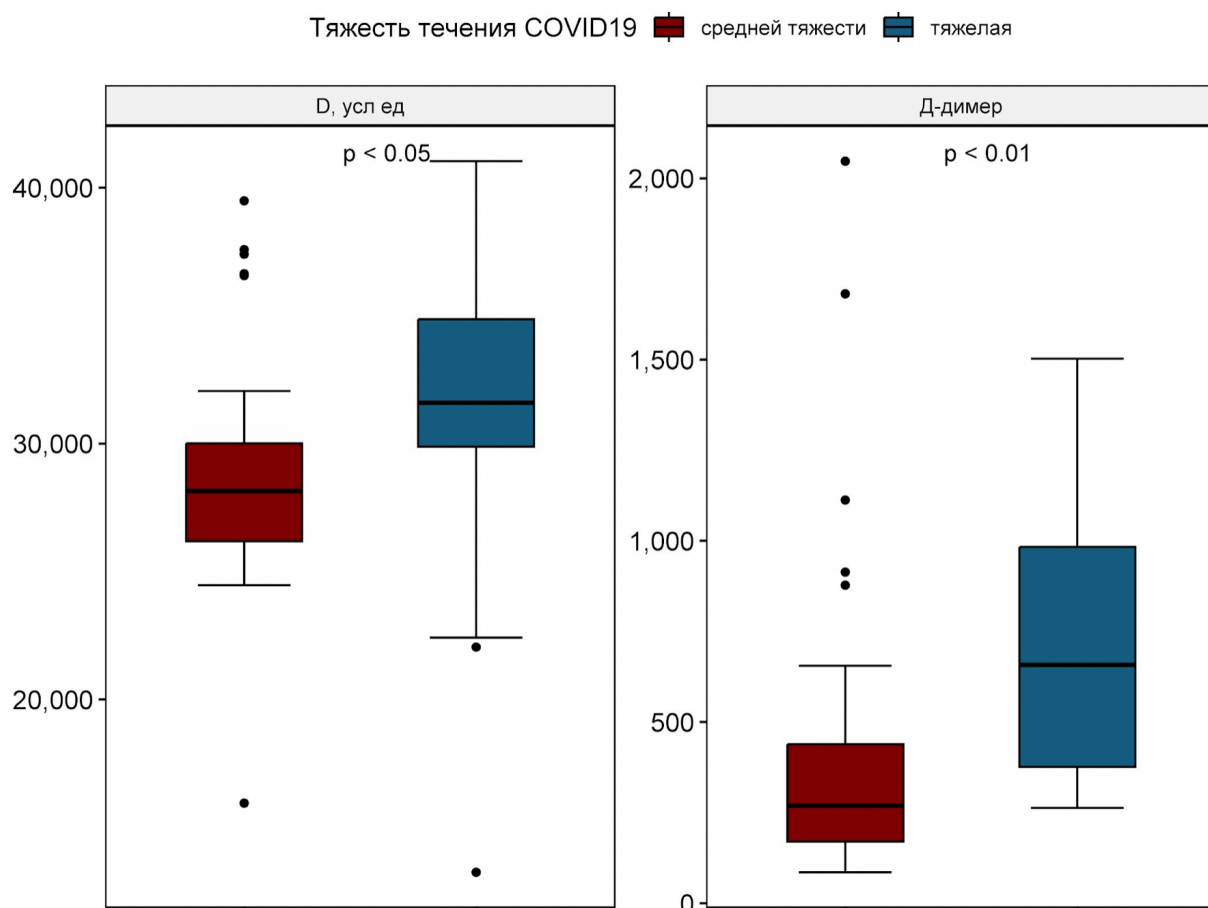


Рисунок 26 – Тромбодинамика в режиме тромбообразования и уровень Д-димера в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Таким образом, пациенты в группе контроль острый COVID-19 имели более высокую плотность тромба при тяжелом течении заболевания по сравнению со средней степенью тяжести.

Результаты измерения цитокинов в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести представлены [205] в таблице 65.

Таблица 65 – Цитокины в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Название цитокина, пг/мл	Острый COVID-19 Средней степени тяжести, n=37 Med [Q1; Q3]	Острый COVID-19 Тяжелое течение, n=15 Med [Q1; Q3]	p
EGF	52.73 [36.68 ; 85.97]	67.99 [45.78 ; 87.83]	0,46
Эотаксин	111.38 [75.98 ; 163.36]	117.32 [101.47 ; 231.64]	0,31
GRO-a	1581.61 [1071.81 ; 2190.18]	2141.66 [1936.12 ; 2852.88]	<0,01
IL-10	16.34 [7.24 ; 37.24]	22.21 [13.56; 63.65]	0,12
IL-8	20.1 [13.71 ; 27.37]	33.39 [22.51 ; 47.32]	<0,01
IP-10	1949.14 [1362.62 ; 3566.85]	3405.47 [2769.69 ; 6176.24]	0,04
MCP-1	747.95 [549.36 ; 1105.4]	942.61 [550.64 ; 1442.67]	0,33
MDC	577.81 [356.43 ; 710.66]	461.64 [290.16 ; 551.74]	0,16
MIP-1b	28.84 [21.66 ; 36.99]	36.38 [30.97 ; 41.32]	0,03
PDGF-AA	2120.86 [1686.17 ; 2781.12]	3148.9 [2502.07 ; 3552.42]	<0,01
PDGF-AB/BB	9068.31 [6126.16 ; 15680.16]	13442.45 [10408.83 ; 16624.82]	0,1
sCD40L	1982.08 [1014.86 ; 2667.965]	2078.49 [1664.935 ; 3338.885]	0,2
TGF-a	4.77 [2.63 ; 7.89]	6.91 [4.245 ; 16.24]	0,048
TNF-a	26.97 [19.61 ; 32.42]	32.41 [29.1575 ; 45.2525]	0,03

Таким образом, у пациентов в группе в группе контроль острый COVID-19 с тяжелым течением заболевания отмечается повышение целого ряда цитокинов (GRO-a, IL-8, IP-10, MIP-1b, PDGF-AA, TGF-a, TNF-a) по сравнению со средней степенью тяжести, что отражает более выраженный и активный процесс воспаления.

Результаты маркеров эндотелиальной дисфункции в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести приведены в таблице 66.

Таблица 66 – Маркеры эндотелиальной дисфункции в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Название маркера эндотелиальной дисфункции	Острый COVID-19 Средней степени тяжести, n=37 Med [Q1; Q3]	Острый COVID-19 Тяжелое течение, n=15 Med [Q1; Q3]	p
Тест ЭЗВД, %	7.5 [4.94 ; 7.91]	4.75 [1.91 ; 8.69]	0,59
Антиген фактора фон Виллебранда, %	228 [205.5 ; 238.5]	231.5 [226.25 ; 539.25]	0,05

Таким образом, в группе контроль острый COVID-19 у пациентов с тяжелым течением заболевания есть признаки более выраженного повышения ффВ по сравнению с пациентами со средней степенью тяжести заболевания. Однако, результаты теста ЭЗВД плечевой артерии достоверно не отличаются. По-видимому, у пациентов с коронавирусной инфекцией имеется более выраженная локальная (в ткани легких), чем генерализованная эндотелиальная дисфункция, которая хуже детектируется при оценке вазодилатации плечевой артерии. Отдельно стоит отметить, что в данный анализ не входили пациенты с крайне тяжелым течением заболевания, у которых, по данным литературы, имеются признаки тяжелой генерализованной эндотелиальной дисфункции.

Заключение: у пациентов в группе контроль острый COVID-19 с тяжелым течением заболевания имеются признаки более выраженного повреждения

эндотелия, повышенной склонности к тромбообразованию и более значимая элевация маркеров воспаления по сравнению с пациентами с средней степенью тяжести. Агрегация тромбоцитов при исходно сниженных значениях повышается к 10-16 дню болезни.

3.5 Сравнение групп контроля: контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+»

Клинико-anamnestические характеристики пациентов в группах контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+» приведены в таблице 67.

Таблица 67 – Клинико-anamnestические характеристики пациентов в группах контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+»

Характеристика	1. Контроль острый COVID-19, n=52	2. Контроль COVID-19 «+», n=32	3. Контроль COVID-19 «-», n=71	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
1	2	3	4	5	6	7
Мужской пол, n (%)	23 (44%)	8 (25%)	28 (39%)	0,1	0,71	0,18
Возраст, годы Med [Q1; Q3]	54.5 [46 ; 65]	49.5 [47 ; 56.25]	51 [43 ; 59]	0,21	0,06	0,66
Курение, n (%)	3 (6%)	6 (19%)	10 (14%)	0,08	0,15	0,57

Продолжение таблицы 67

1	2	3	4	5	6	7
Артериальная гипертензия, n (%)	30 (58%)	11 (34%)	16 (23%)	0,05	<0,01	0,24
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	10 (19%)	0	2 (3%)	<0,01	<0,01	1
Дислипидемия, n (%)	0	14 (44%)	16 (23%)	<0,01	<0,01	0,04
Фибрилляция предсердий, n (%)	1 (2%)	0	2 (3%)	1	1	1
Значимые кровотечения, n (%)	0	0	1 (1%)	-	1	1
Хроническая болезнь почек, n (%)	1 (2%)	1 (3%)	1 (1%)	1	1	0,53

Таким образом, пациенты в группе острый COVID-19 чаще страдали артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, чем пациенты двух других контрольных групп. У пациентов в группе контроль COVID-19 «+» достоверно чаще в анамнезе была дислипидемия по сравнению с группой контроль COVID-19 «-». Скорее всего это связано с лучшей диагностикой данного заболевания, так как пациенты этой группы уже точно обращались за медицинской помощью (как минимум во время коронавирусной инфекции).

Принимаемая терапия пациентами в группах в группах контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+» представлена в таблице 68.

Таблица 68 – Принимаемая терапия пациентами в группах контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+»

Принимаемая терапия	1. Контроль острый COVID-19, n=52	2. Контроль COVID-19 «+», n=32	3. Контроль COVID-19 «-», n=71	P₁₋₂	P₁₋₃	P₂₋₃
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	3 (6%)	2 (6%)	4 (6%)	1	1	1
Бета-блокаторы, n (%)	7 (13%)	2 (6%)	4 (6%)	0,47	0,2	1
Ингибиторы АПФ, n (%)	2 (4%)	4 (12%)	4 (6%)	0,2	1	0,25
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	4 (8%)	0	1 (1%)	0,29	0,16	1
Сартаны, n (%)	9 (17%)	3 (9%)	7 (10%)	0,36	0,28	1
Статины, n (%)	2 (4%)	2 (6%)	9 (13%)	0,63	0,11	0,5

Таким образом, принимаемая терапия пациентами в группах контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+» достоверно не отличалась.

Результаты эхокардиографии у пациентов в группах контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+» представлены в таблице 69.

Таблица 69 – Результаты эхокардиографии в группах контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+»

Параметр	1. Контроль острый COVID-19, n=52 med [Q1; Q3]	2. Контроль COVID-19 «+», n=32 med [Q1; Q3]	3. Контроль COVID-19 «-», n=71 med [Q1; Q3]	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Фракция выброса ЛЖ, %	68.5 [60.5 ; 72]	60.5 [58 ; 66]	61 [60 ; 65]	<0,01	<0,01	0,6
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	114 [95 ; 128]	107 [99 ; 126.75]	118 [102 ; 134]	0,44	0,43	0,83

Таким образом, пациенты в группе контроль острый COVID-19 имели достоверно более высокую ФВ ЛЖ по сравнению с группами контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+», что вероятнее всего обусловлено развитием гиперкинезии левого желудочка на фоне повышенной температуры и инфекции. Результаты лабораторных методов обследования в группах контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+» представлены в таблице 70.

Таблица 70 – Лабораторные методы исследования в группах контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+»

Параметр	1. Контроль острый COVID-19, n=52 med [Q1; Q3]	2. Контроль COVID-19 «+», n=32 med [Q1; Q3]	3. Контроль COVID-19 «-», n=71 med [Q1; Q3]	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
1	2	3	4	5	6	7
Гемоглобин, г/л	140 [125.75 ; 151]	137 [132.75 ; 140.25]	133 [122 ; 143]	0,63	0,33	0,28
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	218 [162.75 ; 254.25]	240.5 [204 ; 273]	245 [201 ; 295]	0,03	0,04	0,94
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	4.9 [4.175 ; 5.9]	5.205 [4.8625 ; 6.3]	5.39 [4.81 ; 6.12]	0,18	0,15	0,89
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	1.3 [0.9 ; 1.625]	1.7 [1.39 ; 2.22]	1.56 [1.2 ; 1.84]	<0,01	0,02	0,14
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	3.4 [2.45 ; 4.55]	2.935 [2.4525 ; 3.35]	3.18 [2.76 ; 3.7]	0,08	0,43	0,26
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам	2.57 [1.73 ; 4.31]	1.51 [1.31 ; 2.09]	1.92 [1.56; 2.63]	<0,01	0,04	0,04
Креатинин, мкмоль/л	94 [76.75 ; 113]	73.5 [66.5 ; 85.25]	73 [66 ; 94]	<0,01	<0,01	0,61

Продолжение таблицы 70

1	2	3	4	5	6	7
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	53 [38.5 ; 83.5]	18.5 [16.75 ; 23.25]	19 [16.5 ; 24]	<0,01	<0,01	0,74
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	53 [34.75 ; 73.75]	17 [12 ; 24]	22.5 [13 ; 38.5]	<0,01	<0,01	0,16
Глюкоза, ммоль/л	6.15 [5.7 ; 7.4]	5.25 [4.835 ; 5.3725]	5.41 [5.03 ; 5.78]	<0,01	<0,01	<0,01
Вч С-реактивный белок, мг/л	37.7 [17.15 ; 76]	0.9 [0.25 ; 2.85]	0.4 [0.1 ; 1.525]	<0,01	<0,01	0,2
Общий холестерин (ХС), ммоль/л	3.78 [3.205 ; 4.35]	5.725 [4.92 ; 6.015]	5.16 [4.56 ; 5.8]	<0,01	<0,01	0,2
ХС ЛПНП, ммоль/л	2.25 [1.825 ; 2.85]; n=18	3.1282 [2.6675 ; 3.437975]	3.1 [2.3 ; 3.7]	<0,01	<0,01	0,8
ХС ЛПВП, ммоль/л	0.77 [0.63 ; 0.93]	1.785 [1.5875 ; 2.34]	1.5 [1.26 ; 1.95]	<0,01	<0,01	<0,01
Триглицериды, ммоль/л	1.19 [0.9 ; 1.61]	1.065 [0.8375 ; 1.21]	1.02 [0.8 ; 1.49]	0,09	0,16	0,89

Продолжение таблицы 70

1	2	3	4	5	6	7
АЧТВ, сек	27.3 [24 ; 33.78]	32.9 [31 ; 34.6]	30.45 [29.13 ; 32.57]	<0,01	0,06	0,04
ПТВ, сек	11.75 [10.8 ; 12.53]	11.35 [10.7 ; 11.9]	11.1 [10.93 ; 11.63]	0,08	0,06	0,85
МНО	1.035 [0.97 ; 1.07]	0.96 [0.9 ; 1]	0.94 [0.92 ; 0.98]	<0,01	<0,01	0,9
Д-димер, нг/мл	352 [208 ; 745]	289 [202 ; 455.5]	278 [220.75 ; 452]	<0,01	<0,01	0,9

Таким образом, пациенты в группе контроль острый COVID-19 имеют достоверное повышение уровня воспалительных маркеров (вч-СРБ, отношение нейтрофилов к лимфоцитам), креатинина, трансаминаз, глюкозы и Д-димера, а также снижение уровня тромбоцитов и лимфоцитов по сравнению с двумя другими группами контроля.

Результаты импедансной агрегометрии в группах контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+» представлены в таблице 71 и на рисунке 27.

Таблица 71 – Импедансная агрегометрия в группах контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+»

Параметр	1. Контроль острый COVID-19, n=52 med [Q1; Q3]	2. Контроль COVID-19 «+», n=32 med [Q1; Q3]	3. Контроль COVID-19 «-», n=71 med [Q1; Q3]	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
AUC ASA, AU* _{мин}	36 [23 ; 56]	58.5 [47.75 ; 68]	48 [36 ; 63]	<0,01	<0,01	0,26
AUC ADP, AU* _{мин}	43 [33 ; 50]	63.5 [49.75 ; 71.25]	54 [45.5 ; 69.5]	<0,01	0,07	0,05
AUC TRAP-6, AU* _{мин}	57 [41 ; 70]	93.5 [86.75 ; 105]	88 [67.5 ; 100.5]	<0,01	<0,01	0,04

Группа ■ Контроль ■ Контроль Ковид ■ Контроль острый Ковид

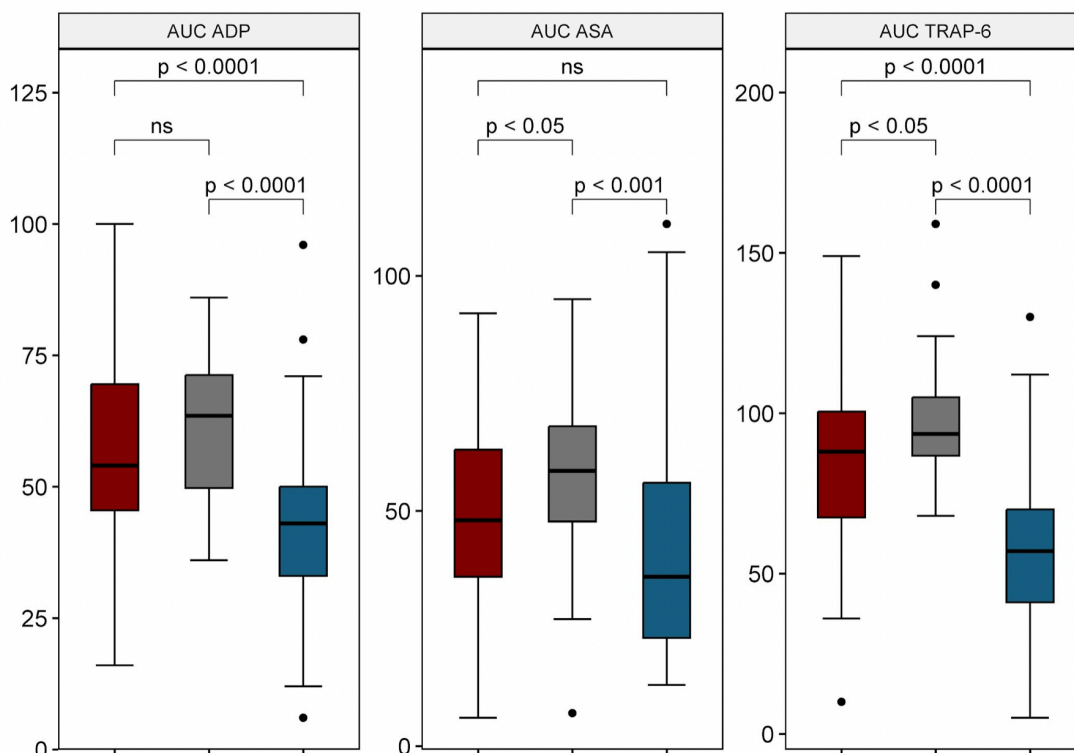


Рисунок 27 – Импедансная агрегометрия в группах контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+»

Таким образом, самые высокие значения агрегации тромбоцитов наблюдаются у пациентов в группе контроль COVID-19 «+» по сравнению с группами контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-». Самые же низкие показатели, наоборот в группе контроль острый COVID-19. Полученные результаты согласуются с указанными выше данными (см. раздел 3.4, импедансная агрегометрия): рост агрегации тромбоцитов у пациентов с острой коронавирусной инфекцией происходит приблизительно к 10 дню болезни, а исходно часто наблюдается тромбоцитопения (по данным литературы в 70-95% случаев [242]). У пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции длительное время (около 4-6 месяцев) сохраняется повышенный риск острых сердечно-сосудистых событий [17]. Вероятно, повышенная агрегация тромбоцитов в группе контроль COVID-19 «+» является один из возможных объяснений этого феномена.

Результаты исследования ротационной тромбоэластометрии в группах контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+» представлены в таблице 72 и рисунке 28.

Таблица 72 – Ротационная тромбоэластометрия в группах контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+»

Параметр	1. Контроль острый COVID-19, n=52 med [Q1; Q3]	2. Контроль COVID-19 «+», n=32 med [Q1; Q3]	3. Контроль COVID-19 «-», n=71 med [Q1; Q3]	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
1	2	3	4	5	6	7
Время начала свертывания (СТ), с	606 [482 ; 814]	708 [624.25 ; 833]	773 [634 ; 926]	0,06	<0,01	0,26

Продолжение таблицы 72

1	2	3	4	5	6	7
Время образования тромба (CFT), с	196 [140 ; 271]	221 [170.75 ; 274]	279 [193 ; 326]	0,27	<0,01	0,03
α – угол, °	55 [47.5 ; 66.5]	52.5 [46 ; 58.25]	45 [42 ; 55]	0,15	<0,01	0,02
Максимальная плотность сгустка (MCF), мм	57 [53 ; 64]	56 [52.5 ; 59]	54 [50 ; 58]	0,23	<0,01	0,11
Размер тромба через 10 мин (A10), мин	45 [39 ; 54]	42 [37 ; 48.25]	39 [34 ; 45]	0,12	<0,01	0,03
Размер тромба через 15 мин (A15), мин	53 [46 ; 61]	49 [45 ; 55]	47 [42 ; 50.25]	0,06	<0,01	0,08
Размер тромба через 20 мин (A20), мин	57 [50 ; 63.5]	53 [49 ; 57.25]	50 [46 ; 55]	0,08	<0,01	0,06
Размер тромба через 30 мин (A30), мин	57 [53 ; 64]	55.5 [51.5 ; 59]	53.5 [49.5 ; 57]	0,1	<0,01	0,2
Максимальный лизис (ML), %	8 [4 ; 12]	24 [19 ; 26]	24 [21 ; 27]	<0,01	<0,01	0,43

Продолжение таблицы 72

1	2	3	4	5	6	7
Индекс лизиса через 60 минут после начала (Li60), %	92 [89 ; 92]	96 [93.75 ; 97]	94 [92 ; 97]	<0,01	<0,01	0,2

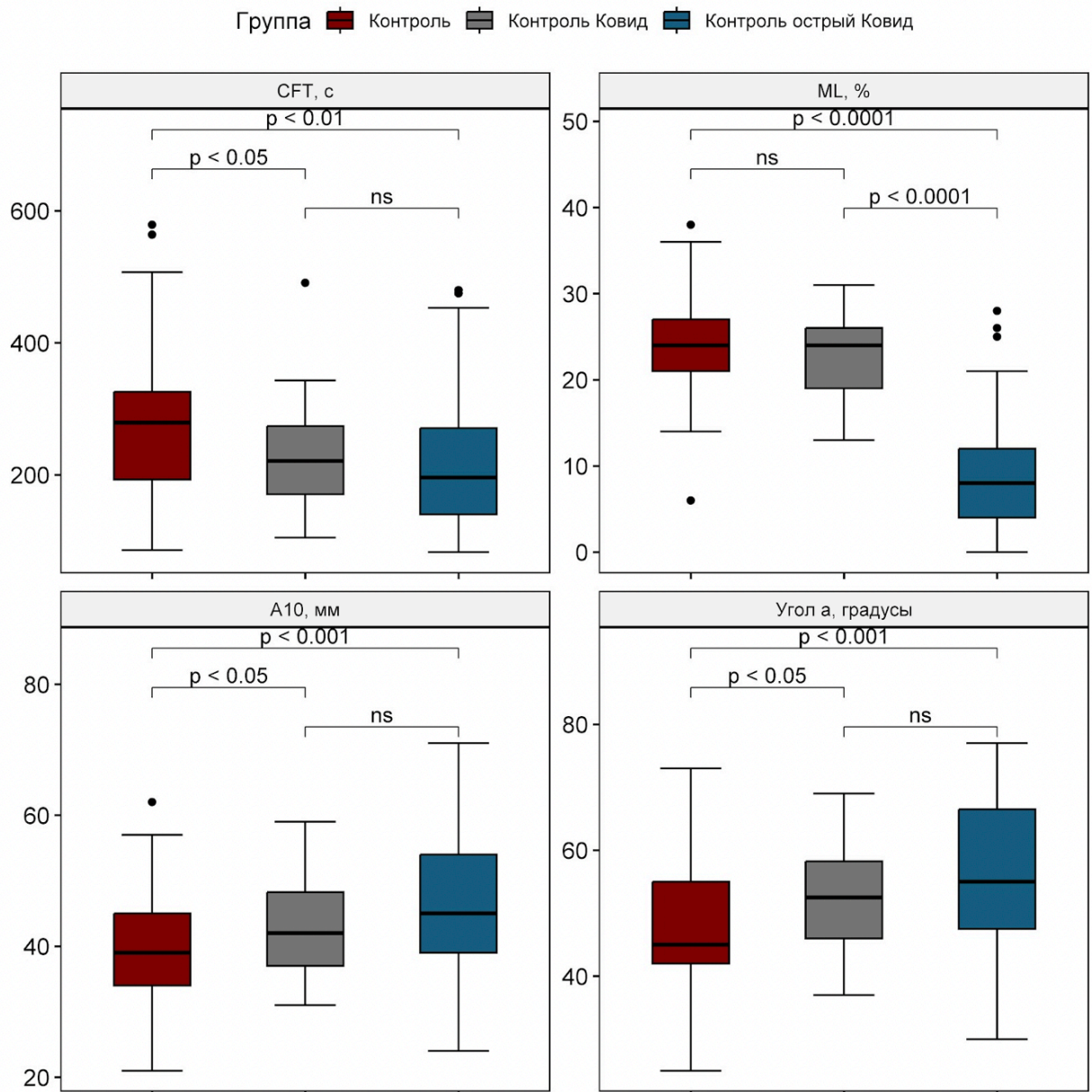


Рисунок 28 – Ротационная тромбоэластометрия в группах контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+»

Таким образом, у пациентов в группе контроль острый COVID-19 имеется более активное тромбообразование и более медленный лизис по сравнению с двумя другими группами контроля. Среди здоровых добровольцев (группы контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+») повышенное тромбообразование отмечается в группе контроля, перенесшего коронавирусную инфекцию, что говорит о длительном сохранении активации процессов тромбообразования у этих пациентов [6].

Результаты исследования тромбодинамики в режиме тромбообразования и в режиме фибринолиза в группах контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+» представлены в таблице 73 и на рисунке 29.

Таблица 73 – Тромбодинамика в режиме тромбообразования и фибринолиза в группах контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+»

Параметр	1. Контроль острый COVID-19, n=52 med [Q1; Q3]	2. Контроль COVID-19 «+», n=32 med [Q1; Q3]	3. Контроль COVID-19 «-», n=71 med [Q1; Q3]	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
1	2	3	4	5	6	7
Скорость роста сгустка (V), мкм/мин	32.8 [29.3 ; 37.4]	29.8 [26 ; 33.225]	32.5 [30.06; 36.05]	0,04	0,9	<0,01
Начальная скорость роста сгустка (Vi), мкм/мин	61.2 [56.85 ; 63.95]	52.65 [49.075 ; 55.725]	57.75 [55.25 ; 60.65]	<0,01	<0,01	<0,01

Продолжение таблицы 73

1	2	3	4	5	6	7
Стационарная скорость роста сгустка (V_{st}), мкм/мин	32.1 [28.9 ; 35]	29.2 [26 ; 32.9]	32.4 [30.05 ; 36.1]	0,1	0,2	0,01
Задержка роста сгустка, (T_{lag}), мин	1.2 [1.1 ; 1.4]	1 [0.8 ; 1]	0.9 [0.8 ; 1]	<0,01	<0,01	0,1
Время появления спонтанных сгустков (T_{sp}), мин	29.7 [19.03 ; 54.23]	44.35 [29.3 ; 64.1]	51.5 [30.1 ; 60.1]	0,07	0,01	0,6
Плотность сгустка (D), усл ед.	29537 [26224 ; 31610]	23602.25 [22234.5 ; 26998.5]	24672 [22240.5 ; 28869.25]	<0,01	<0,01	0,4
Размер сгустка (CS), мкм	1279 [1198.75 ; 1357.25]	1173 [1048.5 ; 1257]	1266 [1187.25 ; 1352.5]	<0,01	0,7	<0,01
Время начала лизиса сгустка (L_{OT}), мин	30.5 [27.3 ; 39.05]	23.85 [20.8 ; 28.48]	41.3 [21 ; 64.3]	<0,01	0,3	0,02
Ожидаемое время лизиса сгустка (L_{TE}), мин	23.8 [17.5 ; 38.15]	28.25 [24.7 ; 36.95]	32.25 [21.8 ; 59.3]	0,1	0,03	0,5

Продолжение таблицы 73

1	2	3	4	5	6	7
Скорость лизиса (LP), %/мин	5 [3.1 ; 7.8]	3.8 [3.03 ; 4.5]	3.3 [2 ; 5.1]	0,06	<0,01	0,2
Время лизиса сгустка (CLT), мин	24.8 [18.9 ; 34.5]	23.35 [20.38 ; 31.23]	23.9 [19 ; 47.1]	0,91	0,36	0,58

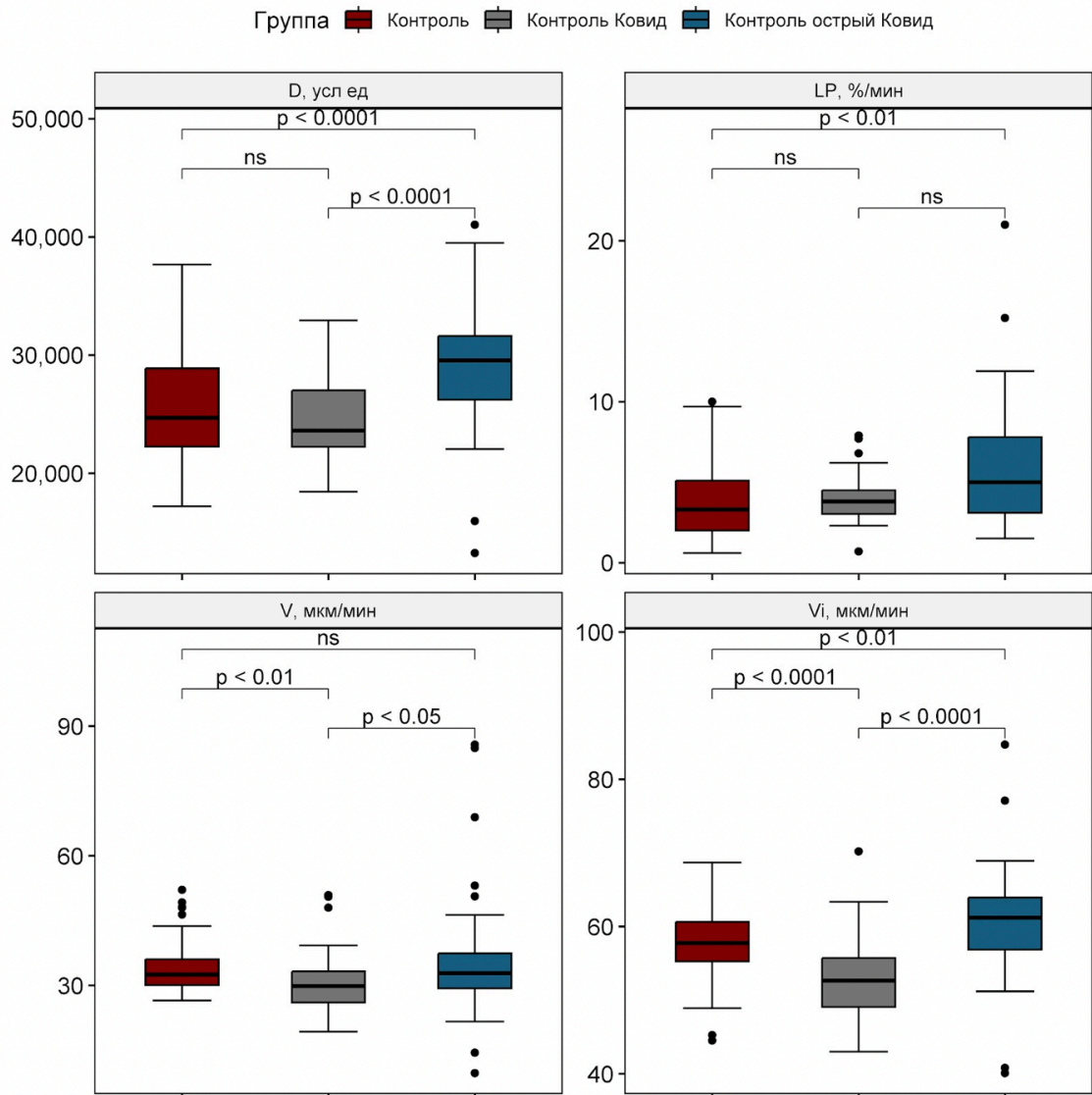


Рисунок 29 – Тромбодинамика в режиме тромбообразования и фибринолиза в группах контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+»

Таким образом, по результатам тромбодинамики в группе контроль острый COVID-19 отмечается повышенные показатели тромбообразования и лизиса сгустка по сравнению с двумя другими группами контроля (контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+»). Учитывая сохраняющуюся длительное время активацию тромбоцитарного звена гемостаза после перенесенной коронавирусной инфекции, при выключении тромбоцитов из процесса тромбообразования (как и происходит в случае тромбодинамики), у пациентов в группе контроль COVID-19 «+» отмечается снижение показателей образования сгустка по сравнению с группой контроль COVID-19 «-».

Результаты протеомного анализа плазмы крови для групп контроль COVID-19 «-» и контроль COVID-19 «+» представлен в таблице 74. Проводилось сравнение 81 белка (перечень и разделение белков на группы см. в материалах и методах), в таблице представлены те, по которым есть достоверные различия.

Таблица 74 – Протеомный анализ плазмы крови в группах контроль COVID-19 «-» и контроль COVID-19 «+»

Название белка	Контроль COVID-19 «+», n=32 med [Q1; Q3]	Контроль COVID-19 «-», n=71 med [Q1; Q3]	p
Apolipoprotein A I	21658 [18760 ; 23922]	19264 [15746.5 ; 22428]	0,048
Apolipoprotein A IV	86.01 [74.9 ; 106.9]	100.93 [83.09 ; 121.31]	0,03
Lumican	17.005 [15.32 ; 19.25]	15.11 [13.68 ; 16.85]	0,03
Protein Z dependent protease inhibitor	34.963 [32.89 ; 41.64]	33.089 [27.85 ; 37.27]	0,046

Таким образом, пациенты в группе контроль COVID-19 «+» характеризовались повышенными уровнями apolipoprotein AI, lumican, protein Z dependent protease inhibitor, и пониженным уровнем apolipoprotein AIV по сравнению с группой контроль COVID-19 «-». Выявленные изменения аполипопротеинов, которые входят в состав ЛПВП и хиломикронов, свидетельствуют о нарушении липидного обмена среди группы контроль COVID-19 «+». Lumican является белком внеклеточного матрикса, он повышается при повреждении ткани легких и/или развитии ОРДС (острого респираторного дистресс синдрома), и стимулирует процесс фиброгенеза [342]. Protein Z dependent protease inhibitor является одним из регуляторов работы противосвертывающей системы крови, он повышается в ответ на активацию плазменного гемостаза.

Результаты теста ЭЗВД плечевой артерии в группах контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-» приведены в таблице 75.

Таблица 75 – Результаты теста ЭЗВД плечевой артерии в группах контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-»

Название маркера эндотелиальной дисфункции	Контроль острый COVID-19, n=52 med [Q1; Q3]	Контроль COVID-19 «-», n=71 med [Q1; Q3]	p
Тест ЭЗВД, %	5.3 [2.01 ; 8.13]	8.9 [6.3 ; 15.55]	<0,01

Таким образом, у пациентов в группе контроль острый COVID-19 имеются признаки эндотелиальной дисфункции по сравнению с группой контроль COVID-19 «-».

Заключение: пациенты в группе контроль острый COVID-19 имеют признаки эндотелиальной дисфункции, активации тромбообразования (преимущественно за счет плазменного компонента) и фибринолиза по сравнению с группами контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+». Агрегация тромбоцитов в начале острой коронавирусной инфекции снижена, и увеличивается лишь с течением заболевания и сохраняется длительно после перенесенной

инфекции. Плазменный же гемостаз, напротив, резко активизируется в начале заболевания острой коронавирусной инфекцией, а с течением времени его активность становится даже ниже по сравнению с людьми, не болевшими коронавирусной инфекцией.

3.6 Сравнение групп ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+»

В группу ОИМ COVID-19 «-» вошел 141 человек, а в группу ОИМ COVID-19 «+» – 56 человек.

Клинико-anamнестические характеристики пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+» приведены в таблице 76.

Таблица 76 – Клинико-anamнестические характеристики пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+»

Характеристика	ОИМ COVID-19 «-», n=141	ОИМ COVID-19 «+», n= 56	p
1	2	3	4
Мужской пол, n (%)	104 (74%)	47 (84%)	0,19
Возраст, годы Med [Q1; Q3]	61.5 [54 ; 68.25]	59 [50.75 ; 69]	0,18
Курение, n (%)	52 (37%)	27 (48%)	0,15
Артериальная гипертензия, n (%)	126 (90%)	48 (86%)	0,46
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	25 (18%)	9 (16%)	1
Дислипидемия, n (%)	38 (27%)	42 (75%)	<0,01
Стенокардия напряжения, n (%)	36 (26%)	21 (38%)	0,12

Продолжение таблицы 76

1	2	3	4
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	18 (13%)	7 (12,5%)	1
ЧКВ в анамнезе, n (%)	15 (11%)	6 (11%)	1
Фибрилляция предсердий, n (%)	6 (4%)	1 (2%)	0,68
Значимые кровотечения, n (%)	1 (1%)	4 (7%)	0,03
Хроническая болезнь почек, n (%)	6 (4%)	4 (7%)	0,65
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	3 (2%)	1 (2%)	1

Проводимая амбулаторно терапия у пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+», а также дезагрегантная терапия по скорой медицинской помощи (СМП) и при поступлении в кардиореанимационный блок (БКР) представлены в таблицах 77, 78.

Таблица 77 – Дезагрегантная терапия по СМП и при поступлении в БКР в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+»

Амбулаторная терапия	ОИМ COVID-19 «-», n=141	ОИМ COVID-19 «+», n= 56	p
1	2	3	4
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	20 (14%)	10 (19%)	0,5
Клопидогрел, n (%)	3 (2%)	0	1
Тикагрелор, n (%)	3 (2%)	4 (7%)	0,3

Продолжение таблицы 77

1	2	3	4
Прасугрел, n (%)	0	0	-
Бета-блокаторы, n (%)	28 (20%)	8 (15%)	0,53
Ингибиторы АПФ, n (%)	37 (26%)	10 (17,8%)	0,25
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	13 (9%)	13 (23%)	0,15
Сартаны, n (%)	17 (12%)	22 (40%)	0,01
Статины, n (%)	17 (12%)	4 (7%)	0,44

Таблица 78 – Амбулаторная терапия пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+»

Дезагрегантная терапия по СМП или БКР	ОИМ COVID-19 «-», n=141	ОИМ COVID-19 «+», n= 56	p
Ацетилсалициловая кислота по СМП, n (%)	134 (95%)	53 (94%)	1
Клопидогрел по СМП, n (%)	99 (70%)	44 (79%)	0,21
Тикагрелор по СМП, n (%)	12 (9%)	2 (3,6%)	0,18
Клопидогрел БКР, n (%)	21 (15%)	6 (11%)	0,64
Тикагрелор БКР, n (%)	92 (65%)	44 (79%)	0,08
Прасугрел, БКР, n (%)	7 (5%)	6 (11%)	0,19

Таким образом, клинико-anamнестические характеристики, а также амбулаторная терапия и дезагрегантная терапия по СМП и при поступлении в БКР между группами ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+» достоверно не отличались, за исключением дислипидемии, кровотечений и приема сартанов, которые чаще встречались в группе пациентов ОИМ COVID-19 «+».

Результаты физикальных и инструментальных методов обследования у пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+» в таблице 79.

Таблица 79 – Физикальные и инструментальные методы обследования в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+»

Параметр, единица измерения	ОИМ COVID-19 «-», n=141 med [Q1; Q3]	ОИМ COVID-19 «+», n= 56 med [Q1; Q3]	p
Систолическое АД при поступлении, мм рт ст	140 [130 ; 163]	140 [135 ; 160]	0,9
Диастолическое АД при поступлении, мм рт ст	80 [71.25 ; 93]	85 [80 ; 90]	0,95
ЧСС, уд. в мин	76 [68 ; 85]	79 [69 ; 95]	0,45
Время «дверь-баллон», мин (для пациентов с ОИМпСТ)	35 [30 ; 40]; n=77	30 [27 ; 42.5]; n=7	0,95
Время «боль-баллон», мин (для пациентов с ОИМпСТ)	206.5 [143.75 ; 506.25]; n=76	152.5 [123.75 ; 261.25]; n=26	0,16
Фракция выброса ЛЖ, %	53 [44 ; 60]	54 [48 ; 57]	0,99
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	110 [92 ; 136.25]	120 [104 ; 145.5]	0,13
Многососудистое поражение коронарных артерий, n (%)	60 (43%)	29 (52%)	0,33

Таким образом, результаты физикальных и инструментальных методов обследования между группами ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+» достоверно не отличались

Результаты лабораторных методов обследования в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+» представлены в таблице 80.

Таблица 80 – Лабораторные методы обследования в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+»

Параметр, единицы измерения	ОИМ COVID-19 «-», n=141 med [Q1; Q3]	ОИМ COVID-19 «+», n= 56 med [Q1; Q3]	p
1	2	3	4
Гемоглобин, г/л	147 [137 ; 157]	150.5 [134 ; 159]	0,98
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	233 [200 ; 287.75]	241 [205.25 ; 299.25]	0,57
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	9.61 [7.35 ; 11.7]	10.145 [8.675 ; 12.0975]	0,14
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	7.08 [5.35 ; 8.94]	7.05 [5.61 ; 9.13]	0,63
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	1.8 [1.43 ; 2.4]	1.925 [1.39 ; 2.5]	0,72
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам	3.8 [2.51 ; 5.51]	3.88 [2.47 ; 5.74]	0,79
Креатинин, мкмоль/л	93 [82.5 ; 107]	90.5 [79.75 ; 108.75]	0,65
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	35.5 [26 ; 51.5]	31 [22 ; 52.25]	0,57
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	27.5 [22 ; 39.5]	30 [22 ; 36]	0,85
Глюкоза, ммоль/л	7.7 [6.3 ; 9.4]	7.2 [6.3 ; 8.8]	0,41
Вч С-реактивный белок, мг/л	4.2 [2.18 ; 15.02]	4.5 [1.3 ; 8.4]	0,61
Общий холестерин (ХС), ммоль/л	5.65 [4.72 ; 6.74]	5.67 [4.9 ; 6.4]	0,91
ХС ЛПНП, ммоль/л	3.4 [2.6 ; 4.4]	3.43 [3.01 ; 4.1]	0,72
ХС ЛПВП, ммоль/л	1.18 [0.94 ; 1.44]	1.09 [0.91; 1.29]	0,07
Триглицериды, ммоль/л	1.69 [1.12 ; 2.29]	1.78 [1.325 ; 2.78]	0,33

Продолжение таблицы 80

1	2	3	4
АЧТВ, сек	25 [21.8 ; 27.95]	27 [22.15 ; 30.55]	0,13
ПТВ, сек	11 [10.5 ; 11.58]	11.05 [10.58; 11.7];	0,56
МНО	1.07 [1 ; 1.1475]	1.06 [1.01 ; 1.12]	0,64
Д-димер, нг/мл	309 [181.75 ; 369]	269 [184.5 ; 418]	0,97

Таким образом, существенных различий в результатах лабораторных методов обследования не выявлено у пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+».

Результаты импедансной агрегометрии в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+» представлены в таблице 81 и на рисунке 30.

Таблица 81 – Импедансная агрегометрия в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+»

Параметр, единицы измерения	ОИМ COVID-19 «-», n=141 med [Q1; Q3]	ОИМ COVID-19 «+», n= 56 med [Q1; Q3]	p
AUC ASA, AU*мин	21 [14 ; 41]	26 [17.5 ; 40.25]	0,47
AUC ADP, AU*мин	42 [31 ; 59]	54.5 [42.75 ; 65]	<0,01
AUC TRAP-6, AU*мин	78.5 [58.75 ; 101.5]	97 [80.75 ; 110.5]	<0,01

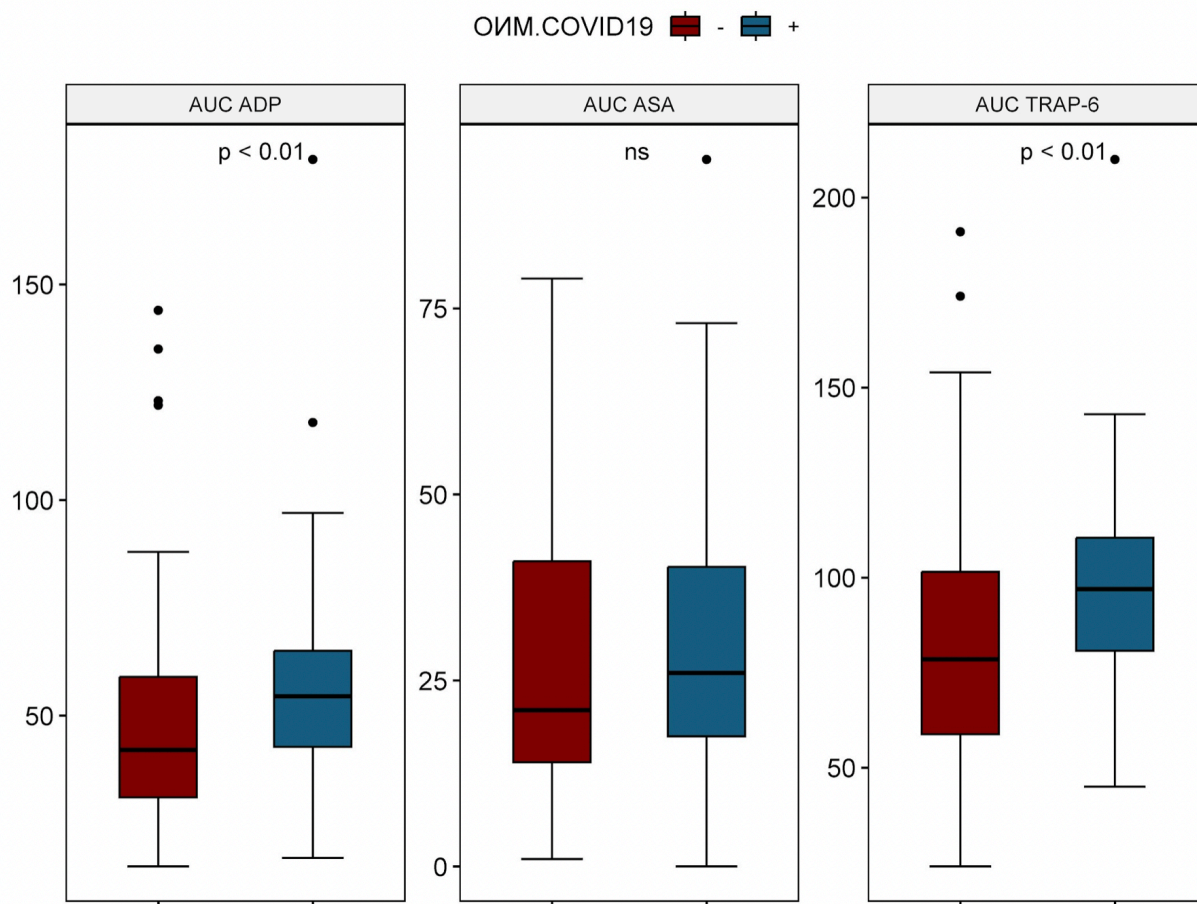


Рисунок 30 – Импедансная агрегометрия в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+»

Таким образом, у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» достоверно более выраженная агрегация тромбоцитов, индуцированная тромбином и АДФ, по сравнению с пациентами в группе ОИМ COVID-19 «-».

Результаты исследования ротационной тромбоэластометрии в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+» представлены в таблице 82.

Таблица 82 – Ротационная тромбоэластометрия в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+»

Параметр, единицы измерения	ОИМ COVID-19 «-», n=141 med [Q1; Q3]	ОИМ COVID-19 «+», n= 56 med [Q1; Q3]	p
Время начала свертывания (СТ), с	694 [549.25 ; 793.75]	711 [566 ; 842]	0,32
Время образования тромба (CFT), с	248 [190.75 ; 329]	245 [152.5 ; 291.5]	0,21
α – угол, °	49 [42 ; 57]	53 [45 ; 62.25]	0,1
Максимальная плотность сгустка (МСФ), мм	56.5 [52 ; 61.75]	56 [51 ; 61]	0,06
Размер тромба через 10 мин (A10), мин	41 [34.25 ; 48]	42 [36 ; 48]	0,51
Размер тромба через 15 мин (A15), мин	49 [45 ; 54]	50 [44 ; 55]	0,97
Размер тромба через 20 мин (A20), мин	53 [48 ; 58.75]	53 [48 ; 58]	0,87
Размер тромба через 25 мин (A25), мин	55 [50.25 ; 59.5]	56.5 [53.75 ; 60]	0,36
Размер тромба через 30 мин (A30), мин	58 [54.25 ; 62.75]	57 [55,3 ; 60]	0,57
Максимальный лизис (ML), %	22 [18 ; 26]	23 [21 ; 28]	0,02
Индекс лизиса через 60 минут после начала (Li60), %	95 [93 ; 97]	95 [93 ; 96]	0,43

Таким образом, у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» отмечается увеличение процента максимального лизиса тромба по сравнению с ОИМ COVID-19 «-».

Результаты тромбодинамики (в режиме тромбообразования и в режиме фибринолиза) в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+» представлены в таблице 83 и на рисунке 31.

Таблица 83 – Тромбодинамика в режиме тромбообразования и фибринолиза в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+»

Параметр, единицы измерения	ОИМ COVID-19 «-», n=141 med [Q1; Q3]	ОИМ COVID-19 «+», n= 56 med [Q1; Q3]	p
1	2	3	4
Скорость роста сгустка (V), мкм/мин	34.9 [29.9 ; 41.8]	35.7 [31.275 ; 38.85]	0,89
Начальная скорость роста сгустка (Vi), мкм/мин	61.1 [56.25 ; 65.95]	63.4 [58.5 ; 66.2]	0,37
Стационарная скорость роста сгустка (Vst), мкм/мин	33.45 [29.3 ; 39.425]	35.4 [30.65 ; 38.7]	0,43
Задержка роста сгустка, (Tlag), мин	1 [0.8 ; 1.2]	1 [0.9 ; 1.2]	0,3
Время появления спонтанных сгустков (Tsp), мин	35.8 [24.2 ; 59.8]	37.1 [26.475 ; 53.85]	0,89
Плотность сгустка (D), усл ед.	27990.5 [24949.75 ; 31590]	25699.5 [23704.63 ; 28760]	<0,01
Размер сгустка (CS), мкм	1295 [1194 ; 1420.5]	1387 [1245.125 ; 1455.25]	0,68
Время начала лизиса сгустка (LOT), мин	37.85 [29.15 ; 54.3]	24.7 [19.6 ; 34.3]	<0,01

Продолжение таблицы 83

1	2	3	4
Ожидаемое время лизиса сгустка (LTE), мин	33.5 [24.1 ; 49.1]	24.7 [17.2 ; 33]	<0,01
Скорость лизиса (LP), %/мин	3.3 [2.075 ; 4.775]	4.8 [3.2 ; 7.7]	<0,01
Время лизиса сгустка (CLT), мин	30 [21.95 ; 40.125]	21.7 [16 ; 31.4]	<0,01

ОИМ.COVID19 ■ - ■ +

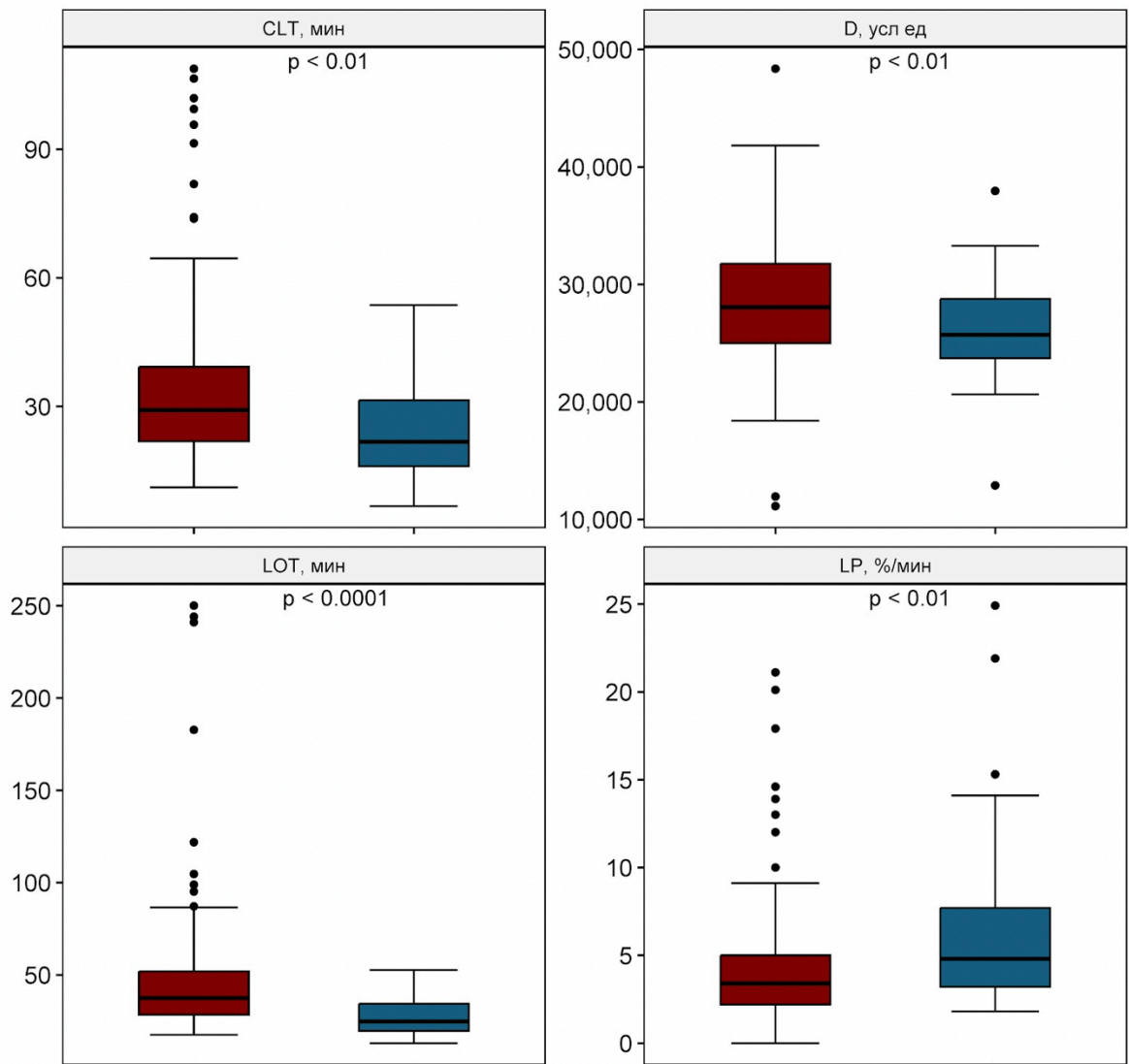


Рисунок 31 – Тромбодинамика в режиме тромбообразования и фибринолиза в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+»

Таким образом, у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» значительно быстрее идет лизис сгустка, что и обуславливает меньшую плотность сгустка в этой группе по сравнению с группой ОИМ COVID-19 «-».

Результаты протеомного анализа плазмы крови в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+» представлены в таблице 84. Был измерен 81 белок, в таблице представлены белки, по которым было выявлено достоверное различие.

Таблица 84 – Протеомный анализ плазмы крови в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+»

Название белка	ОИМ COVID-19 «-», n=141 med [Q1; Q3]	ОИМ COVID-19 «+», n= 56 med [Q1; Q3]	p
Apolipoprotein.L1	44.29 [42.08 ; 53.86]	54.58 [48.07 ; 69.35]	0,03
C4b binding protein alpha chain	255.69 [224.54 ; 357.26]	215.84 [176.03 ; 284.72]	0,03
Fibrinogen beta chain	3127.4 [2645.7 ; 4013.6]	2664.4 [2228 ; 3154.9]	0,01
Lipopolysaccharide binding protein	28.192 [20.41 ; 35.83]	23.034 [17.88 ; 27.49]	0,02
Mannan binding lectin serine protease 2A	89.919 [66.11 ; 115.42]	72.631 [54.43 ; 89.87]	0,05
Pigment epithelium derived factor	19.03 [17.39 ; 21.18]	15.69 [13.74 ; 17.93]	0,01
Plasma protease C1 inhibitor	166.85 [147.09 ; 220.02]	146 [132.21 ; 168.06]	0,01
Vitamin K dependent protein S	35.43 [31.16 ; 40.88]	32.16 [29.14 ; 34.81]	0,01

Таким образом, у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» отмечается достоверное снижение воспалительных белков (fibrinogen beta chain, lipopolysaccharide binding protein, C4b binding protein alpha chain, plasma protease C1 inhibitor) по сравнению с группой ОИМ COVID-19 «-», что может свидетельствовать об их истощении. Pigment epithelium derived factor – белок, который обладает кардиопротективными свойствами в ответ на развитие ОИМ, его значение достоверно выше у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» [175].

Результаты теста ЭЗВД плечевой артерии в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+» приведены в таблице 85.

Таблица 85 – Результаты теста ЭЗВД плечевой артерии в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+»

Название маркера эндотелиальной дисфункции	ОИМ COVID-19 «-», n=141 med [Q1; Q3]	ОИМ COVID-19 «+», n= 56 med [Q1; Q3]	p
Тест ЭЗВД, %	5.26 [2.92 ; 7.71]	4.68 [1.58 ; 7.41]	0,5

Таким образом, достоверных различий в значении теста ЭЗВД плечевой артерии между группами ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+» получено не было.

Внутригоспитальные осложнения пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+» представлены в таблице 86.

Таблица 86 – Внутригоспитальные осложнения в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+»

Название осложнения	ОИМ COVID-19 «-», n=141, n (%)	ОИМ COVID-19 «+», n= 56, n, (%)	p
Смерть	0	0	-
Клиническая смерть	6 (4%)	1 (2%)	0,68
ОЛЖН	13 (9%)	2 (4%)	0,24
Интракоронарный тромбоз, инфузия блокаторов Пв/Ша рецепторов тромбоцитов	19 (13%)	11 (20%)	0,28
Искусственная вентиляция легких	4 (3%)	2 (4%)	1
Механическая поддержка кровообращения	2 (1%)	1 (2%)	1
Острый тромбоз стента	7 (5%)	3 (5%)	1
Кардиогенный шок	3 (2%)	2 (4%)	0,62
Кровотечения	2 (1%)	2 (4%)	0,49
Внутригоспитальная ишемическая конечная точка	33 (23%)	15 (27%)	0,71

Отдаленные осложнения пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+» представлены в таблице 87 и на рисунке 32. Так как связаться получилось не со всеми пациентами, то количество опрошенных пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» составило 73, а в группе ОИМ COVID-19 «+» – 39 человек.

Таблица 87 – Отдаленные осложнения в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+»

Название осложнения	ОИМ COVID-19 «-», n=73, n (%)	ОИМ COVID-19 «+», n= 39, n, (%)	p
Повторный инфаркт миокарда	4 (5%)	0	0,3
Острое нарушение мозгового кровообращения	0	0	-
Проведение экстренной реваскуляризации миокарда	12 (16%)	13 (33%)	0,06
Повторная госпитализация с сердечно-сосудистой патологией	11 (15%)	18 (46%)	<0,01
Смерть	4 (5%)	0	0,3
Смерть от сердечно-сосудистых причин	2 (3%)	0	0,54
Малые кровотечения по шкале BARC	17 (23%)	13 (33%)	0,45
Большие кровотечения по шкале BARC	1 (1%)	0	1
Отдаленная ишемическая конечная точка	18 (25%)	18 (46%)	0,03
Отдаленная геморрагическая конечная точка	18 (25%)	13 (33%)	0,38

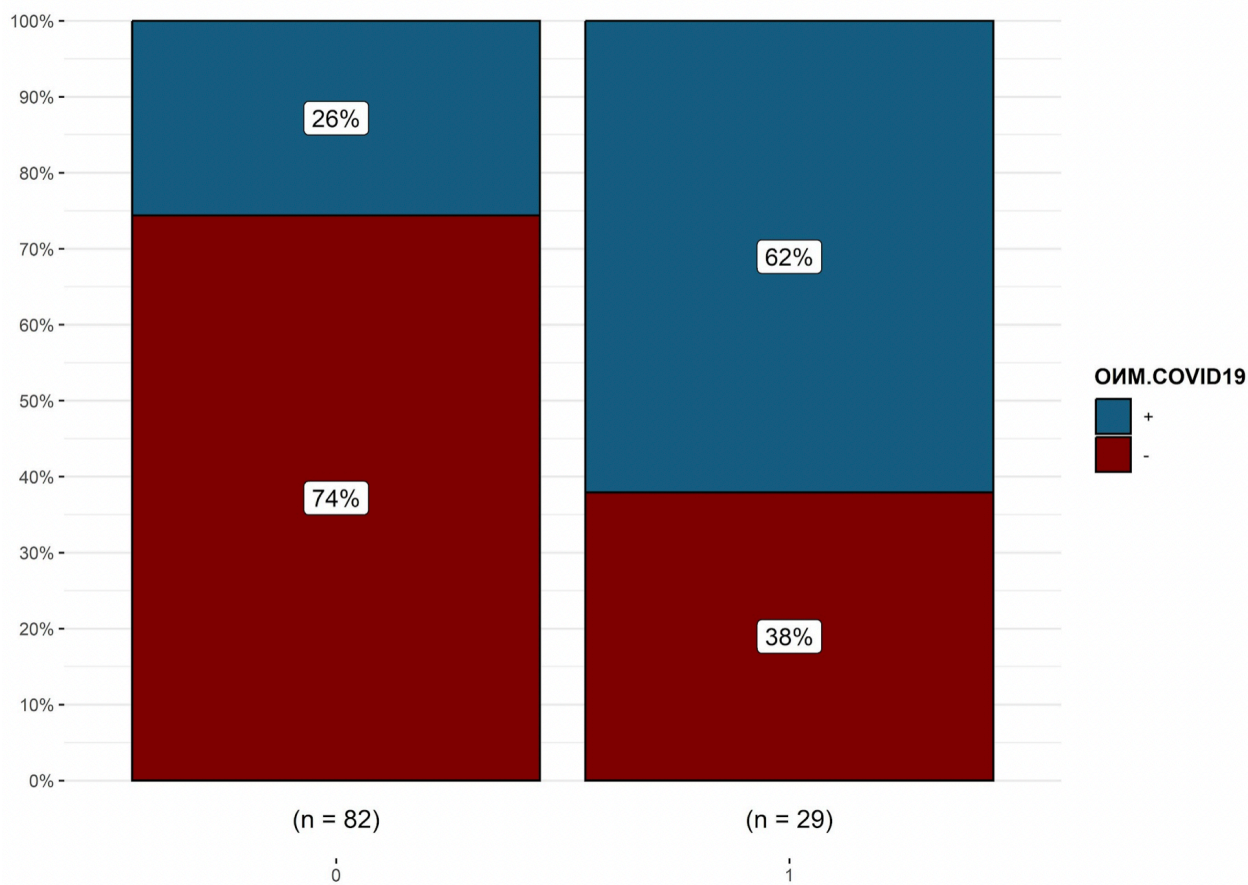


Рисунок 32 – Повторная госпитализация с сердечно-сосудистой патологией в группах OИМ COVID-19 «-» и OИМ COVID-19 «+»

Таким образом, внутригоспитальные осложнения между группами OИМ COVID-19 «-» и OИМ COVID-19 «+» достоверно не отличались. Отдаленные же ишемические осложнения были достоверно чаще в группе пациентов OИМ COVID-19 «+».

Корреляционный анализ параметров эндотелиальной функции, гемостаза и воспаления в группах OИМ COVID-19 «-» и OИМ COVID-19 «+» представлен на рисунках 33, 34.

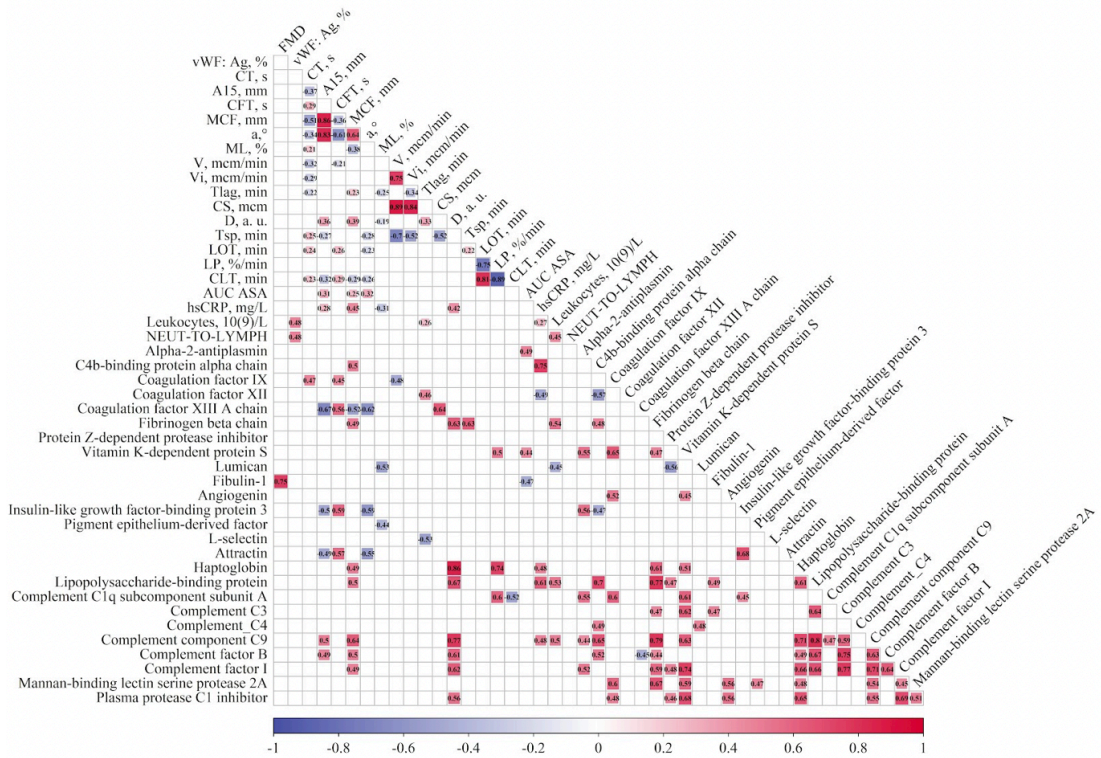


Рисунок 33 – Корреляционный анализ параметров эндотелиальной функции, гемостаза и воспаления в группе ОИМ COVID-19 «-»

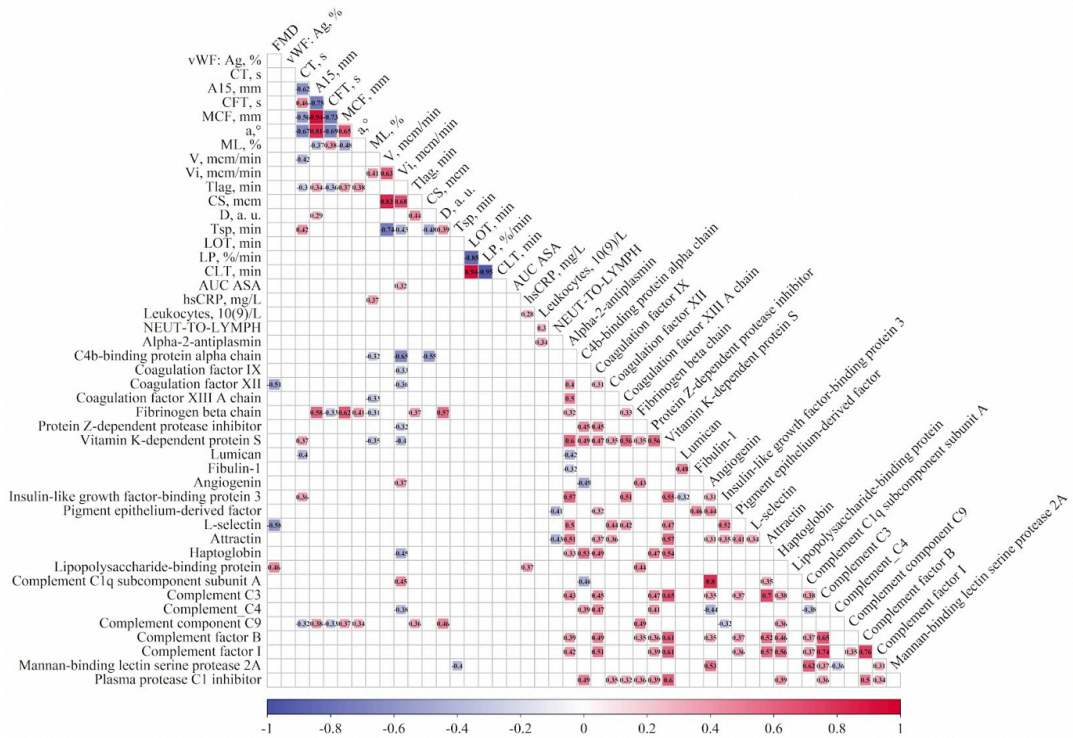


Рисунок 34 – Корреляционный анализ параметров эндотелиальной функции, гемостаза и воспаления в группе ОИМ COVID-19 «+»

Кластерный анализ параметров эндотелиальной функции, гемостаза и воспаления в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+» представлен на рисунках 35, 36.

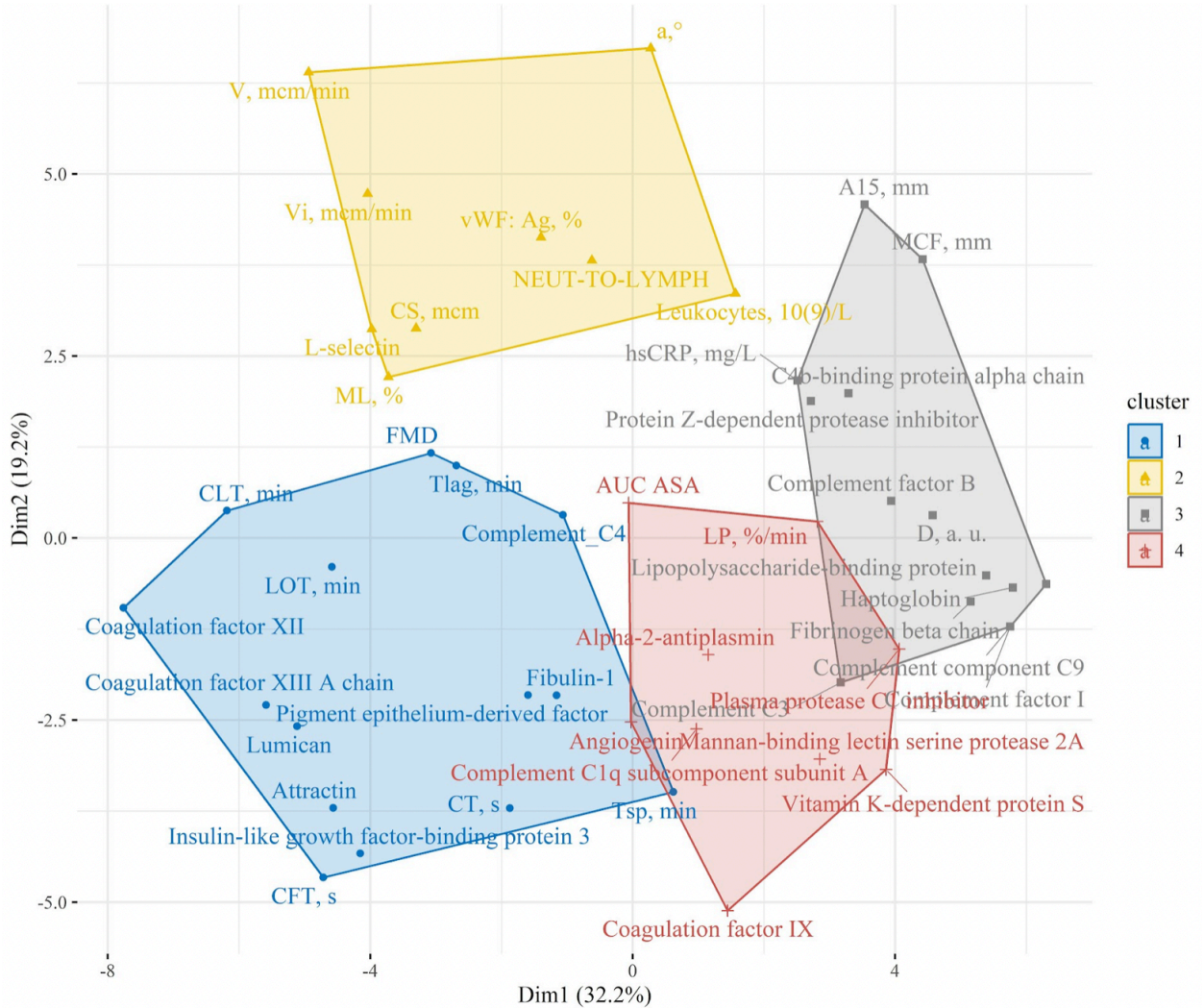


Рисунок 35 – Кластерный анализ параметров эндотелиальной функции, гемостаза и воспаления в группе ОИМ COVID-19 «-»



Рисунок 36 – Кластерный анализ параметров эндотелиальной функции, гемостаза и воспаления в группе ОИМ COVID-19 «+»

Таким образом, у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» отмечаются выраженные корреляции между параметрами гемостаза и воспалительными маркерами, в то время как у пациентов с ОИМ COVID-19 «+» корреляция не сильно выражена и часто носит отрицательный характер, что вероятнее всего служит показателем истощения воспалительных белков.

Заключение: таким образом, пациенты с ОИМ COVID-19 «+» характеризуются более выраженной индуцированной агрегацией тромбоцитов, а также ускоренным процессом эндогенного фибринолиза по сравнению с группой ОИМ COVID-19 «-». У них также отмечается истощение воспалительных протеинов, и кардиопротективных белков, что может говорить о хроническом

воспалительном процессе. В конечном счете, это приводит к достоверно более частому развитию отдаленных ишемических осложнений.

3.7 Острый инфаркт миокарда у пациентов с перенесенной новой коронавирусной инфекцией в анамнезе (ОИМ COVID-19 «+»)

Клинико-anamнестические характеристики пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от состояния кровотока в ИСА приведены в таблице 88.

Таблица 88 – Клинико-anamнестические характеристики пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА

Характеристика	Кровоток ТІМІ 0-1, n=40	Кровоток ТІМІ 2-3, n= 16	р
1	2	3	4
Мужской пол, n (%)	33 (82%)	14 (88%)	1
Возраст, годы Med [Q1; Q3]	58.5 [50.75 ; 65]	62 [52.75 ; 72]	0,29
Курение, n (%)	20 (50%)	7 (44%)	0,77
Артериальная гипертензия, n (%)	34 (85%)	14 (88%)	1
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	6 (15%)	3 (19%)	0,7
Дислипидемия, n (%)	29 (74%)	13 (81%)	0,73
Стенокардия напряжения, n (%)	13 (32%)	8 (50%)	0,24
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	4 (10%)	3 (19%)	0,39

Продолжение таблицы 88

1	2	3	4
ЧКВ в анамнезе, n (%)	5 (12%)	1 (6%)	0,66
Фибрилляция предсердий, n (%)	0	1 (6%)	0,29
Значимые кровотечения, n (%)	2 (5%)	5 (12%)	0,57
Хроническая болезнь почек, n (%)	3 (10%)	0	0,55
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	1 (3%)	0	1

Проводимая амбулаторно терапия, а также дезагрегантная терапия по скорой медицинской помощи (СМП) и при поступлении в кардиореанимационный блок (БКР) представлены в таблицах 89, 90.

Таблица 89 – Амбулаторная терапия пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА

Амбулаторная терапия	Кровоток ТІМІ 0-1, n=40	Кровоток ТІМІ 2-3, n= 16	р
1	2	3	4
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	7 (18%)	3 (20%)	1
Клопидогрел, n (%)	0	0	-
Тикагрелор, n (%)	4 (10%)	0	1
Прасугрел, n (%)	0	0	-
Бета-блокаторы, n (%)	3 (8%)	5 (33%)	0,04
Ингибиторы АПФ, n (%)	5 (13%)	4 (27%)	0,25

Продолжение таблицы 89

1	2	3	4
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	4 (11%)	8 (50%)	0,2
Сартаны, n (%)	16 (40%)	6 (40%)	1
Статины, n (%)	3 (8%)	1 (7%)	1

Таблица 90 – Дезагрегантная терапия по СМП и при поступлении в БКР в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА

Дезагрегантная терапия по СМП или БКР	Кровоток ТІМІ 0-1, n=40	Кровоток ТІМІ 2-3, n= 16	p
Ацетилсалициловая кислота по СМП, n (%)	78 (95%)	44 (92%)	1
Клопидогрел по СМП, n (%)	59 (85%)	31 (62%)	0,11
Тикагрелор по СМП, n (%)	0	0	-
Клопидогрел БКР, n (%)	1 (2%)	3 (18%)	0,06
Тикагрелор БКР, n (%)	34 (85%)	9 (62%)	0,08
Прасугрел, БКР, n (%)	5 (12%)	1 (6%)	0,66

Таким образом, клинико-anamнестические характеристики, а также амбулаторная терапия и дезагрегантная терапия по СМП и при поступлении в БКР между группами достоверно не отличались за исключением бета-блокаторов в анамнезе, которые чаще получали пациенты с кровотоком ТІМІ 2-3.

Результаты физикальных и инструментальных методов обследования у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА представлены в таблице 91.

Таблица 91 – Физикальные и инструментальные методы обследования в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА

Параметр, единица измерения	Кровоток ТІМІ 0-1, n=40, med [Q1; Q3]	Кровоток ТІМІ 2-3, n= 16, med [Q1; Q3]	p
Систолическое АД при поступлении, мм рт ст	140 [140 ; 160]	122 [102.5 ; 144.25]	0,16
Диастолическое АД при поступлении, мм рт ст	90 [85 ; 90]	78 [72 ; 80]	0,03
ЧСС, уд. в мин	70 [68 ; 92]	87 [78.75 ; 96.25]	0,43
Фракция выброса ЛЖ, %	53 [48 ; 57]	55.5 [46 ; 58.5]	0,47
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	123 [105.5 ; 145.5]	112.5 [93.75 ; 133]	0,56
Многососудистое поражение коронарных артерий, n (%)	18 (45%)	11 (69%)	0,14

Таким образом, достоверных различий в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА по результатам инструментальных методов обследования не обнаружено. Пациенты с сохраненным кровотоком в ИСА имели меньшее значение диастолического артериального давления.

Результаты лабораторных методов обследования в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА представлены в таблице 92.

Таблица 92 – Лабораторные методы обследования в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА

Параметр, единицы измерения	Кровоток ТІМІ 0-1, n=40, med [Q1; Q3]	Кровоток ТІМІ 2-3, n= 16, med [Q1; Q3]	Р
1	2	3	4
Гемоглобин, г/л	150.5 [133.75 ; 157.5]	148 [134.75 ; 160.25]	0,98
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	241 [211 ; 317.25]	228 [198.25 ; 262.5]	0,27
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	10.55 [9.265 ; 12.5]	9.45 [8.2 ; 11.02]	0,11
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	7.05 [5.5 ; 9.5425]	7.1 [5.775 ; 8.1875]	0,5
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	2 [1.4375 ; 2.64]	1.71 [1.3875 ; 2.025]	0,18
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам	3.88 [2.36; 6.14]	3.89 [3.06 ; 4.87]	0,98
Креатинин, мкмоль/л	92 [80.75 ; 109]	88 [76.5 ; 107.25]	0,8
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	30 [21 ; 50.5]	37 [25 ; 54.25]	0,54
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	30 [22 ; 51]	28.5 [20.75 ; 34.5]	0,41
Глюкоза, ммоль/л	7.27 [6.45 ; 8.28]	6.85 [6.2 ; 8.925]	0,47
Вч С-реактивный белок, мг/л	4.9 [2.6 ; 8.7]	4.2 [0.9 ; 7.3]	0,28
Общий холестерин (ХС), ммоль/л	5.55 [4.89 ; 6.2]	6.055 [4.97 ; 6.79]	0,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	3.4 [3.011625 ; 4.1]	3.75 [3.02 ; 4.20]	0,4
ХС ЛПВП, ммоль/л	1.05 [0.89 ; 1.22]	1.27 [1.07; 1.39]	0,03
Триглицериды, ммоль/л	1.78 [1.275 ; 2.59]	1.76 [1.42; 2.86]	0,97
АЧТВ, сек	25.6 [22 ; 29.7]	28.25 [23 ; 31.7]	0,23

Продолжение таблицы 92

1	2	3	4
ПТВ, сек	11.15 [10.575 ; 11.825]	10.85 [10.575 ; 11.405]	0,28
МНО	1.07 [1.02 ; 1.12]	1.05 [0.91; 1.12]	0,26
Д-димер, нг/мл	296 [191.5 ; 418]	268.5 [179 ; 370.5]	0,7

Таким образом, существенных различий в результатах лабораторных методов обследования не выявлено у пациентов группы ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА за исключением уровня ХС ЛПВП, который был выше у пациентов с кровотоком ТИМІ 2-3 в ИСА.

Результаты импедансной агрегометрии в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА представлены в таблице 93 и на рисунке 37.

Таблица 93 – Импедансная агрегометрия в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА

Параметр, единицы измерения	Кровоток ТИМІ 0-1, n=40, med [Q1; Q3]	Кровоток ТИМІ 2-3, n= 16, med [Q1; Q3]	Р
AUC ASA, AU*мин	27 [19 ; 41.75]	18 [14 ; 35.5]	0,07
AUC ADP, AU*мин	56 [46.5 ; 68]	45.5 [37.5 ; 58.5]	0,04
AUC TRAP-6, AU*мин	103 [84 ; 117]	80.5 [66.25 ; 96.25]	<0,01

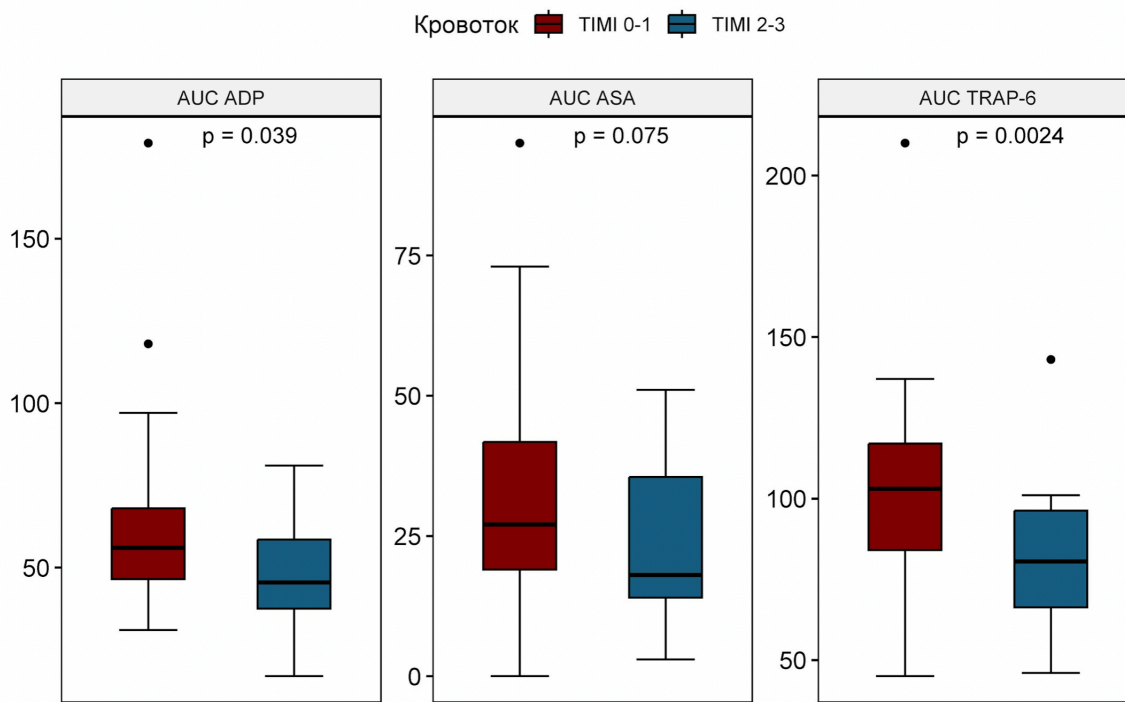


Рисунок 37 – Импедансная агрегометрия в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА

Таким образом, у пациентов с ОИМ COVID-19 «+» и кровотоком в ИСА TIMI 0-1 отмечается достоверно более выраженная агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ и TRAP-6, по сравнению с пациентами с кровотоком в ИСА TIMI 2-3. При этом, как было сказано выше, дезагрегантная терапия, как амбулаторная, так и госпитальная, у этих пациентов не отличалась.

Результаты исследования ротационной тромбоэластометрии представлены в таблице 94.

Таблица 94 – Ротационная тромбоэластометрия в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА

Параметр, единицы измерения	Кровоток TIMI 0-1, n=40, med [Q1; Q3]	Кровоток TIMI 2-3, n= 16, med [Q1; Q3]	p
1	2	3	4
Время начала свертывания (СТ), с	698 [569 ; 825]	757 [524.75 ; 875.75]	0,58

Продолжение таблицы 94

1	2	3	4
Время образования тромба (CFT), с	247 [170.5 ; 283]	215 [126.25 ; 311.75]	0,57
α – угол, °	54 [46.75 ; 61.25]	50 [43.25 ; 64]	0,51
Максимальная плотность сгустка (MCF), мм	56 [51 ; 61]	56 [49.5 ; 58.5]	0,5
Размер тромба через 10 мин (A10), мин	42 [37 ; 48]	41 [34 ; 48.5]	0,46
Размер тромба через 15 мин (A15), мин	50 [45 ; 57]	47.5 [41.75 ; 54.25]	0,47
Размер тромба через 20 мин (A20), мин	55 [49 ; 60]	52 [45 ; 56.25]	0,29
Размер тромба через 25 мин (A25), мин	60 [58.25 ; 61.25]	55 [53.75 ; 56.25]	0,24
Размер тромба через 30 мин (A30), мин	56 [50 ; 61]	54.5 [46.75 ; 59.25]	0,4
Максимальный лизис (ML), %	22 [21 ; 28]	24 [21.75 ; 27.75]	0,5
Индекс лизиса через 60 минут после начала (Li60), %	94 [93 ; 96]	95 [93 ; 97]	0,44

Таким образом, у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» достоверных отличий по результатам ротационной тромбоэластометрии в зависимости от кровотока в ИСА не получено.

Результаты тромбодинамики (в режиме тромбообразования и в режиме фибринолиза) в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА представлены в таблице 95 и на рисунке 38.

Таблица 95 – Тромбодинамика в режиме тромбообразования и фибринолиза в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА

Параметр, единицы измерения	Кровоток ТІМІ 0-1, n=40, med [Q1; Q3]	Кровоток ТІМІ 2-3, n= 16, med [Q1; Q3]	p
Скорость роста сгустка (V), мкм/мин	36.7 [32.675 ; 39.55]	31.9 [29.4 ; 36.3]	0,1
Начальная скорость роста сгустка (Vi), мкм/мин Med	63.975 [60.2 ; 66.3625]	60.75 [52 ; 65.15]	0,16
Стационарная скорость роста сгустка (Vst), мкм/мин	36.6 [32.65 ; 39.25]	31.25 [29.25 ; 35.85]	0,046
Задержка роста сгустка, (Tlag), мин	1.075 [0.9 ; 1.2]	1 [0.9 ; 1.1]	0,58
Время появления спонтанных сгустков (Tsp), мин	30.5 [26.1 ; 50.6]	52.2 [38.525 ; 58.275]	0,1
Плотность сгустка (D), усл ед.	26014.5 [23748.25 ; 28744]	25492 [23204.5 ; 27953.5]	0,42
Размер сгустка (CS), мкм	1390.75 [1334.625 ; 1503.5]	1265.5 [1104.25 ; 1380.25]	<0,01
Время начала лизиса сгустка (LOT), мин	26.8 [20.525 ; 37.05]	21.5 [19.6 ; 25.55]	0,21
Ожидаемое время лизиса сгустка (LTE), мин	25.35 [16.625 ; 35.55]	20.8 [17.65 ; 32.2]	0,53
Скорость лизиса (LP), %/мин	4.5 [3.125 ; 7.175]	5.1 [3.3 ; 7.5]	0,55
Время лизиса сгустка (CLT), мин	23.95 [17.85 ; 34.35]	19.6 [15.55 ; 27.25]	0,4

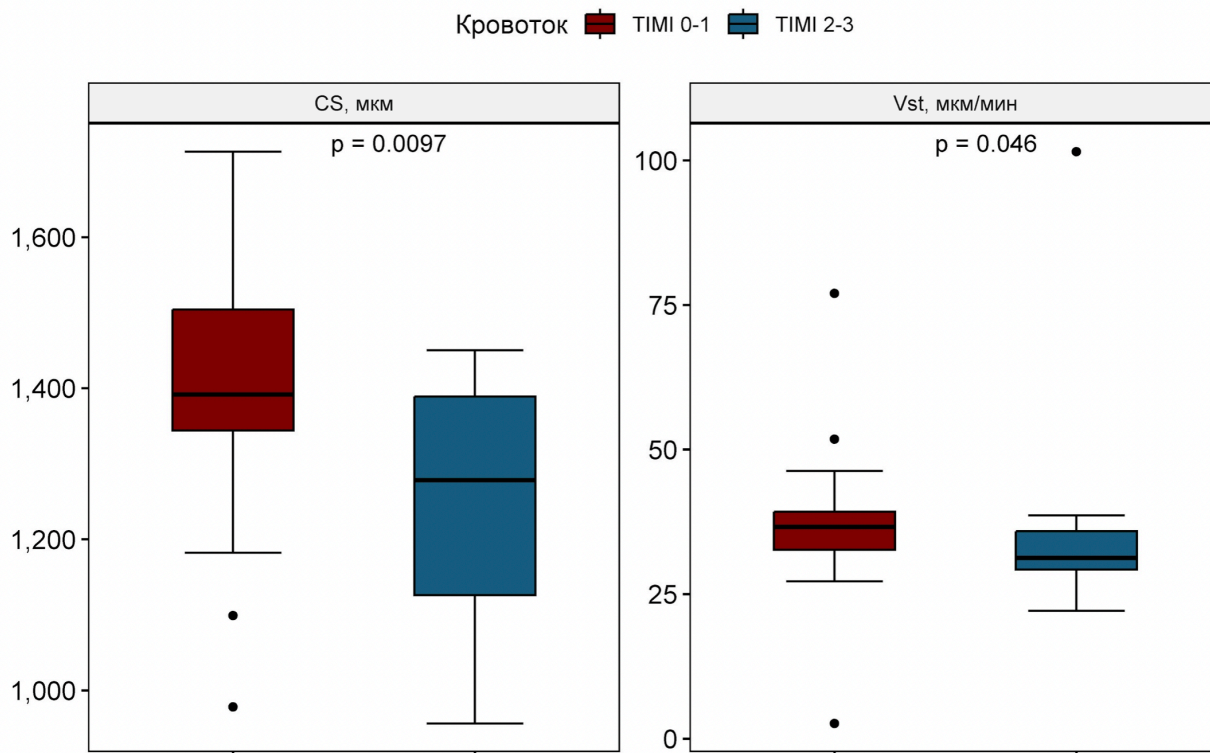


Рисунок 38 – Тромбодинамика в режиме тромбообразования и фибринолиза в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА

Таким образом, в группе пациентов ОИМ COVID-19 «+» с кровотоком ТИМІ 0-1 в ИСА отмечается большая скорость образования сгустка и больший его размер по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 2-3 в ИСА.

Результаты протеомного анализа плазмы крови в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА представлены в таблице 96 [178] и на рисунке 39.

Таблица 96 – Результат протеомного анализа плазмы крови в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА

Название белка	Кровоток ТІМІ 0-1, n=40, med [Q1; Q3]	Кровоток ТІМІ 2-3, n= 16, med [Q1; Q3]	p
Alpha 2 antiplasmin	391.955 [341.9575 ; 421.95]	324.72 [295.365 ; 363.33]	<0,01
Apolipoprotein L1	60.97 [50.67 ; 76.29]	49.57 [44.98 ; 51.89]	<0,01
Coagulation factor XIII A chain	6.3454 [5.918975 ; 7.7698]	5.0479 [4.10185 ; 5.49935]	<0,01
Coagulation factor XIII B chain	10.3405 [8.30525 ; 12.2525]	7.8157 [5.4279 ; 9.1067]	0,01
Complement subcomponent subunit.A C1q	23.688 [18.94925 ; 26.06425]	18.224 [15.7785 ; 23.4865]	0,046
Fibulin 1	20.046 [18.526 ; 23.373]	16.982 [13.99725 ; 20.27175]	0,03
Insulin like growth factor binding protein 3	13.7005 [11.18625 ; 15.01875]	11.607 [8.562 ; 12.005]	0,02
Insulin like growth factor binding protein complex acid labile subunit	11.9225 [9.26545 ; 13.4675]	8.7468 [6.7949 ; 11.279]	0,049
L selectin	62.611 [53.13825 ; 74.3945]	53.304 [45.201 ; 61.0745]	0,03

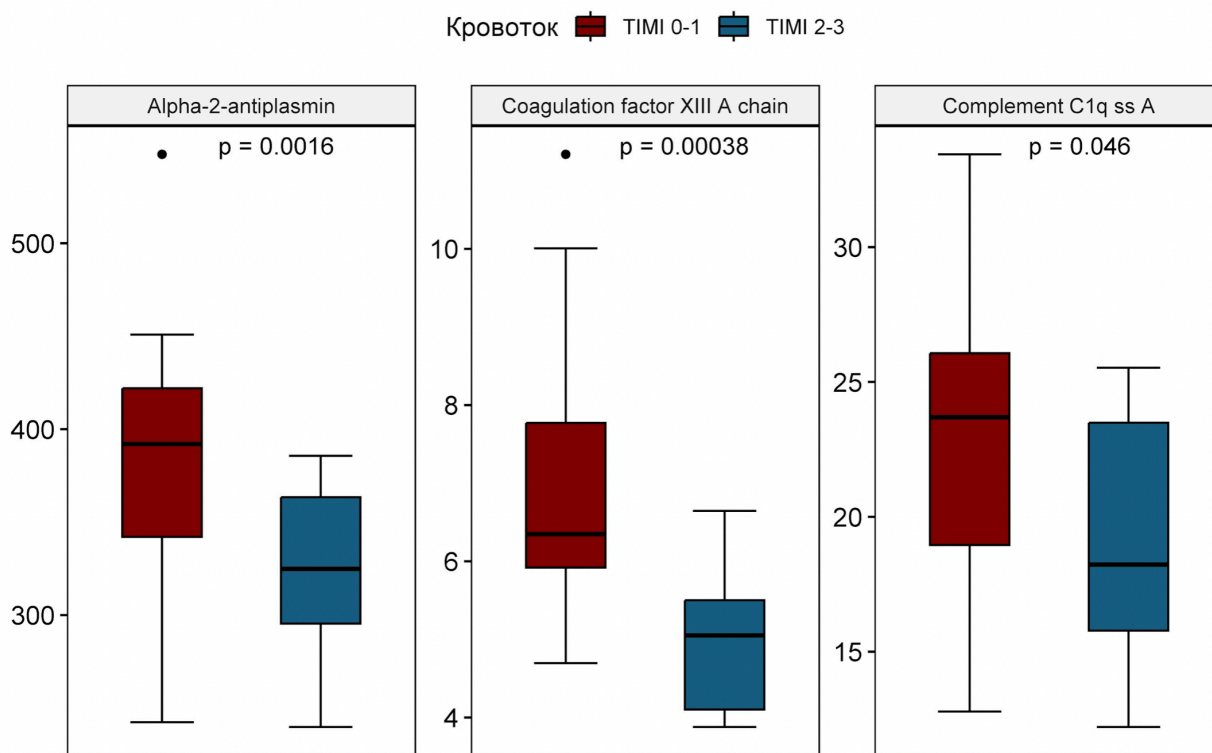


Рисунок 39 – Результат протеомного анализа плазмы крови в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА

Таким образом, у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» с кровотоком TIMI 0-1 в ИСА отмечается повышение уровня прокоагулянтных белков (фактора свертывания XIII, ингибитора фибринолиза – alpha 2 antiplasmin, белка внеклеточного матрикса, активирующего тромбообразование и агрегацию тромбоцитов за счет фибриногена -fibulin 1 [80, 173]), а также белков воспаления (complement C1, L-selectin) по сравнению с пациентами с кровотоком TIMI 2-3 в ИСА.

Результаты маркеров эндотелиальной дисфункции в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА приведены в таблице 97.

Таблица 97 – Маркеры эндотелиальной дисфункции в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА

Название маркера эндотелиальной дисфункции	Кровоток TIMI 0-1, n=40, med [Q1; Q3]	Кровоток TIMI 2-3, n= 16, med [Q1; Q3]	p
Тест ЭЗВД, %	4.67 [1.41 ; 6.97]	5.36 [1.98 ; 9.25]	0,39
Антиген фактора фон Виллебранда, %	136.2 [126.3 ; 146.1]	107.3 [107.3 ; 107.3]	0,6

Таким образом, у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» достоверных различий в функциональном состоянии эндотелия в зависимости от состояния кровотока в ИСА не отмечалось.

Пациентам проводилась оценка генетического полиморфизма тромбофилии, достоверных различий у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА получено не было.

Внутригоспитальные осложнения пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА представлены в таблице 98. Так как кровотечения (малые по шкале BARC) случились всего у двух пациентов, то отдельно внутригоспитальная геморрагическая точка не оценивалась.

Таблица 98 – Внутригоспитальные осложнения в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА

Название осложнения	Кровоток TIMI 0-1, n=40, n (%)	Кровоток TIMI 2-3, n= 16, n, (%)	p
1	2	3	4
Смерть	0	0	-
Клиническая смерть	1 (2%)	0	1
ОЛЖН	1 (2%)	1 (6%)	0,49

Продолжение таблицы 98

1	2	3	4
Интракоронарный тромбоз, инфузия блокаторов Пв/Ша рецепторов тромбоцитов	9 (22%)	2 (12%)	0,48
Искусственная вентиляция легких	1 (2%)	1 (6%)	0,49
Механическая поддержка кровообращения	1 (2%)	0	1
Острый тромбоз стента	3 (8%)	0	0,55
Кардиогенный шок	1 (2%)	1 (6%)	0,49
Кровотечения	1 (2%)	1 (6%)	0,49
Внутригоспитальная ишемическая конечная точка	12 (30%)	3 (19%)	0,51

Отдаленные осложнения пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА представлены в таблице 99. Так как связаться получилось не со всеми пациентами, то количество опрошенных пациентов с кровотоком TIMI 0-1 составило 29, а с TIMI 2-3 – 10 человек.

Таблица 99 – Отдаленные осложнения в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА

Название осложнения	Кровоток TIMI	Кровоток TIMI	p
	0-1, n=29, n (%)	2-3, n= 10, n, (%)	
1	2	3	4
Повторный инфаркт миокарда	0	0	-

Продолжение таблицы 99

1	2	3	4
Острое нарушение мозгового кровообращения	0	0	-
Проведение экстренной реваскуляризации миокарда	11 (38%)	2 (20%)	0,1
Повторная госпитализация с сердечно-сосудистой патологией	14 (48%)	4 (40%)	0,73
Смерть	0	0	-
Смерть от сердечно-сосудистых причин	0	0	-
Малые кровотечения по шкале BARC	11 (38%)	2 (20%)	0,45
Большие кровотечения по шкале BARC	0	0	-
Отдаленная ишемическая конечная точка	14 (48%)	4 (40%)	0,73
Отдаленная геморрагическая конечная точка	11 (38%)	2 (20%)	0,45

Таким образом, достоверных различий в числе внутригоспитальных и отдаленных осложнений среди пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА получено не было.

Корреляционный анализ параметров эндотелиальной функции, гемостаза и воспаления в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА представлен на рисунках 40, 41.

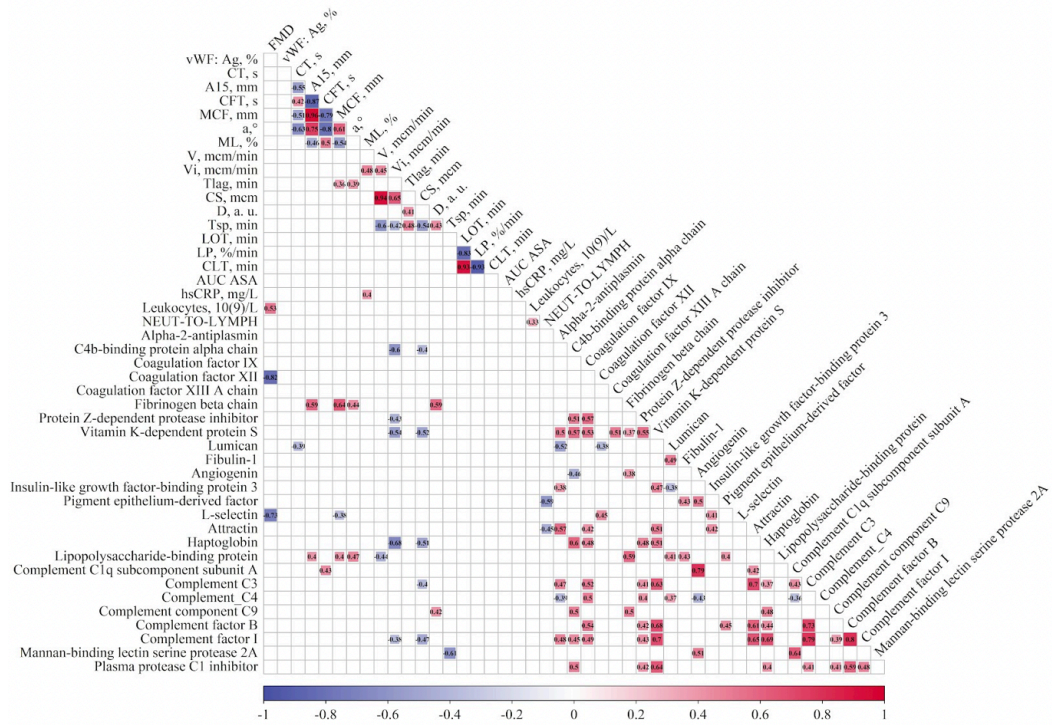


Рисунок 40 – Корреляционный анализ параметров эндотелиальной функции, гемостаза и воспаления в группе ОИМ COVID-19 «+» с кровотоком TIMI 0-1 в ИСА

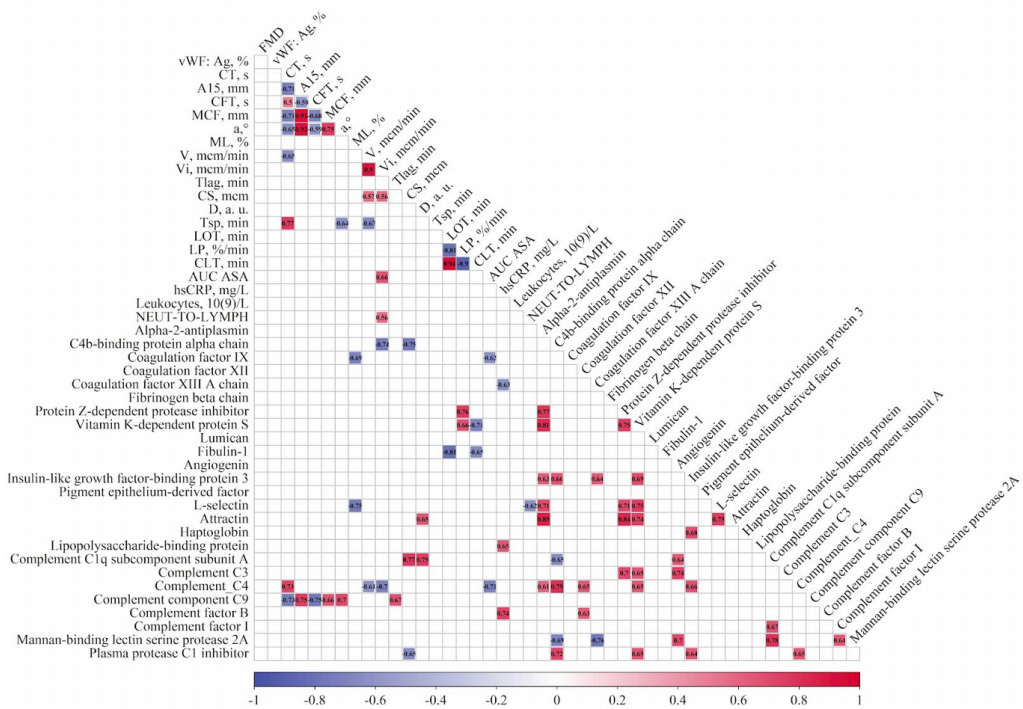


Рисунок 41 – Корреляционный анализ параметров эндотелиальной функции, гемостаза и воспаления в группе ОИМ COVID-19 «+» с кровотоком TIMI 2-3 в ИСА

Кластерный анализ параметров эндотелиальной функции, гемостаза и воспаления в группе ОИМ COVID-19 «+» в зависимости от кровотока в ИСА представлен на рисунках 42, 43.

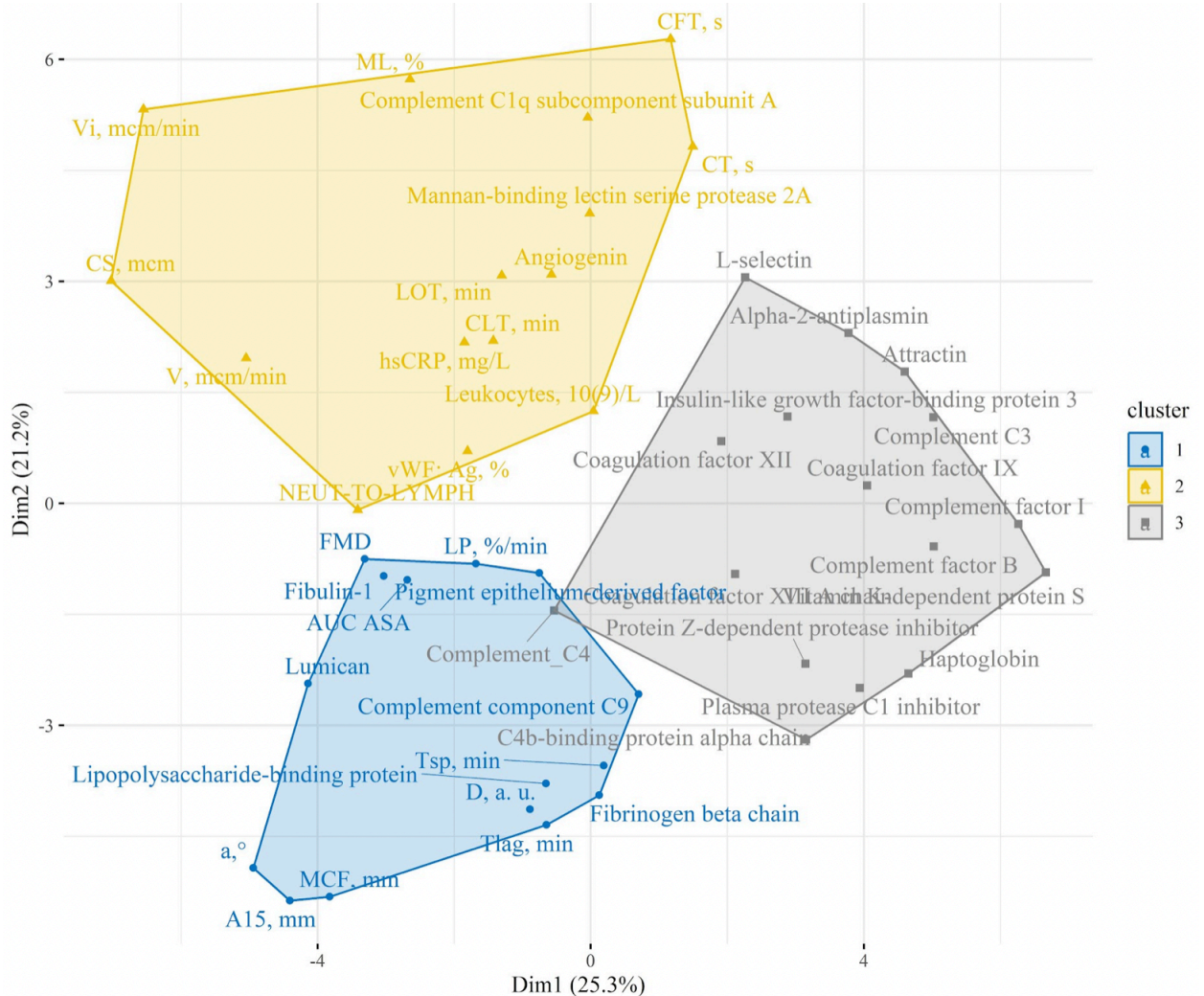


Рисунок 42 – Кластерный анализ параметров эндотелиальной функции, гемостаза и воспаления в группе ОИМ COVID-19 «+» с кровотоком TIMI 0-1 в ИСА

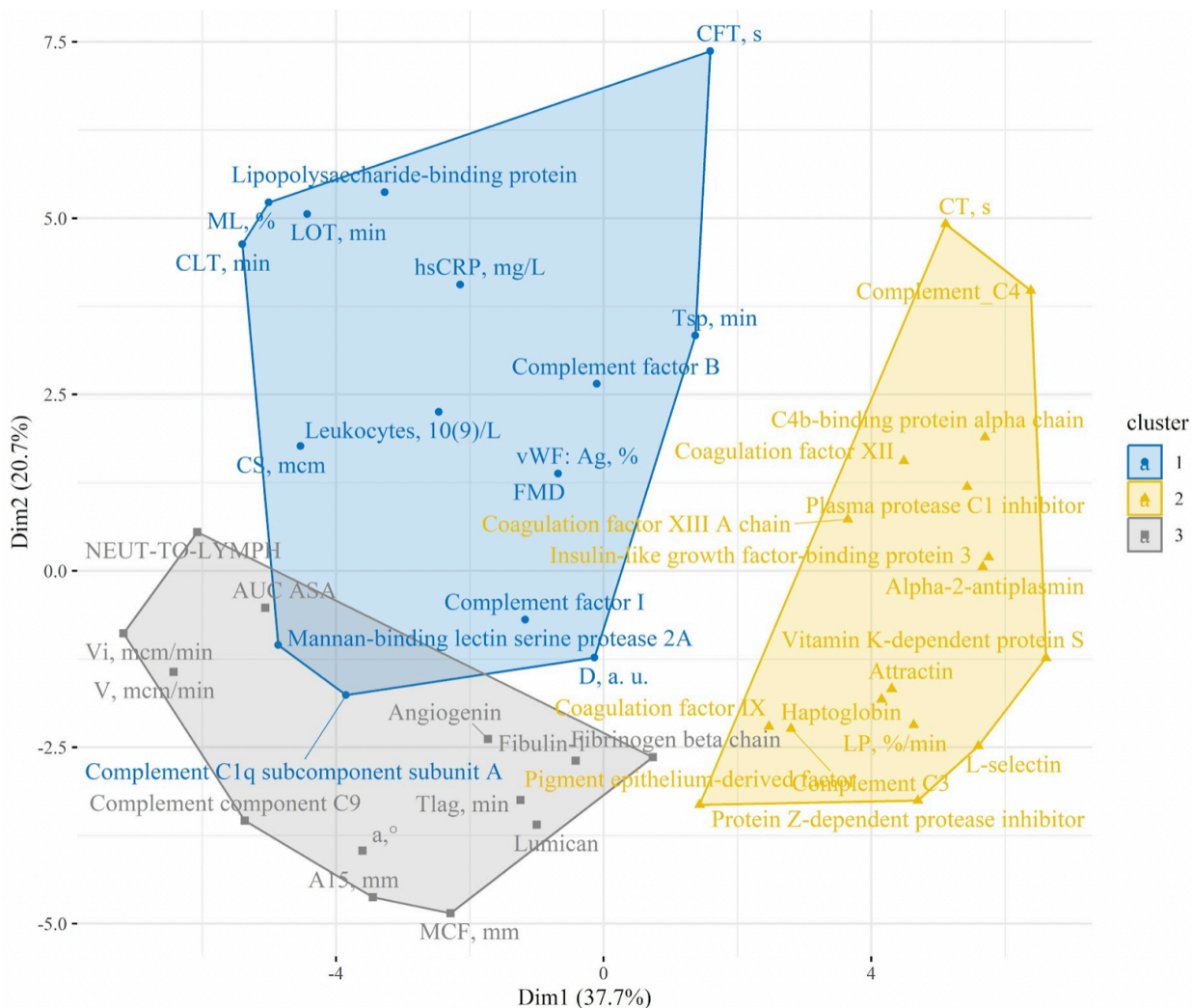


Рисунок 43 – Кластерный анализ параметров эндотелиальной функции, гемостаза и воспаления в группе ОИМ COVID-19 «+» с кровотоком TIMI 2-3 в ИСА

Таким образом, данные корреляционного и кластерного анализов демонстрируют наличие достоверных взаимосвязей между гемостазом и воспалением, которые более выражены у пациентов с кровотоком TIMI 0-1 в ИСА. Наличие корреляций с функциональным состоянием эндотелия значимо выражено у пациентов с кровотоком TIMI 0-1 в ИСА, что свидетельствует о более массивном повреждении эндотелия в этой группе.

Заключение: таким образом, пациенты в группе ОИМ COVID-19 «+» с кровотоком TIMI 0-1 характеризуются повышенной активацией процессов тромбообразования (как за счет тромбоцитарного, так и за счет плазменного звена), снижение активности фибринолиза, и повышение активности воспалительного

процесса по сравнению с пациентами с кровотоком TIMI 2-3 в ИСА. Корреляционный и кластерный анализ подтверждает наличие взаимосвязи между эндотелиальной функцией, параметрами гемостаза и активацией воспаления у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+». Данная взаимосвязь сильнее выражена среди пациентов с кровотоком TIMI 0-1 в ИСА.

3.8 Сравнение пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19

В группу ОИМ COVID-19 «-» вошел 141 человек, а в группу контроль острый COVID-19 – 52 человека.

Клинико-anamnestические характеристики пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19 приведены в таблице 100.

Таблица 100 – Клинико-anamnestические характеристики пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19

Характеристика	ОИМ COVID-19 «-», n=141	Контроль острый COVID-19, n= 52	p
1	2	3	4
Мужской пол, n (%)	105 (74%)	23 (44%)	<0,01
Возраст, годы Med [Q1; Q3]	61.5 [54 ; 68.25]	54.5 [46 ; 65]	<0,01
Курение, n (%)	52 (37%)	3 (6%)	<0,01
Артериальная гипертензия, n (%)	126 (90%)	30 (58%)	<0,01
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	25 (18%)	10 (19%)	0,83
Дислипидемия, n (%)	38 (27%)	0	<0,01

Продолжение таблицы 100

1	2	3	4
Фибрилляция предсердий, n (%)	6 (4%)	1 (2%)	0,68
Значимые кровотечения, n (%)	1 (1%)	0	1
Хроническая болезнь почек, n (%)	6 (4%)	1 (2%)	0,62
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	3 (2%)	0	0,44

Принимаемая терапия у пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19 представлена в таблице 101.

Таблица 101 – Принимаемая терапия в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19

Принимаемая терапия	ОИМ COVID-19 «-», n=141	Контроль острый COVID-19, n= 52	Р
1	2	3	4
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	20 (14%)	3 (6%)	0,13
Клопидогрел, n (%)	3 (2%)	0	1
Тикагрелор, n (%)	3 (2%)	0	1
Прасугрел, n (%)	0	0	-
Бета-блокаторы, n (%)	28 (20%)	7 (13%)	0,4
Ингибиторы АПФ, n (%)	37 (26%)	2 (4%)	<0,01
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	13 (9%)	4 (8%)	1

Продолжение таблицы 101

1	2	3	4
Сартаны, n (%)	17 (12%)	9 (17%)	0,46
Статины, n (%)	17 (12%)	2 (4%)	0,11

Таким образом, пациенты в группе ОИМ COVID-19 «-» имели достоверное повышение всех факторов риска развития ИБС по сравнению с группой контроль острый COVID-19 (возраст, мужской пол, артериальная гипертензия, курение, дислипидемия). Пациенты в группе ОИМ COVID-19 «-» достоверно чаще принимали ингибиторы АПФ по сравнению с группой контроль острый COVID-19. Пациенты в группе ОИМ COVID-19 «-» были достоверно старше по сравнению с группой контроль острый COVID-19. Чтобы ввести поправку на возраст и тем самым нивелировать его влияние на исследуемые параметры, все сравнения с данной группой контроля проводились с использованием регрессии (см. раздел статистический анализ).

Результаты эхокардиографии у пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19 представлены в таблице 102.

Таблица 102 – Результаты эхокардиографии у пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19

Параметр, единица измерения	ОИМ COVID-19 «-», n=141 med [Q1; Q3]	Контроль острый COVID-19, n= 52 med [Q1; Q3]	p
Фракция выброса ЛЖ, %	53 [44 ; 60]	68.5 [60.5 ; 72]	<0,01
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	110 [92 ; 136.25]	114 [95 ; 128]	0,85

Таким образом, пациенты в группе ОИМ COVID-19 «-» имели достоверно более низкую ФВ ЛЖ по сравнению с группой контроль острый COVID-19.

Результаты лабораторных методов обследования у пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19 представлены в таблице 103.

Таблица 103 – Лабораторные методы обследования у пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19

Параметр, единицы измерения	ОИМ COVID-19 «-», n=141 med [Q1; Q3]	Контроль острый COVID-19, n= 52 med [Q1; Q3]	p
1	2	3	4
Гемоглобин, г/л	147 [137 ; 157]	140 [125.75 ; 151]	<0,01
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	233 [200 ; 287.75]	218 [162.75 ; 254.25]	0,02
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	9.61 [7.35 ; 11.7]	4.9 [4.175 ; 5.9]	<0,01
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	7.08 [5.35 ; 8.94]	3.4 [2.45 ; 4.55]	<0,01
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	1.8 [1.43 ; 2.4]	1.3 [0.9 ; 1.625]	<0,01
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам	3.8 [2.51 ; 5.51]	2.57 [1.73; 4.31]	<0,01
Креатинин, мкмоль/л	93 [82.5 ; 107]	94 [76.75 ; 113]	0,9
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	35.5 [26 ; 51.5]	53 [38.5 ; 83.5]	<0,01
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	27.5 [22 ; 39.5]	53 [34.75 ; 73.75]	<0,01
Глюкоза, ммоль/л	7.7 [6.3 ; 9.4]	6.15 [5.7 ; 7.4]	<0,01
Вч С-реактивный белок, мг/л	4.2 [2.18 ; 15.02]	37.7 [17.15 ; 76]	<0,01
Общий холестерин (ХС), ммоль/л	5.65 [4.72 ; 6.74]	3.78 [3.205 ; 4.35]	<0,01

Продолжение таблицы 103

1	2	3	4
ХС ЛПНП, ммоль/л	3.4 [2.6 ; 4.4]	2.25 [1.825 ; 2.85]	<0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1.18 [0.94 ; 1.44]	0.77 [0.63 ; 0.93]	<0,01
Триглицериды, ммоль/л	1.69 [1.12 ; 2.29]	1.19 [0.9 ; 1.61]	<0,01
АЧТВ, сек	25 [21.8 ; 27.95]	27.3 [24 ; 33.77]	<0,01
ПТВ, сек	11 [10.5 ; 11.58]	11.75 [10.8 ; 12.53]	<0,01
МНО	1.07 [1 ; 1.15]	1.035 [0.97 ; 1.07]	0,1
Д-димер, нг/мл	309 [181.75 ; 369]	352 [208 ; 745]	0,23

Таким образом, у пациентов в группе контроль острый COVID-19 отмечается снижение уровня лейкоцитов и тромбоцитов, а также повышение вч-СРБ, трансаминаз, АЧТВ и ПТВ по сравнению с пациентами в группе ОИМ COVID-19 «-». Интересно, что достоверных отличий по уровню Д-димера между группами нет.

Результаты импедансной агрегометрии в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19 представлены в таблице 104.

Таблица 104 – Импедансная агрегометрия в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19

Параметр, единицы измерения	ОИМ COVID-19 «-», n=141 med [Q1; Q3]	Контроль острый COVID-19, n= 52 med [Q1; Q3]	p
AUC ASA, AU*мин	21 [14 ; 41]	36 [23 ; 56]	<0,01
AUC ADP, AU*мин	44 [31 ; 59]	43 [33 ; 50]	0,28
AUC TRAP-6, AU*мин	78.5 [58.75 ; 101.5]	57 [41 ; 70]	<0,01

Таким образом, отмечается разнонаправленные результаты по импедансной агрегометрии между группами: агрегация, индуцированная тромбином больше в группе ОИМ COVID-19 «-», в то время как агрегация, индуцированная арахидоновой кислотой, напротив, выше в группе контроль острый COVID-19. Принимаемая на амбулаторном этапе дезагрегантная терапия, как было показано в таблице 101, достоверно между группами не различалась. Однако, по СМП большинство пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» получило ацетилсалициловую кислоту, что вероятнее всего и объясняет полученные различия по агрегации, индуцированной арахидоновой кислотой. Агрегация же тромбоцитов, индуцированная тромбином ниже у пациентов с острой коронавирусной инфекцией, что согласуется с представленными выше данными об исходной тромбоцитопении и сниженной агрегации тромбоцитов у данной группы пациентов.

Результаты исследования ротационной тромбоэластометрии в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19 представлены в таблице 105.

Таблица 105 – Ротационная тромбоэластометрия в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19

Параметр, единицы измерения	ОИМ COVID-19 «-», n=141 med [Q1; Q3]	Контроль острый COVID-19, n= 52 med [Q1; Q3]	p
1	2	3	4
Время начала свертывания (СТ), с	694 [549.25 ; 793.75]	606 [482 ; 814]	0,49
Время образования тромба (CFT), с	248 [190.75 ; 329]	196 [140 ; 271]	0,03
α – угол, °	49 [42 ; 57]	55 [47.5 ; 66.5]	<0,01
Максимальная плотность сгустка (MCF), мм	56.5 [52 ; 61.75]	57 [53 ; 64]	0,66

Продолжение таблицы 104

1	2	3	4
Размер тромба через 10 мин (A10), мин	41 [34.25 ; 48]	45 [39 ; 54]	<0,01
Размер тромба через 15 мин (A15), мин	49 [45 ; 54]	53 [46 ; 61]	0,01
Размер тромба через 20 мин (A20), мин	53 [48 ; 58.75]	57 [50 ; 63.5]	0,01
Размер тромба через 25 мин (A25), мин	55 [50.25 ; 59.5]	57 [52.5 ; 64]	0,02
Размер тромба через 30 мин (A30), мин	58 [54.25 ; 62.75]	59 [53 ; 64]	0,66
Максимальный лизис (ML), %	22 [18 ; 26]	8 [4 ; 12]	<0,01
Индекс лизиса через 60 минут после начала (Li60), %	95 [93 ; 97]	92 [89 ; 92]	0,11

Таким образом, у пациентов в группе контроль острый COVID-19 отмечаются признаки повышенного тромбообразования и сниженного эндогенного фибринолиза по сравнению с группой ОИМ COVID-19 «-».

Результаты тромбодинамики (в режиме тромбообразования и в режиме фибринолиза) в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19 представлены в таблице 106.

Таблица 106 – Тромбодинамика в режиме тромбообразования и фибринолиза в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19

Параметр, единицы измерения	ОИМ COVID-19 «-», n=141 med [Q1; Q3]	Контроль острый COVID-19, n= 52 med [Q1; Q3]	p
Скорость роста сгустка (V), мкм/мин	34.9 [29.9 ; 41.8]	32.8 [29.3 ; 37.4]	0,6
Начальная скорость роста сгустка (Vi), мкм/мин	61.1 [56.25 ; 65.95]	61.2 [56.85 ; 63.95]	0,78
Стационарная скорость роста сгустка (Vst), мкм/мин	33.45 [29.3 ; 39.425]	32.1 [28.9 ; 35]	0,19
Задержка роста сгустка, (Tlag), мин	1 [0.8 ; 1.2]	1.2 [1.1 ; 1.4]	<0,01
Время появления спонтанных сгустков (Tsp), мин	35.8 [24.2 ; 59.8]	29.7 [19.025 ; 54.225]	0,5
Плотность сгустка (D), усл ед.	27990.5 [24949.75 ; 31590]	29537 [26224 ; 31610]	0,04
Размер сгустка (CS), мкм	1295 [1194 ; 1420.5]	1279 [1198.75 ; 1357.25]	0,14
Время начала лизиса сгустка (LOT), мин	37.85 [29.15 ; 54.3]	30.5 [27.3 ; 39.05]	0,02
Ожидаемое время лизиса сгустка (LTE), мин	33.5 [24.1 ; 49.1]	23.8 [17.5 ; 38.15]	0,05
Скорость лизиса (LP), %/мин	3.3 [2.075 ; 4.775]	5 [3.1 ; 7.8]	0,04
Время лизиса сгустка (CLT), мин	30 [21.95 ; 40.125]	24.8 [18.9 ; 34.5]	0,02

Таким образом, у пациентов в группе контроль острый COVID-19 отмечаются признаки как повышенного образования сгустка, так и его лизиса по сравнению с пациентами в группе ОИМ COVID-19 «-».

Результаты измерения цитокинов крови в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19 представлены в таблице 107.

Таблица 107 – Цитокины в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19

Название цитокина, пг/мл	ОИМ COVID-19 «-», n=141 med [Q1; Q3]	Контроль острый COVID-19, n= 52 med [Q1; Q3]	p
1	2	3	4
EGF	57.26 [29.7 ; 104.26]	53.79 [42.17 ; 86.59]	0,32
Эотаксин	118.33 [78.38 ; 159.67]	113.28 [82.33 ; 164.52]	0,66
GRO-a	1583.96 [1192.81 ; 2545.77]	1864.47 [1306.57 ; 2409.29]	0,78
IL-10	6.43 [2.72 ; 13.42]	18.31 [9.39 ; 40.01]	0,74
IL-8	10.33 [6.07 ; 14.99]	22.48 [15.09 ; 35.77]	<0,01
IP-10	130.65 [97.83 ; 155.02]	2598.34 [1411.49 ; 5231.83]	<0,01
MCP-1	598.66 [434.84 ; 886.95]	786.56 [546.97 ; 1164.85]	0,02
MDC	780.68 [620.86 ; 1011.33]	482.35 [314.50 ; 705.19]	<0,01
MIP-1b	31.39 [24.43 ; 41.86]	30.94 [24.23 ; 40.02]	0,28
PDGF-AA	2457 [1806.32 ; 3095.49]	2360.93 [1852.67 ; 3252.99]	0,4
PDGF-AB/BB	12446.49 [8817.38 ; 14166]	10153.51 [7397.66 ; 15683.68]	0,3

Продолжение таблицы 107

1	2	3	4
sCD40L	1599.67 [577.705 ; 3664.56]	2007.58 [1391.23 ; 3120.61]	0,2
TGF-a	2.45 [1.27; 5.61]	5.9 [2.93 ; 9.46]	<0,01
TNF-a	6.51 [2.9 ; 11.44]	28.83 [21.84 ; 36.4]	<0,01

Таким образом, у пациентов в группе контроль острый COVID-19 отмечается достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов по сравнению с группой ОИМ COVID-19 «-». Обращает на себя внимание более низкие значения уровня MDC у пациентов в группе контроль острый COVID-19 по сравнению с группой ОИМ COVID-19 «-». Как было описано выше, MDC является хемокином, вырабатываемым дендритными клетками и макрофагами, и участвующим в созревании и миграции Т-клеток. Было показано, что его уровень снижается при острой коронавирусной инфекции, что отражает тяжесть заболевания [191, 215].

Результаты маркеров эндотелиальной дисфункции в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19 приведены в таблице 108.

Таблица 108 – Маркеры эндотелиальной дисфункции в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19

Название маркера эндотелиальной дисфункции	ОИМ COVID-19 «-», n=141 med [Q1; Q3]	Контроль острый COVID-19, n= 52 med [Q1; Q3]	p
Тест ЭЗВД, %	5.26 [2.92 ; 7.71]	5.32 [2.01 ; 8.13]	0,29
Антиген фактора фон Виллебранда, %	164.4 [118.3 ; 196]	228 [208 ; 300]	<0,01

Таким образом, у пациентов в группе контроль острый COVID-19 имеется повышение уровня антигена ффВ по сравнению с группой ОИМ COVID-19 «-», что является маркером повреждения эндотелия.

Заключение: таким образом, у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» отмечается повышенная агрегация тромбоцитов по сравнению с пациентами в группе контроль острый COVID-19. Напротив, плазменный гемостаз, фибринолиз, маркеры эндотелиальной дисфункции и воспаления в значительно больше активированы у пациентов в группе контроль острый COVID-19 по сравнению с группой ОИМ COVID-19 «-».

3.9 Сравнение пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» с пациентами в группе контроль COVID-19 «+»

В группу ОИМ COVID-19 «+» вошел 56 человек, а в группу контроль COVID-19 «+» 32 человека.

Клинико-anamnestические характеристики пациентов в группах ОИМ COVID-19 «+» и контроль COVID-19 «+» приведены в таблице 109.

Таблица 109 – Клинико-anamnestические характеристики пациентов в группах в группах ОИМ COVID-19 «+» и контроль COVID-19 «+»

Характеристика	ОИМ COVID-19 «+», n=56	Контроль COVID-19 «+», n= 32	p
1	2	3	4
Мужской пол, n (%)	47 (84%)	8 (25%)	<0,01
Возраст, годы Med [Q1; Q3]	59 [50.75 ; 69]	49.5 [47 ; 56.25]	<0,01
Курение, n (%)	27 (48%)	6 (19%)	0,01
Артериальная гипертензия, n (%)	48 (86%)	11 (34%)	<0,01

Продолжение таблицы 109

1	2	3	4
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	9 (16%)	0	0,02
Дислипидемия, n (%)	42 (76%)	14 (44%)	<0,01
Фибрилляция предсердий, n (%)	1 (2%)	0	1
Значимые кровотечения, n (%)	4 (7%)	0	0,29
Хроническая болезнь почек, n (%)	3 (7%)	1 (3%)	0,62
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	1 (2%)	0	1

Принимаемая терапия у пациентов в группах ОИМ COVID-19 «+» и контроль COVID-19 «+» представлена в таблице 110.

Таблица 110 – Принимаемая терапия в группах ОИМ COVID-19 «+» и контроль COVID-19 «+»

Принимаемая терапия	ОИМ COVID-19 «+», n=56	Контроль COVID-19 «+», n= 32	p
	1	2	
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	10 (19%)	2 (6%)	0,2
Клопидогрел, n (%)	0	0	-
Тикагрелор, n (%)	4 (7%)	0	1
Прасугрел, n (%)	0	0	-
Бета-блокаторы, n (%)	8 (15%)	2 (6%)	0,3

Продолжение таблицы 110

1	2	3	4
Ингибиторы АПФ, n (%)	10 (17,8%)	4 (12%)	0,76
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	13 (23%)	0	0,02
Сартаны, n (%)	22 (40%)	3 (9%)	0,01
Статины, n (%)	4 (7%)	2 (6%)	1

Таким образом, пациенты в группе ОИМ COVID-19 «+» имели достоверное повышение всех факторов риска развития ИБС по сравнению с группой контроль COVID-19 «+» (возраст, мужской пол, артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, дислипидемия). Пациенты в группе ОИМ COVID-19 «+» достоверно чаще принимали блокаторы кальциевых каналов и сартаны по сравнению с группой контроль COVID-19 «+».

Пациенты в группе ОИМ COVID-19 «+» были достоверно старше по сравнению с группой контроль COVID-19 «+». Чтобы ввести поправку на возраст и тем самым нивелировать его влияние на исследуемые параметры, все сравнения с данной группой контроля проводились с использованием регрессии (см. раздел статистический анализ).

Результаты эхокардиографии у пациентов в группах ОИМ COVID-19 «+» и контроль COVID-19 «+» представлены в таблице 111.

Таблица 111 – Результаты эхокардиографии у пациентов в группах ОИМ COVID-19 «+» и контроль COVID-19 «+»

Параметр, единица измерения	ОИМ COVID-19 «+», n=56 med [Q1; Q3]	Контроль COVID-19 «+», n= 32 med [Q1; Q3]	p
1	2	3	4
Фракция выброса ЛЖ, %	54 [48 ; 57]	60.5 [58 ; 66]	<0,01

Продолжение таблицы 111

1	2	3	4
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	120 [104 ; 145.5]	107 [99 ; 126.75]	0,19

Таким образом, пациенты в группе ОИМ COVID-19 «+» имели достоверно более низкую ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами в группе контроль COVID-19 «+».

Результаты лабораторных методов обследования у пациентов в группах ОИМ COVID-19 «+» и контроль COVID-19 «+» представлены в таблице 112.

Таблица 112 – Лабораторные методы обследования у пациентов в группах ОИМ COVID-19 «+» и контроль COVID-19 «+»

Параметр, единицы измерения	ОИМ COVID-19 «+», n=56 med [Q1; Q3]	Контроль COVID- 19 «+», n= 32 med [Q1; Q3]	p
1	2	3	4
Гемоглобин, г/л	150.5 [134 ; 159]	137 [132.75 ; 140.25]	<0,01
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	241 [205.25 ; 299.25]	240.5 [204 ; 273]	0,66
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	10.145 [8.675 ; 12.0975]	5.205 [4.8625 ; 6.3]	<0,01
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	7.05 [5.6125 ; 9.13]	2.935 [2.4525 ; 3.35]	<0,01
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	1.925 [1.3875 ; 2.5]	1.7 [1.39 ; 2.22]	0,07
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам	3.88 [2.47 ; 5.74]	1.51 [1.31 ; 2.09]	<0,01
Креатинин, мкмоль/л	90.5 [79.75 ; 108.75]	73.5 [66.5 ; 85.25]	<0,01

Продолжение таблицы 112

1	2	3	4
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	31 [22 ; 52.25]	18.5 [16.75 ; 23.25]	<0,01
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	30 [22 ; 36]	17 [12 ; 24]	<0,01
Глюкоза, ммоль/л	7.2 [6.315 ; 8.825]	5.25 [4.835 ; 5.3725]	<0,01
Вч С-реактивный белок, мг/л	4.5 [1.3 ; 8.4]	0.9 [0.25 ; 2.85]	0,08
Общий холестерин (ХС), ммоль/л	5.67 [4.892; 6.45]	5.73 [4.92 ; 6.02]	0,11
ХС ЛПНП, ммоль/л	3.43 [3.01 ; 4.1]	3.13 [2.67 ; 3.44]	0,03
ХС ЛПВП, ммоль/л	1.09 [0.92 ; 1.29]	1.79 [1.59 ; 2.34]	<0,01
Триглицериды, ммоль/л	1.78 [1.33 ; 2.78]	1.07 [0.84 ; 1.21]	<0,01
АЧТВ, сек	27 [22.15 ; 30.55]	32.9 [31 ; 34.6]	<0,01
ПТВ, сек	11.05 [10.58 ; 11.7]	11.35 [10.7 ; 11.9]	0,47
МНО	1.06 [1.01 ; 1.12]	0.96 [0.9 ; 1]	<0,01
Д-димер, нг/мл	269 [184.5 ; 418]	289 [202 ; 455.5]	0,5

Таким образом, у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» отмечается повышение маркеров воспаления, трансаминаз, креатинина, глюкозы, ХС ЛПНП, МНО, а также снижение АЧТВ, ХС ЛПВП по сравнению с пациентами в группе контроль COVID-19 «+».

Так как пациенты в группе ОИМ COVID-19 «+» в большом проценте случаев получили нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты на этапе СМП, импедансная агрегация тромбоцитов между группами не сравнивалась.

Результаты исследования ротационной тромбоэластометрии в группах ОИМ COVID-19 «+» и контроль COVID-19 «+» представлены в таблице 113.

Таблица 113 – Ротационная тромбоэластометрия в группах ОИМ COVID-19 «+» и контроль COVID-19 «+»

Параметр, единицы измерения	ОИМ COVID-19 «+», n=56 med [Q1; Q3]	Контроль COVID-19 «+», n= 32 med [Q1; Q3]	p
Время начала свертывания (СТ), с	711 [566 ; 842]	708 [624.25 ; 833]	0,7
Время образования тромба (CFT), с	245 [152.5 ; 291.5]	221 [170.75 ; 274]	0,16
α – угол, °	53 [45 ; 62.25]	52.5 [46 ; 58.25]	0,28
Максимальная плотность сгустка (МСФ), мм	56 [51 ; 61]	56 [52.5 ; 59]	0,38
Размер тромба через 10 мин (A10), мин	42 [36 ; 48]	42 [37 ; 48.25]	0,1
Размер тромба через 15 мин (A15), мин	50 [44 ; 55]	49 [45 ; 55]	0,2
Размер тромба через 20 мин (A20), мин	53 [49 ; 57.25]	53 [48 ; 58]	0,2
Размер тромба через 30 мин (A30), мин	55.5 [51.5 ; 59]	55 [49 ; 60]	0,1
Максимальный лизис (ML), %	23 [21 ; 28]	24 [19 ; 26]	0,3
Индекс лизиса через 60 минут после начала (Li60), %	95 [93 ; 96]	96 [93.75 ; 97]	0,3

Таким образом, у пациентов в группах ОИМ COVID-19 «+» и контроль COVID-19 «+» достоверных различий по результатам ротационной тромбоэластометрии получено не было. Отдельно стоит отметить, что при сравнении пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль COVID-19 «-»

отмечались достоверные отличия в результатах данного метода (в группе ОИМ COVID-19 «-») отмечалось ускоренное тромбообразование и сниженный лизис по сравнению с группой контроль COVID-19 «-»).

Результаты тромбодинамики (в режиме тромбообразования и в режиме фибринолиза) в группах ОИМ COVID-19 «+» и контроль COVID-19 «+» представлены в таблице 114.

Таблица 114 – Тромбодинамика в режиме тромбообразования и фибринолиза в группах ОИМ COVID-19 «+» и контроль COVID-19 «+»

Параметр, единицы измерения	ОИМ COVID-19 «+», n=56 med [Q1; Q3]	Контроль COVID-19 «+», n= 32 med [Q1; Q3]	p
1	2	3	4
Скорость роста сгустка (V), мкм/мин	35.7 [31.275 ; 38.85]	29.8 [26 ; 33.225]	0,02
Начальная скорость роста сгустка (Vi), мкм/мин	63.4 [58.5 ; 66.2]	52.65 [49.075 ; 55.725]	<0,01
Стационарная скорость роста сгустка (Vst), мкм/мин	35.4 [30.65 ; 38.7]	29.2 [26 ; 32.9]	0,045
Задержка роста сгустка, (Tlag), мин	1 [0.9 ; 1.2]	1 [0.8 ; 1]	0,06
Время появления спонтанных сгустков (Tsp), мин	37.1 [26.475 ; 53.85]	44.35 [29.3 ; 64.1]	0,36
Плотность сгустка (D), усл ед.	25699.5 [23704.625 ; 28760]	23602.25 [22234.5 ; 26998.5]	0,4
Размер сгустка (CS), мкм	1387 [1245.125 ; 1455.25]	1173 [1048.5 ; 1257]	0,03

Продолжение таблицы 114

1	2	3	4
Время начала лизиса сгустка (LOT), мин	24.7 [19.6 ; 34.3]	23.85 [20.675 ; 28.475]	0,8
Ожидаемое время лизиса сгустка (LTE), мин	24.7 [17.2 ; 33]	28.25 [24.7 ; 36.95]	0,19
Скорость лизиса (LP), %/мин	4.8 [3.2 ; 7.7]	3.8 [3.025 ; 4.5]	0,02
Время лизиса сгустка (CLT), мин	21.7 [16 ; 31.4]	23.35 [20.375 ; 31.225]	0,3

Таким образом, у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» отмечается ускоренное образование сгустка и его лизис по сравнению группой контроль COVID-19 «+». Тромбодинамика – метод, который оценивает образование тромба в плазме крови, свободной от тромбоцитов в отличие от ротационной тромбоэластометрии, которая оценивает образование тромба в цельной крови, т.е. с участием и тромбоцитарного звена. Данный результат подтверждает описанную выше особенность пациентов после коронавирусной инфекции длительное время сохранять повышенную агрегацию тромбоцитов, в отличие от плазменного гемостаза, показатели которого с течением времени снижаются.

Результаты протеомного анализа плазмы крови в группах ОИМ COVID-19 «+» и контроль COVID-19 «+» представлены в таблице 115. Был измерен 81 белок, в таблице представлены только достоверно различающиеся белки.

Таблица 115 – Результаты протеомного анализа плазмы крови в группах ОИМ COVID-19 «+» и контроль COVID-19 «+»

Название белка	ОИМ COVID-19 «+», n=56 med [Q1; Q3]	Контроль COVID-19 «+», n= 32 med [Q1; Q3]	p
1	2	3	4
Coagulation factor IX	11.905 [10.205 ; 13.402]	10.235 [9.0064 ; 12.012]	<0,01
Coagulation factor XII	15.622 [13.864 ; 20.652]	19.116 [17.251 ; 24.675]	0,02
Coagulation factor XIII A chain	6.1978 [5.1769 ; 7.4065]	6.0118 [5.3069 ; 6.9556]	0,04
Fibrinogen gamma chain	2116.6 [1826.7 ; 2364.7]	1823.5 [1682.5 ; 1984.4]	0,01
Vitamin K dependent protein S	32.155 [29.143 ; 34.806]	30.823 [26.793 ; 32.823]	0,01
Vitronectin	570.47 [482.63 ; 617.39]	455.68 [430.69 ; 551.41]	<0,01
Tenascin X	31.615 [26.037 ; 38.972]	26.958 [21.713 ; 32.242]	<0,01
Fibulin 1	17.499 [14.684 ; 20.742]	18.596 [17.215 ; 21.775]	0,01
Angiogenin	10.273 [6.5535 ; 14.099]	4.366 [3.4553 ; 7.4682]	<0,01
Phosphatidylinositol glycan specific phospholipase D	29.919 [26.025 ; 33.929]	25.214 [20.424 ; 29.395]	<0,01
Attractin	36.528 [32.052 ; 40.001]	33.938 [28.166 ; 39.35]	0,01

Продолжение таблицы 115

1	2	3	4
Ficolin 2	3.6511 [2.3374 ; 5.881125]	2.65275 [2.138225 ; 3.3551]	0,02
Haptoglobin	3556.2 [2550.4 ; 4576.1]	2925.2 [2189.5 ; 3497.1]	0,03
Complement subcomponent C1q subunit A	23.046 [17.724 ; 25.004]	18.122 [16.563 ; 21.205]	<0,01
Complement C5	51.369 [48.847 ; 59.122]	42.036 [38.973 ; 44.554]	<0,01
Complement factor B	98.918 [87.722 ; 110.93]	93.926 [79.025 ; 101.22]	0,03
Complement factor I	34.601 [32.02 ; 38.108]	31.379 [28.686 ; 35.205]	0,046
Mannan binding lectin serine protease 2A	72.631 [54.427 ; 89.863]	45.866 [34.952 ; 74.354]	0,016
Apolipoprotein A I	15954 [8227.3 ; 18784.5]	21658 [18760 ; 23922]	0,01
Apolipoprotein C II	75.817 [53.243 ; 105.85]	57.511 [48.335 ; 74.667]	0,01
Apolipoprotein C III	345.53 [267.73 ; 458.6]	275.88 [216.88 ; 306.12]	0,01
Corticosteroid binding globulin	523.3 [489.92 ; 616.88]	600.08 [550.39 ; 683.5]	0,01
Sex hormone binding globulin	16.887 [12.896 ; 20.683]	25.453 [18.222 ; 33.383]	0,01

Таким образом, у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» отмечается повышенный уровень белков гемостаза (coagulation factor IX, coagulation factor XII,

coagulation factor XIII A chain, vitamin K dependent protein S), провоспалительных белков (fibrinogen gamma chain, complement C1q subcomponent Subunit A, complement C5, haptoglobin и др.), а также белков липидного обмена (apolipoprotein A I, apolipoprotein C II и др) по сравнению с группой контроль COVID-19 «+». В то же время уровень corticosteroid binding globulin, sex hormone binding globulin, которые препятствуют развитию атеросклероза выше у пациентов в группе контроль COVID-19 «+».

Заключение: таким образом, пациенты в группе ОИМ COVID-19 «+» были достоверно старше, и имели все факторы риска развития ИБС по сравнению с группой контроль COVID-19 «+». Обращает на себя внимание тот факт, что в отличие от пациентов без перенесенной коронавирусной инфекции (сравнение групп ОИМ COVID-19 «-» и контроль COVID-19 «-») параметры тромбообразования по данным ротационной тромбоэластометрии между группами ОИМ COVID-19 «+» и контроль COVID-19 «+» достоверно не отличались. При исключении же тромбоцитарного звена из анализа (метод тромбодинамики) сгусток в плазме крови активнее образовывался среди пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» по сравнению с группой контроль COVID-19 «+», что подтверждает длинный «хвост» активированной агрегации тромбоцитов у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции.

Пациенты в группе ОИМ COVID-19 «+» имели повышенный уровень прокоагулянтных и воспалительных белков по сравнению с группой контроль COVID-19 «+».

3.10 Корреляционный и кластерный анализы групп ОИМ COVID-19 «-», ПИКС и контроль острый COVID-19

Проведен анализ эндотелиальной функции, параметров гемостаза и маркеров воспаления (цитокины, вч-СРБ, лейкоциты, отношение нейтрофилов к лимфоцитам) в каждой из этих групп. Всего для анализа был доступен 141 человек,

из них в группе ОИМ COVID-19 «-» 47 человек, в группе ПИКС 43 человека, а в группе контроль острый COVID-19 – 51 человек.

Результаты корреляционного анализа для каждой группы представлены на рисунках 44, 45, 46.

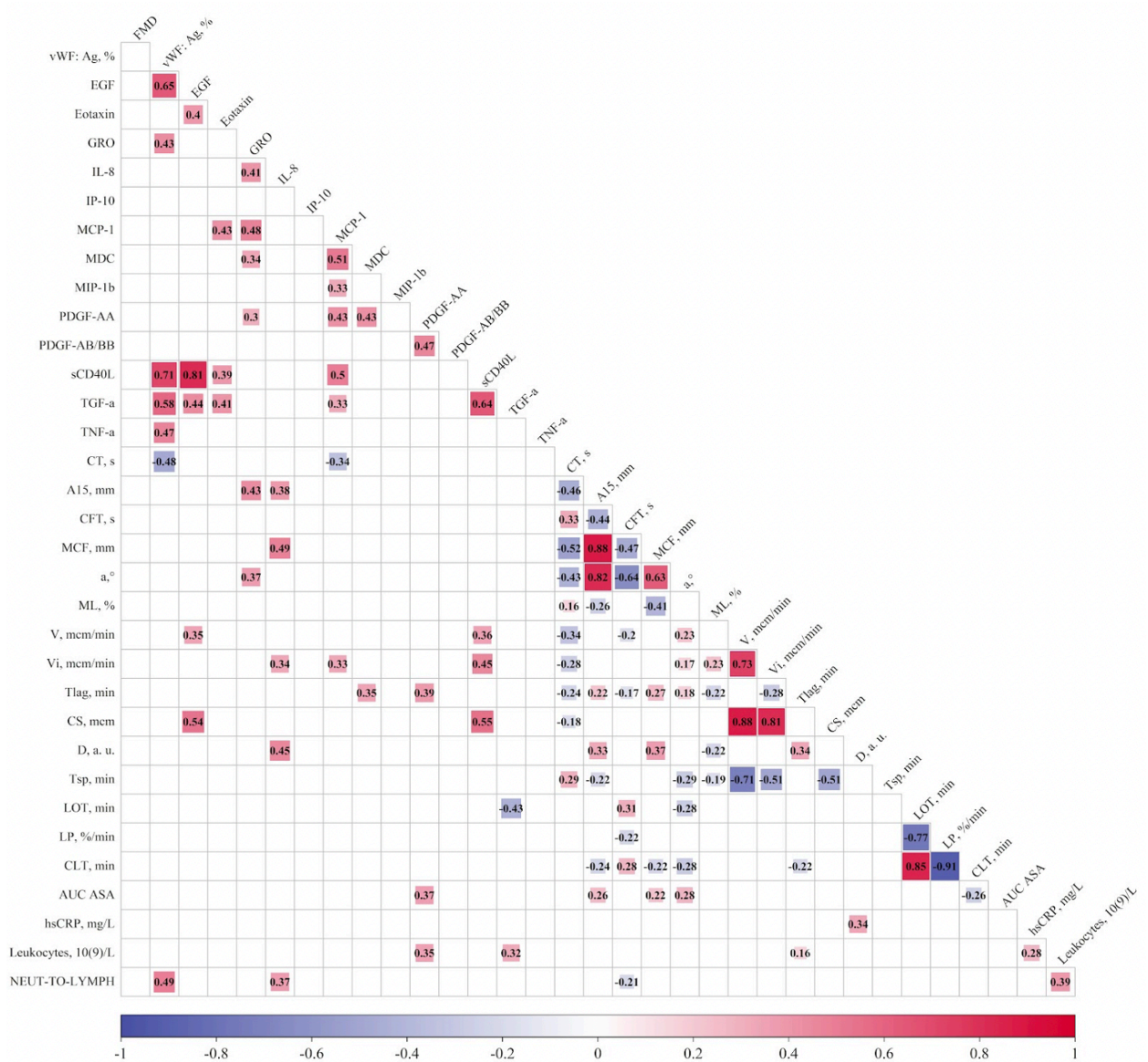


Рисунок 44 – Корреляционный анализ эндотелиальной функции, параметров гемостаза и маркеров воспаления у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-»

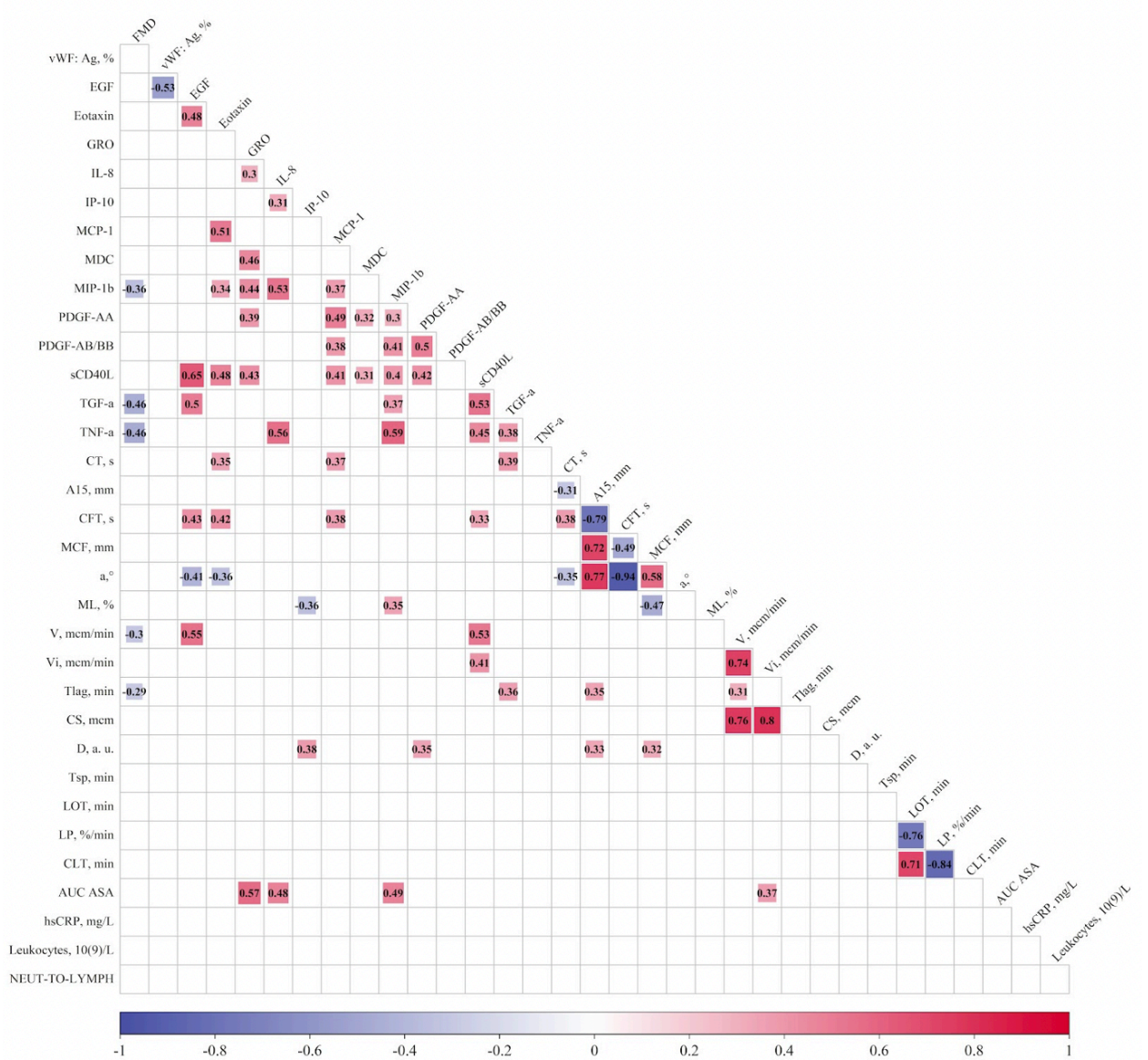


Рисунок 45 – Корреляционный анализ эндотелиальной функции, параметров гемостаза и маркеров воспаления у пациентов в группе ПИКС

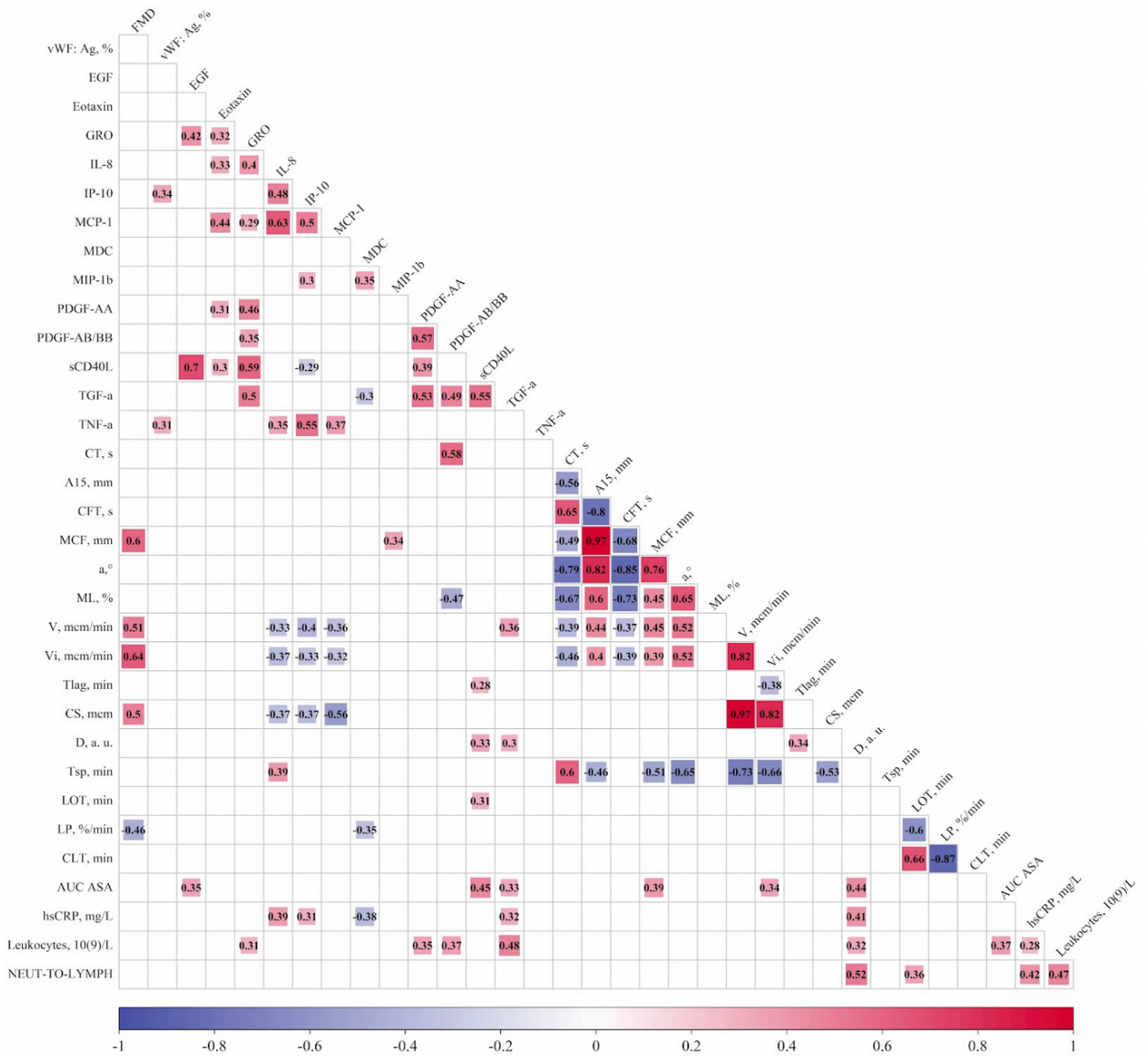


Рисунок 46 – Корреляционный анализ эндотелиальной функции, параметров гемостаза и маркеров воспаления у пациентов в группе контроль острый COVID-19

Результаты кластерного анализа для каждой группы представлены на рисунках 47, 48, 49.

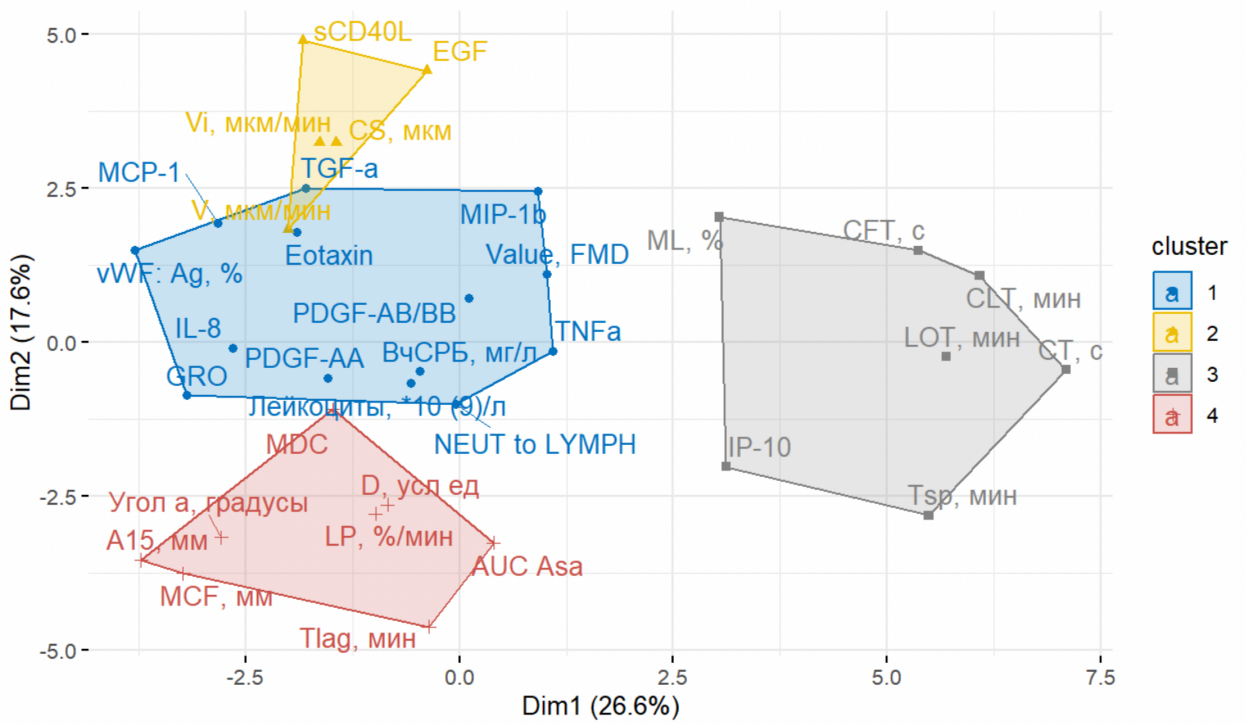


Рисунок 47 – Кластерный анализ эндотелиальной функции, параметров гемостаза и маркеров воспаления у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «->»

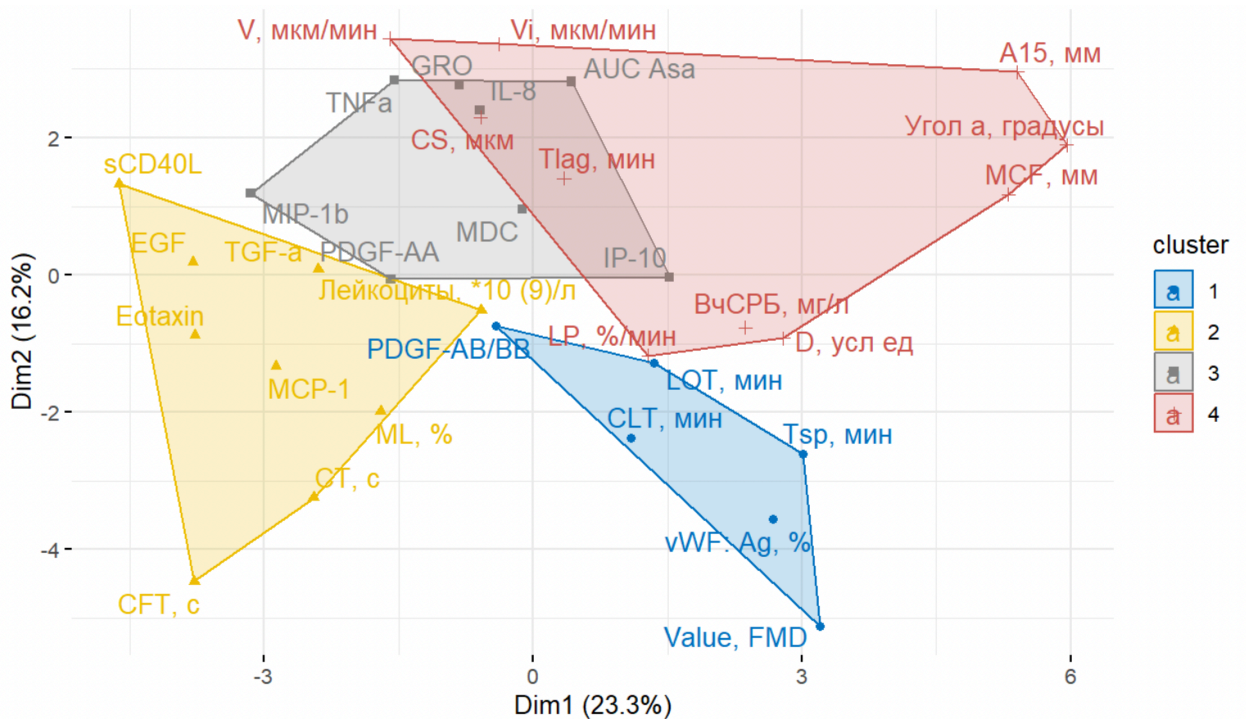


Рисунок 48 – Кластерный анализ эндотелиальной функции, параметров гемостаза и маркеров воспаления у пациентов в группе ПИКС

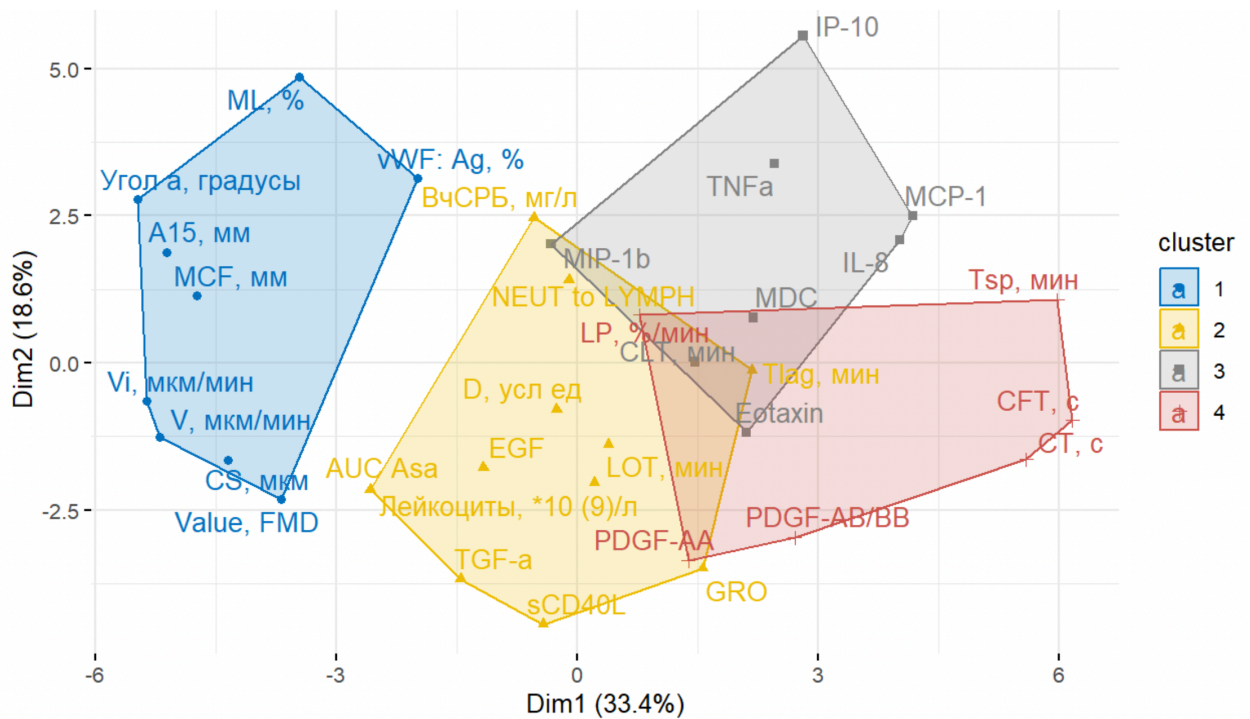


Рисунок 49 – Кластерный анализ эндотелиальной функции, параметров гемостаза и маркеров воспаления у пациентов в группе контроль острый COVID-19

Заключение: таким образом, у пациентов с острой коронавирусной инфекцией (группа контроль острый COVID-19) имеются сильные корреляции между гемостазом и эндотелиальной функцией, маркеры же воспаления располагаются отдельным кластером. Вероятнее всего коронавирусная инфекция запускает активный воспалительный процесс, который повреждает эндотелий и запускает активацию гемостаза. У пациентов с острым инфарктом миокарда (группа ОИМ COVID-19 «-») картина иная. Пусковым механизмом является активация эндотелия, которая запускает процесс воспаления (маркеры эндотелиальной функции и воспаления находятся в одном кластере), гемостаз же активируется после этого, образуя отдельный кластер. В случае же со стабильной ИБС имеются корреляции между воспалением и гемостазом, а также между эндотелиальной функцией и гемостазом, однако активного взаимодействия между тремя составляющими (эндотелий, гемостаз, воспаление) нет.

Схематично разницу между неинфекционным (ОИМ) и вирусным (COVID-19) воспалениями можно представить следующим образом (рисунок 50).

Острый COVID-19, ПЦР+ Острый инфаркт миокарда

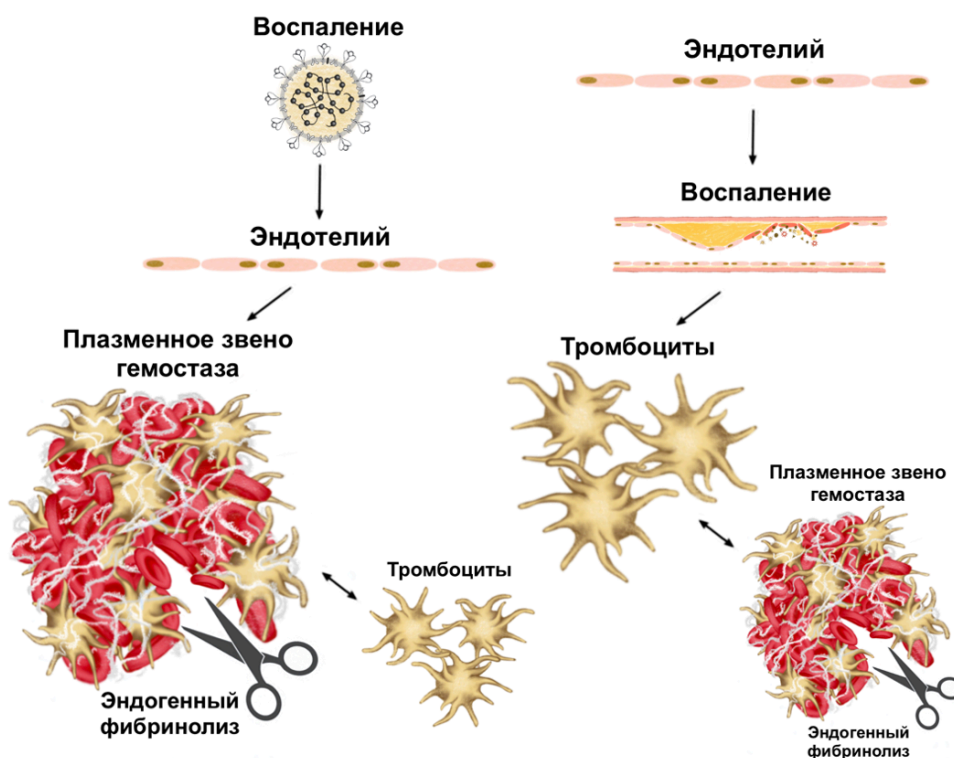


Рисунок 50 – Схема взаимодействия между воспалением, гемостазом и эндотелиальной функцией в группах ОИМ COVID-19 «<->» и контроль острый COVID-19

3.11 Предикторы кровотока в ИСА при ОИМ

В большинстве случаев состояние кровотока в ИСА можно предсказать по наличию или отсутствию элевации сегмента ST на ЭКГ. Однако, как было описано ранее в $\approx 20-25\%$ случаев ОИМбпST коронарная артерия остается закрытой, а в $\approx 30\%$ случаев ОИМпST коронарная артерия протекает. Для получения дополнительной информации о состоянии кровотока в ИСА был проведен поиск возможных предикторов состояния кровотока в ИСА (таблица 115).

Таблица 115 – Предикторы состояния кровотока в ИСА у пациентов с ОИМ

Предиктор	p	Интерпретация
Форма ОИМ (ОИМпСТ)	<0,01	ОИМпСТ снижает вероятность сохранного кровотока в ИСА на 323%
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	0,03	Увеличение на 1 единицу снижает вероятность сохранного кровотока в ИСА на 13,8%
D, усл. ед.	0,047	Увеличение на 1 единицу снижает вероятность сохранного кровотока в ИСА на 0,3%
СТ, сек	<0,01	Увеличение на 1 единицу увеличивает вероятность сохранного кровотока в ИСА на 0,3%
A 15, мм	0,03	Увеличение на 1 единицу снижает вероятность сохранного кровотока в ИСА на 5%
A 20, мм	0,02	Увеличение на 1 единицу снижает вероятность сохранного кровотока в ИСА на 5,6%
A 25, мм	0,01	Увеличение на 1 единицу снижает вероятность сохранного кровотока в ИСА на 11,1%
AUC ASA	<0,01	Увеличение на 1 единицу снижает вероятность сохранного кровотока в ИСА на 4,7%
AUC ADP	<0,01	Увеличение на 1 единицу снижает вероятность сохранного кровотока в ИСА на 2,9%
AUC TRAP	0,01	Увеличение на 1 единицу снижает вероятность сохранного кровотока в ИСА на 1,7%
Тест ЭЗВД, %	0,026	Увеличение на 1 единицу увеличивает вероятность сохранного кровотока в ИСА на 11,1%
MCP-1, пг/мл	0,03	Увеличение на 1 единицу снижает вероятность сохранного кровотока в ИСА на 0,3%
IL-10, пг/мл	0,045	Увеличение на 1 единицу снижает вероятность сохранного кровотока в ИСА на 61,5%

Для выбора модели, позволяющей наилучшим образом прогнозировать кровотоки в ИСА были проверены комбинации различных предикторов. Две модели оказались наиболее подходящими: СТ+AUC ASA и СТ+ тест ЭЗВД. При сравнении двух указанных моделей точность, чувствительность и специфичность оказались выше у модели СТ+AUC ASA (рисунок 51). Для модели СТ+ тест ЭЗВД чувствительность составила 0,57, специфичность – 0,33, точность – 0,50.

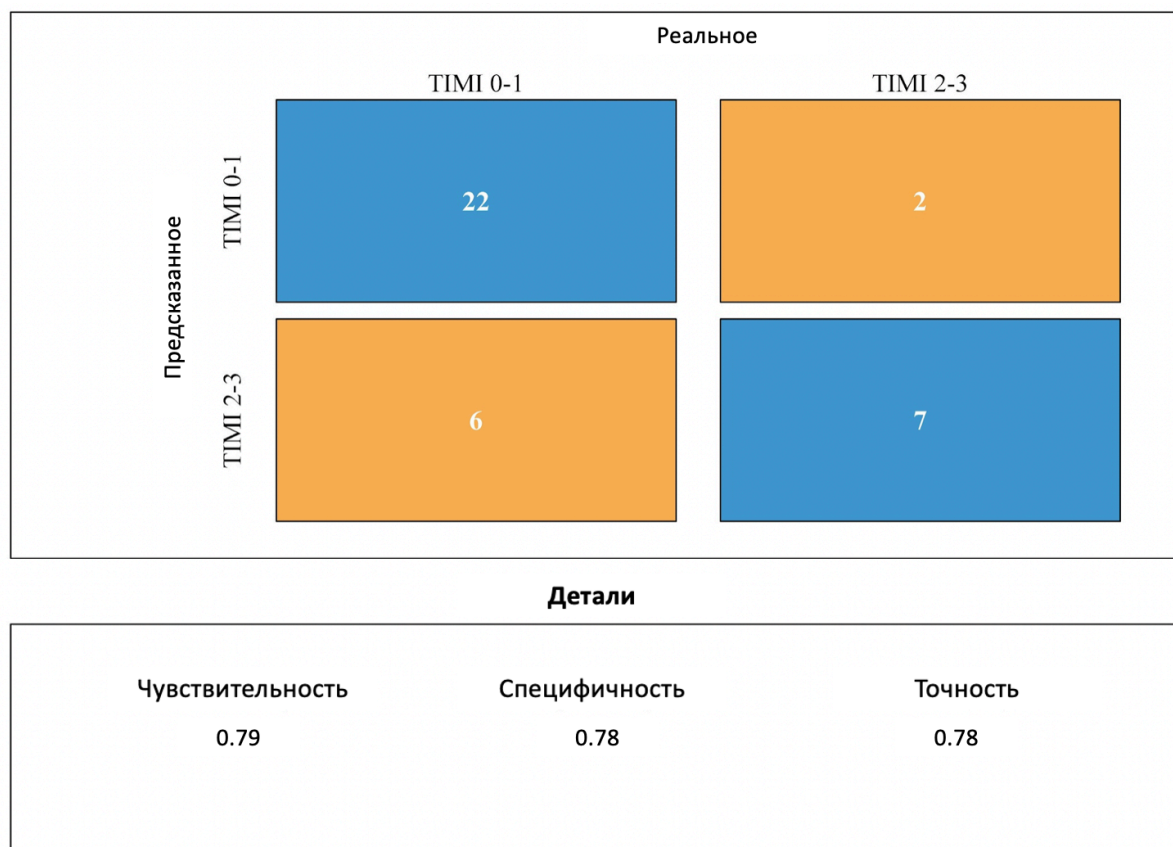


Рисунок 51 – Модель СТ+AUC ASA для предсказания кровотока в ИСА. Матрица ошибок. В регрессионном анализе при моделировании использовалось 126 человек. 89 человек из них использовалось для обучения и валидации модели. На 37 – оценивалась производительность модели. Представлены результаты производительности модели

Было проведено сравнение данной модели с общепринятым критерием определения кровотока в ИСА: деление на ОИМпСТ и ОИМбпСТ (рисунки 52, 53).

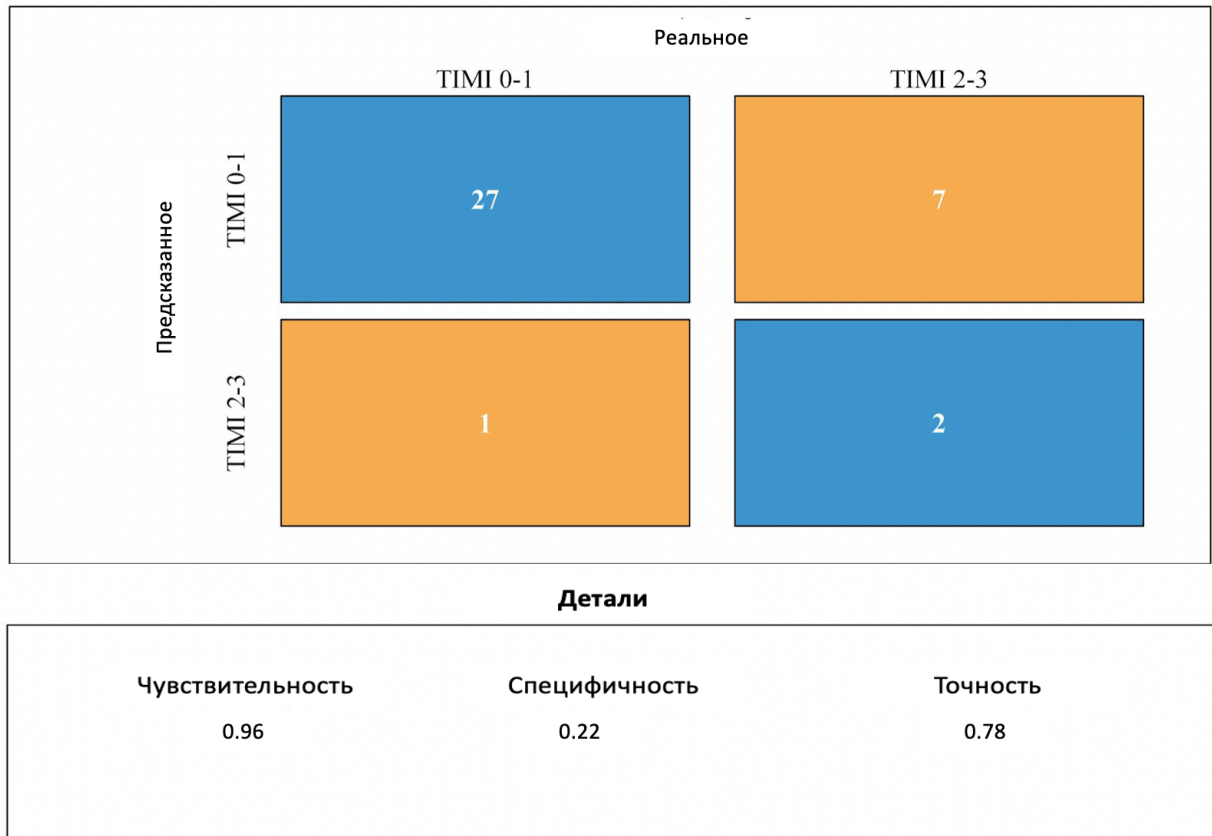


Рисунок 52 – Модель ОИМпST vs ОИМбпST для предсказания кровотока в ИСА. Матрица ошибок. В регрессионном анализе при моделировании использовалось 126 человек. 89 человек из них использовалось для обучения и валидации модели.

На 37 – оценивалась производительность модели. Представлены результаты производительности модели

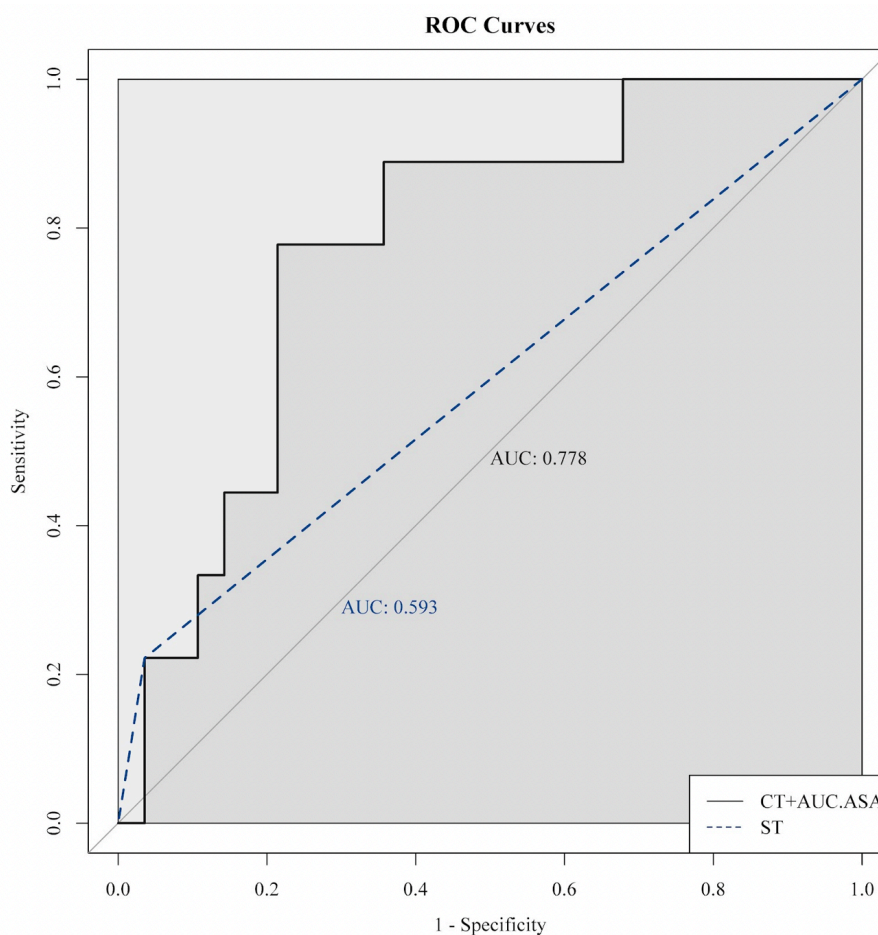


Рисунок 53 – Сравнение моделей CT+AUC ASA и ОИМпST vs ОИМбпST. ROC-кривые

В модели ОИМпST vs ОИМбпST отмечается меньшая специфичность (0,22), но повышенная чувствительность (0,96) по сравнению с моделью CT+AUC ASA. При оценке ROC – кривых видно более низкую предсказательную способность модели ОИМпST vs ОИМбпST по сравнению с моделью CT+AUC ASA.

Алгоритм диагностики кровотока в ИСА: при значении AUC ASA ниже 19 AU*мин в сочетании с повышением СТ выше 820 сек значительно увеличивается вероятность кровотока TIMI 2-3 в ИСА.

При этом важно отметить, что вероятность кровотока TIMI 2-3 в ИСА определяется именно комбинацией значений предикторов, а не отдельными пороговыми значениями каждого из них. Это означает, что даже если один предиктор ниже порога, а другой значительно выше своего порога, эта комбинация

все равно может привести к высокой вероятности события. Об этом говорят коэффициенты модели:

- AUC ASA: снижение значения на 1 единицу увеличивает вероятность на 5,93%;
- СТ: повышение значения на 1 единицу увеличивает вероятность на 0,29%.

3.12 Предикторы внутригоспитальной ишемической точки у пациентов с ОИМ

Предикторы внутригоспитальной ишемической точки приведены в таблице 116.

Таблица 116 – Предикторы внутригоспитальной ишемической точки у пациентов с ОИМ

Предиктор	р	Интерпретация
1	2	3
Возраст	0,03	Увеличение на 1 единицу повышает вероятность внутригоспитальной ишемической точки на 3,6%
Креатинин	0,026	Увеличение на 1 единицу повышает вероятность внутригоспитальной ишемической точки на 1,3%
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам	0,026	Увеличение на 1 единицу повышает вероятность внутригоспитальной ишемической точки на 14,9%
α – угол, °	0,02	Увеличение на 1 единицу повышает вероятность внутригоспитальной ишемической точки на 4,1%
СТ, сек	0,025	Увеличение на 1 единицу снижает вероятность внутригоспитальной ишемической точки на 0,2%
А 15, мм	0,038	Увеличение на 1 единицу повышает вероятность внутригоспитальной ишемической точки на 5,1%

Продолжение таблицы 116

1	2	3
А 20, мм	0,027	Увеличение на 1 единицу повышает вероятность внутригоспитальной ишемической точки на 5,5%
МСР-1, пг/мл	<0,01	Увеличение на 1 единицу повышает вероятность внутригоспитальной ишемической точки на 0,4%
AUC TRAP	0,036	Увеличение на 1 единицу повышает вероятность внутригоспитальной ишемической точки на 1,2%

Для прогнозирования внутригоспитальной ишемической точки были проанализированы различные модели, в результате была выбрана модель, состоящая из маркера тромбообразования и воспаления (A25+отношение нейтрофилов к лимфоцитам), которая позволяет прогнозировать вероятность события с точностью 78% (рисунки 54, 55).

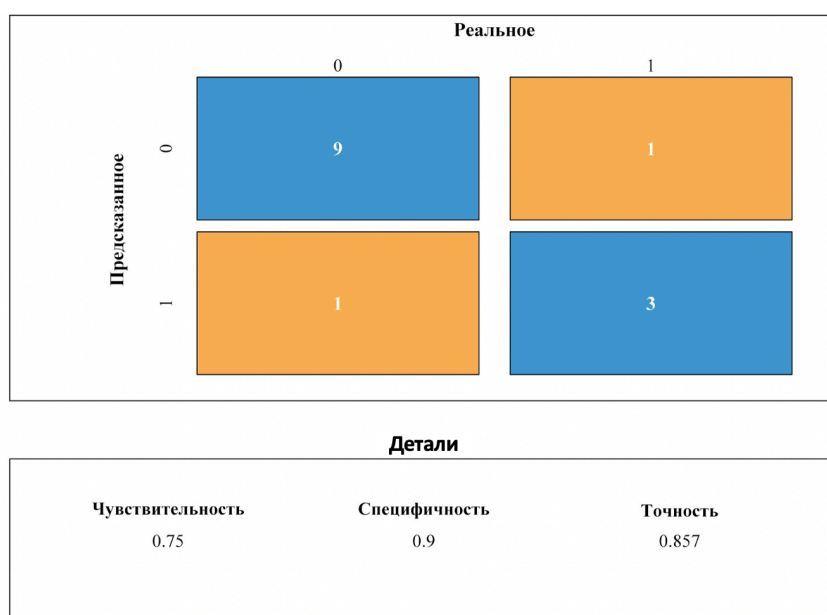


Рисунок 54 – Модель предсказания внутригоспитальной ишемической точки A25+отношение нейтрофилов к лимфоцитам. Матрица ошибок. В регрессионном анализе при моделировании использовалось 56 человек. 42 человека из них использовалось для обучения и валидации модели. На 14 – оценивалась производительность модели. Представлены результаты производительности модели

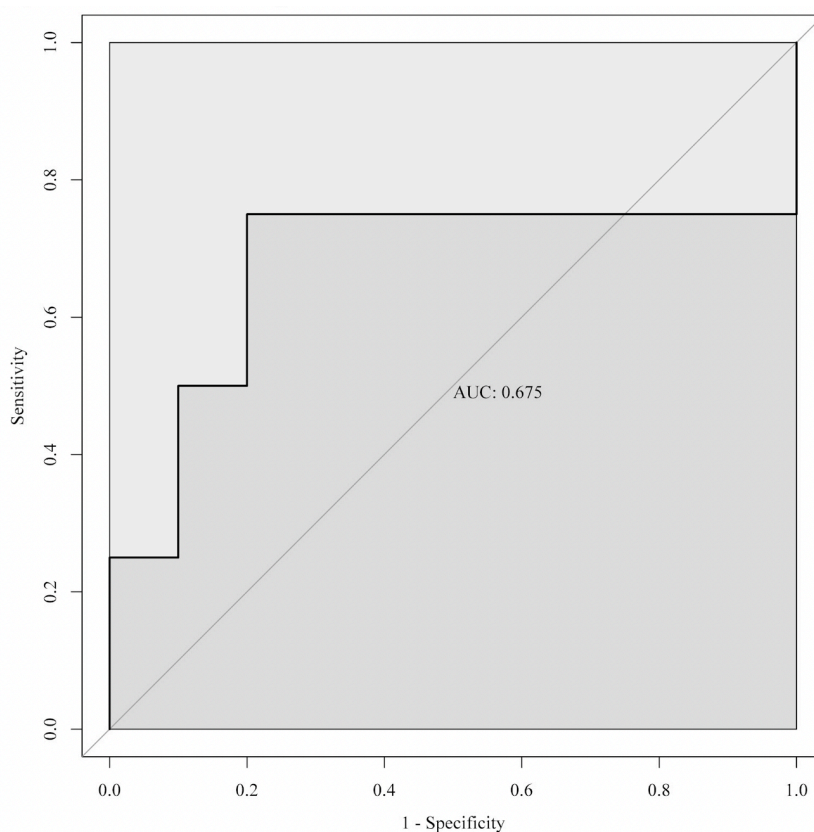


Рисунок 55 – Модель предсказания внутригоспитальной ишемической точки A25+отношение нейтрофилов к лимфоцитам. ROC-кривая

Алгоритм диагностики внутригоспитального ишемического события: при значении A25 выше 58 мм в сочетании с повышением отношения нейтрофилов к лимфоцитам выше 4,5 значимо увеличивается вероятность наступления внутригоспитальной ишемической точки. Увеличение A25 на 1 мм увеличивает вероятность на 16,5%, а увеличение нейтр\лимф на 1 мин – на 54,1%.

При этом важно отметить, что риск внутригоспитальной ишемической точки определяется именно комбинацией значений предикторов, а не отдельными пороговыми значениями каждого из них. Это означает, что даже если один предиктор ниже порога, а другой значительно выше своего порога, эта комбинация все равно может привести к высокой вероятности события. Об этом говорят коэффициенты модели:

- A25: повышение значения на 1 единицу увеличивает вероятность на 15,4%;
- отношение нейтрофилов к лимфоцитам: повышение значения на 1 единицу увеличивает вероятность на 41,1%.

3.12 Предикторы отдаленной ишемической точки у пациентов с ОИМ

Предикторы отдаленной ишемической точки приведены в таблице 117.

Таблица 117 – Предикторы отдаленной ишемической точки у пациентов с ОИМ

Предиктор	p	Интерпретация
Гемоглобин, г/л	0,01	Увеличение на 1 единицу снижает вероятность отдаленной ишемической точки на 3,8%
Перенесенная в анамнезе инфекция COVID-19	0,02	Наличие инфекции COVID-19 в анамнезе повышает вероятность отдаленной ишемической точки на 161,9%
Уровень Ig G к N-белку	0,03	Увеличение на 1 единицу повышает вероятность отдаленной ишемической точки на 31,5%
A 15, мм	0,016	Увеличение на 1 единицу повышает вероятность отдаленной ишемической точки на 7,6%
A 20, мм	0,046	Увеличение на 1 единицу повышает вероятность отдаленной ишемической точки на 6,3%
A 25, мм	0,01	Увеличение на 1 единицу повышает вероятность отдаленной ишемической точки на 19,6%
Время «дверь-баллон», мин	0,02	Увеличение на 1 единицу повышает вероятность отдаленной ишемической точки на 8%

Для прогнозирования отдаленной ишемической точки были проанализированы различные модели, в результате была выбрана модель, состоящая из маркера тромбообразования и эндогенного фибринолиза (A15+LOT), которая позволяет прогнозировать вероятность события с точностью 78,6% (рисунки 56, 57).

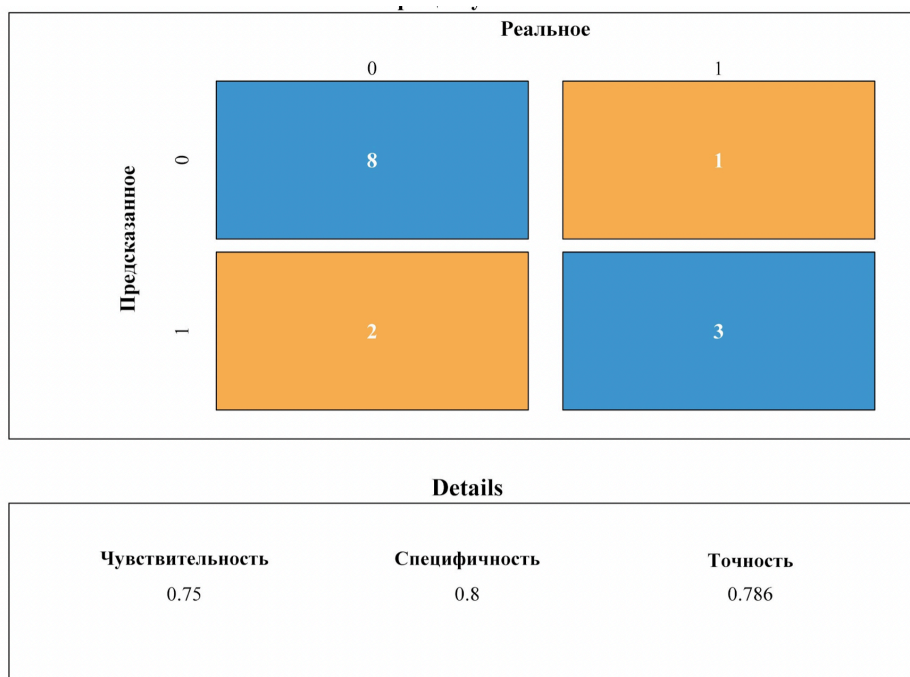


Рисунок 56 – Модель предсказания отдаленной ишемической точки A15+LOT. Матрица ошибок. В регрессионном анализе при моделировании использовалось 56 человек. 42 человека из них использовалось для обучения и валидации модели.

На 14 – оценивалась производительность модели. Представлены результаты производительности модели

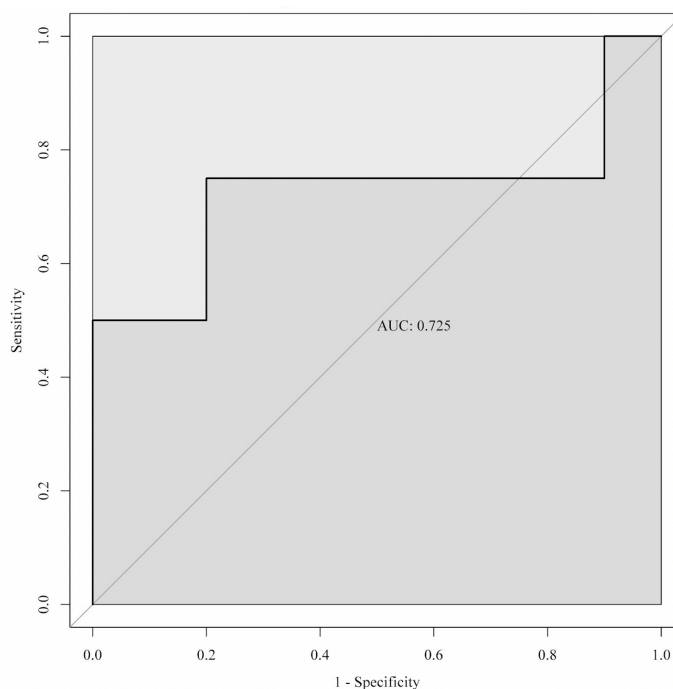


Рисунок 57 – Модель предсказания отдаленной ишемической точки A15+LOT. ROC-кривая

Учитывая тот факт, что последние несколько лет мы живем в пандемию коронавирусной инфекции, а недавно перенесенная коронавирусная инфекция (повышенный уровень Ig G к N-белку) является предиктором возникновения отдаленной ишемической точки, была построена прогностическая модель по уровню Ig G к N-белку (рисунки 58, 59).

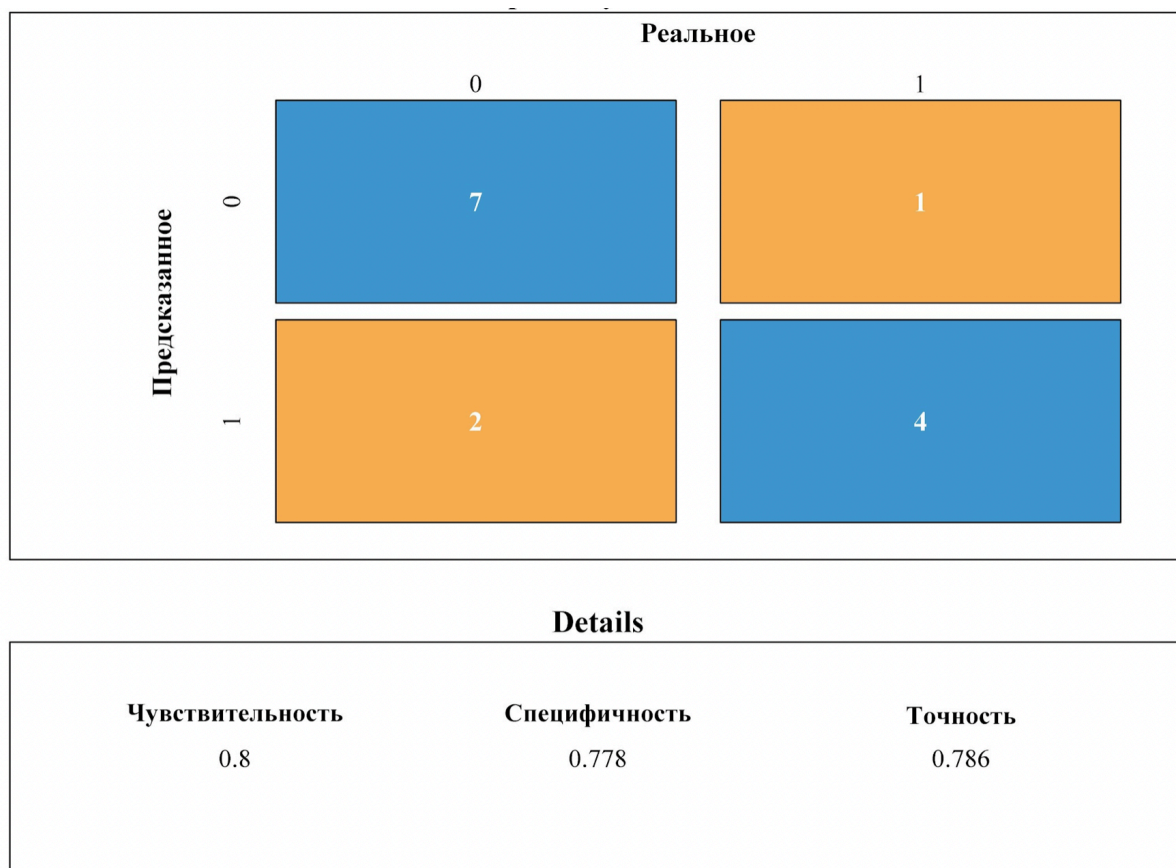


Рисунок 58 – Предиктор отдаленной ишемической точки уровень Ig G к N-белку. Матрица ошибок. В регрессионном анализе при моделировании использовалось 49 человек. 35 человек из них использовалось для обучения и валидации модели.

На 14 – оценивалась производительность модели. Представлены результаты производительности модели

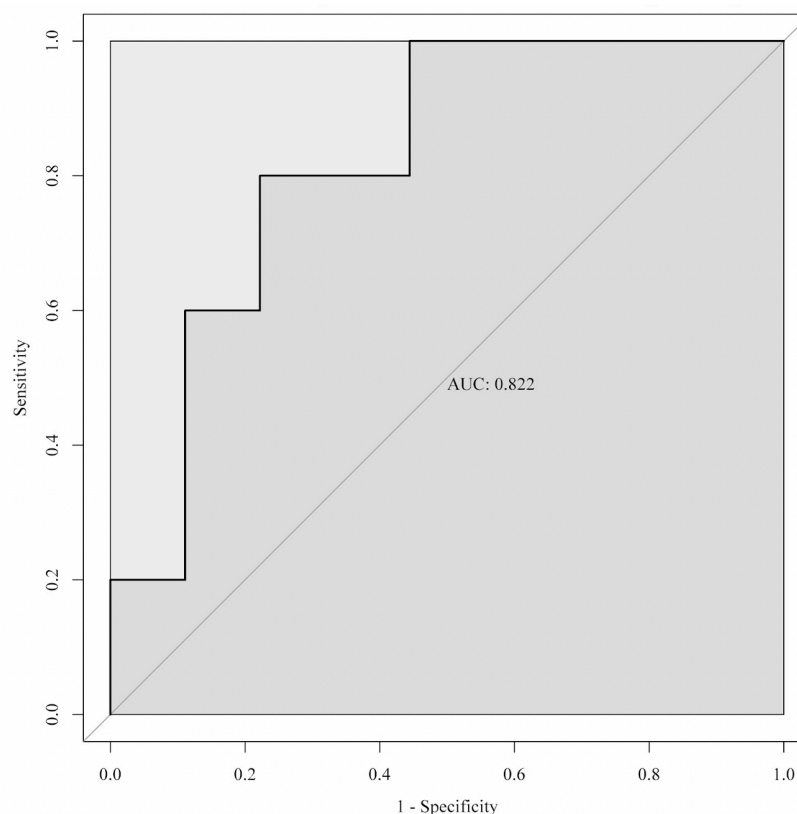


Рисунок 59 – Предиктор отдаленной ишемической точки – уровень Ig G к N-белку. ROC-кривая

Алгоритмы диагностики отдаленного ишемического события:

1) при значении A15 выше 59 мм в сочетании с повышением LOT выше 24,1 мин значительно увеличивается вероятность наступления отдаленной ишемической точки.

При этом важно отметить, что риск отдаленной ишемической точки определяется именно комбинацией значений предикторов, а не отдельными пороговыми значениями каждого из них. Это означает, что даже если один предиктор ниже порога, а другой значительно выше своего порога, эта комбинация все равно может привести к высокой вероятности события. Об этом говорят коэффициенты модели:

- A15: повышение значения на 1 единицу увеличивает вероятность на 13%;
- LOT: повышение значения на 1 единицу увеличивает вероятность на 6,6%.

2) при значении Ig G к N-белку выше, чем 2,99 S/C значительно увеличивается вероятность отдаленной ишемической точки.

3.13 Предикторы отдаленной геморрагической точки у пациентов с ОИМ

Предикторы отдаленной геморрагической точки приведены в таблице 118.

Таблица 118 – Предикторы отдаленной геморрагической точки у пациентов с ОИМ

Предиктор	p	Интерпретация
CLT, мин	0,01	Увеличение на 1 единицу снижает вероятность отдаленной геморрагической точки на 11,5%
LTE, мин	0,01	Увеличение на 1 единицу снижает вероятность отдаленной геморрагической точки на 7%
LOT, мин	0,02	Увеличение на 1 единицу снижает вероятность отдаленной геморрагической точки на 7,3%
LP, %/мин	0,01	Увеличение на 1 единицу повышает вероятность отдаленной геморрагической точки на 22,1%

Матрица ошибок и ROC-кривая для предиктора отдаленной геморрагической точки LOT представлены на рисунках 60, 61.

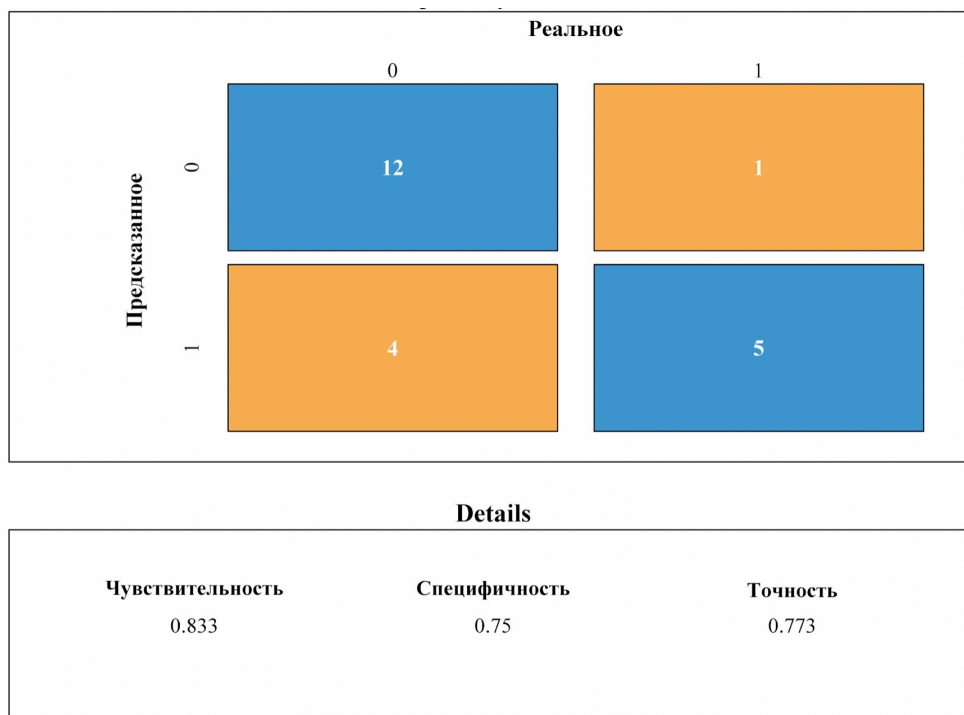


Рисунок 60 – Предиктор отдаленной геморрагической точки-LOT. Матрица ошибок. В регрессионном анализе при моделировании использовалось 75 человек. 53 человека из них использовалось для обучения и валидации модели. На 22 – оценивалась производительность модели. Представлены результаты производительности модели

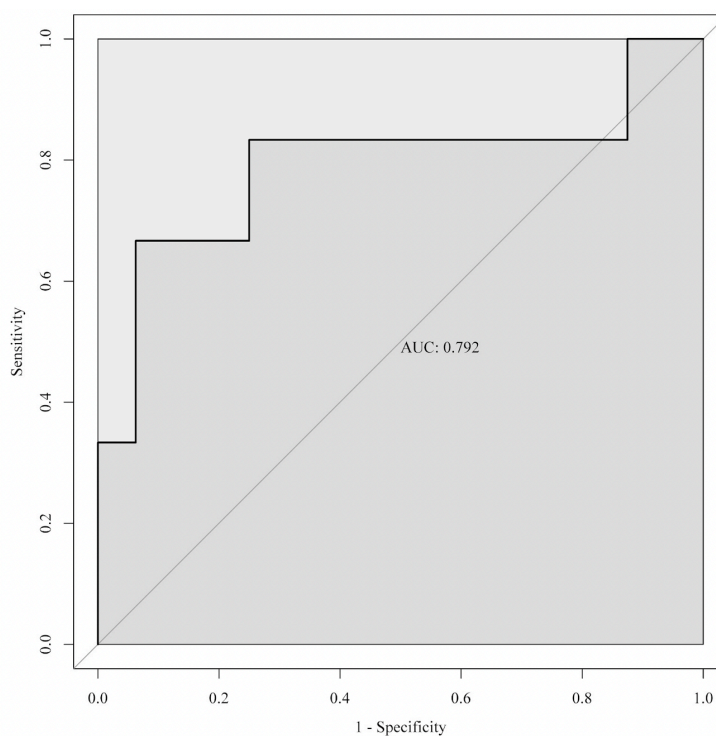


Рисунок 61 – Предиктор отдаленной геморрагической точки-LOT. ROC-кривая

Алгоритм диагностики отдаленного геморрагического события: при значении LOT ниже 32,3 мин значимо увеличивается вероятность наступления отдаленной геморрагической точки.

3.14 Клинические примеры

Клинический пример №1.

Пациентка К., 67 лет поступила в кардиореанимационный блок в связи с жалобами на интенсивные давящие боли за грудиной. Из анамнеза известно, что пациентка страдала артериальной гипертензией 2 степени, постоянно принимала периндоприл и гипотиазид, с хорошим эффектом. Физическую нагрузку всегда переносила хорошо, болей в грудной клетке не возникало.

Ухудшение состояния в день поступления, когда впервые в жизни появились интенсивные давящие боли в грудной клетке, в связи с чем была вызвана бригада скорой медицинской помощи.

При поступлении в кардиореанимационный блок сохранялись давящие боли в грудной клетке. На ЭКГ при поступлении: ритм синусовый, элевация сегмента ST во II, III, AVF, V7-V9, V3R, V4R с реципрокными депрессиями в I, AVL, грудных отведениях (рисунок 62).

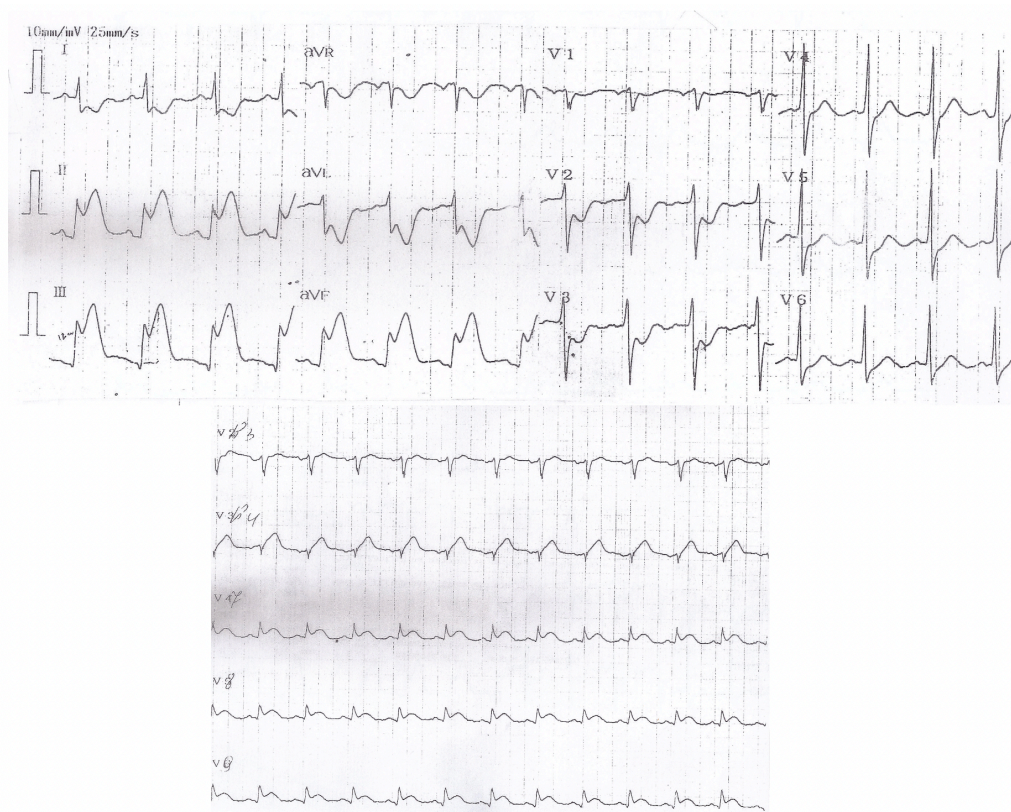


Рисунок 62 – ЭКГ при поступлении

Пациентка по скорой медицинской помощи получила 250 мг ацетилсалициловой кислоты, при поступлении в кардиореанимационный блок ей был дан тикагрелор 180 мг.

При поступлении пациентке был выполнен забор крови на стандартные лабораторные исследования, включая общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму. Взят анализ крови для проведения импедансной агрегометрии, ротационной тромбоэластометрии и тромбодинамики, определения уровня Ig G к N-белку.

По прогностической модели СТ+AUC ASA: СТ меньше 820 сек, AUC ASA более 19 AU*мин, что подтверждает высокую вероятность окклюзии инфаркт-связанной артерии.

Помимо этого, выполнено исследование теста ЭЗВД плечевой артерии, который составил 3,5%. На ЭХО КГ при поступлении: ФВ ЛЖ – 50%, акинезия нижней стенки левого желудочка на всем протяжении, акинезия нижне-

перегородочной стенки (базальные и средние сегменты), значимой клапанной патологии нет.

В экстренном порядке пациентка была переведена в рентгеноперационную, где выполнена коронарография и выявлена окклюзия правой коронарной артерии, кровотоков TIMI 0 (рисунок 63). В среднем отделе передней межжелудочковой артерии – 50% стеноз.

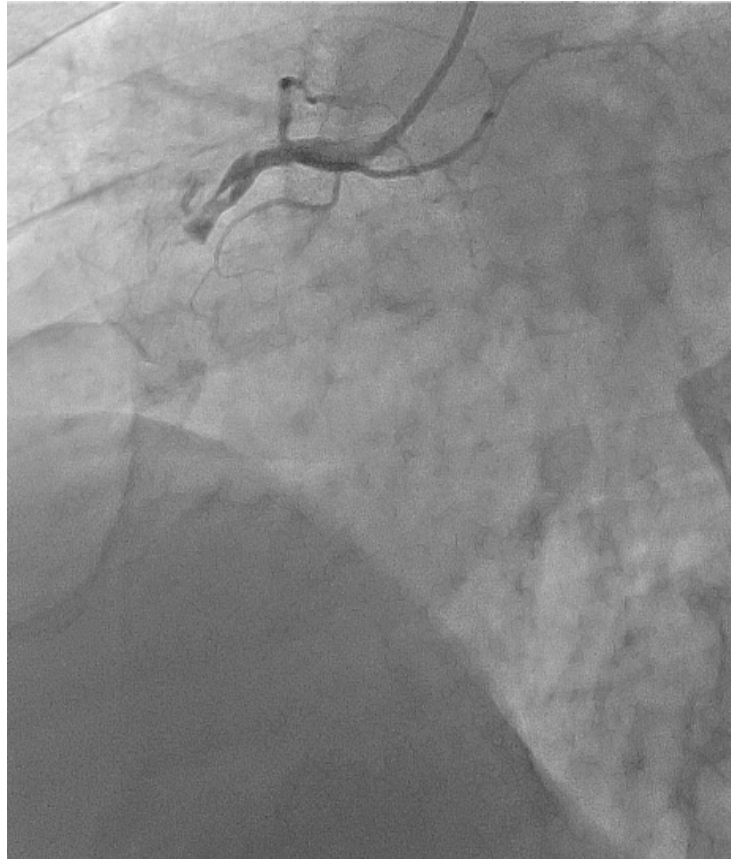


Рисунок 63 – Окклюзия правой коронарной артерии

Проводниковый катетер был установлен в устье правой коронарной артерии, выполнена реканализация и стентирование осложненного стеноза правой коронарной артерии. Установлен стент 4.0X32 мм с хорошим ангиографическим результатом, кровотоков TIMI III.

В дальнейшем, ангинозные боли не рецидивировали. Гемодинамика оставалась стабильной.

В общем и биохимическом анализах крови – без отклонений от нормы, за исключением повышенного уровня вч-тропонина, что подтвердило диагноз острого инфаркта миокарда, а также повышенного уровня ХС ЛПНП до 4,4 ммоль/л. Уровень Ig G к N-белку не повышен.

Результаты импедансной агрегометрии приведены на рисунке 64.

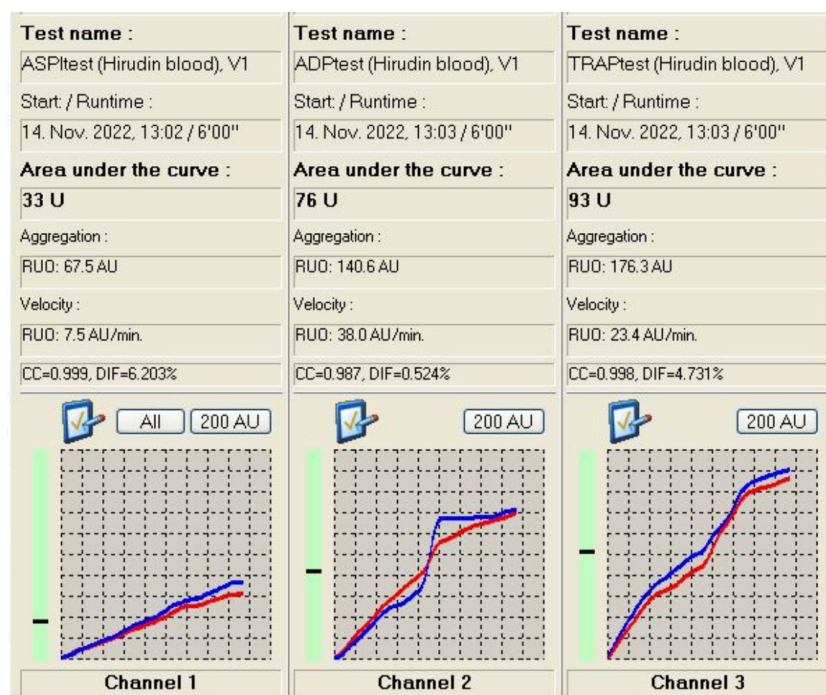


Рисунок 64 – Импедансная агрегометрия

Результаты ротационной тромбоэластометрии приведены на рисунке 65.

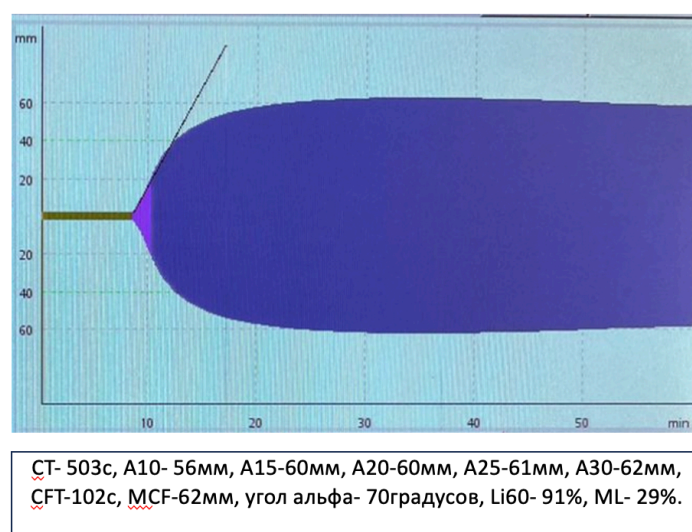


Рисунок 65 – Ротационная тромбоэластометрия

Результаты тромбодинамики в режиме тромбообразования и фибринолиза представлены на рисунках 66, 67.

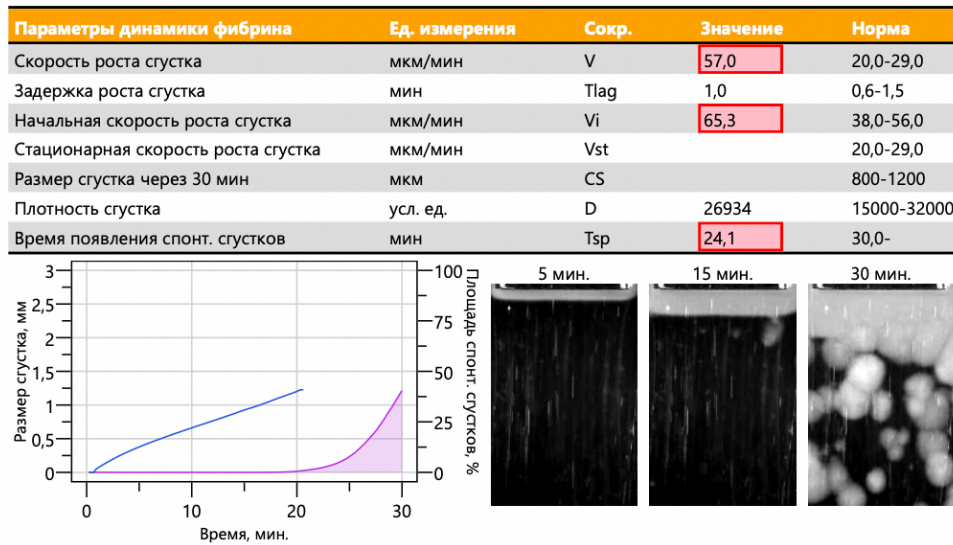


Рисунок 66 – Результаты тромбодинамики в режиме тромбообразования

Параметры динамики фибрина	Ед. измерения	Сокр.	Значение	Норма
Скорость роста сгустка	мкм/мин	V	50,0	
Задержка роста сгустка	мин	Tlag	0,9	
Начальная скорость роста сгустка	мкм/мин	Vi	62,6	
Стационарная скорость роста сгустка	мкм/мин	Vst	50,0	
Размер сгустка через 30 мин	мкм	CS		
Плотность сгустка	усл. ед.	D	25340	
Время появления спонт. сгустков	мин	Tsp	16,0	

Параметры фибринолиза	Ед. измерения	Сокр.	Значение	Норма
Время до начала лизиса	мин	LOT	34,9	
Динамика лизиса	%/мин	LP	2,5	

Представленные результаты фибринолиза получены в результате ручного расчета оператором!

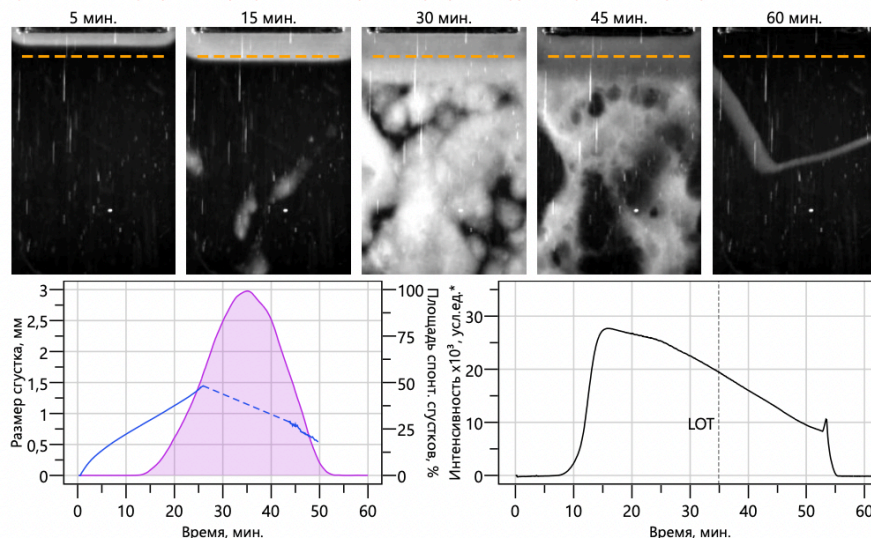


Рисунок 67 – Результаты тромбодинамики в режиме фибринолиза

По результатам прогностических моделей: риск отдаленных ишемических осложнений высокий (A15 выше 59 мм+ЛОТ больше 24,1 мин), риск отдаленных геморрагических осложнений невысокий (ЛОТ больше 32 мин).

По шкале PRECISE-DAPT риск геморрагических осложнений 17 баллов.

Пациентка была выписана из стационара на 5 сутки с рекомендациями по гипотензивной терапии, терапии статинами, а также о проведении двойной дезагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой и тикагрелором на протяжении 12 месяцев с последующим переходом на монотерапию ацетилсалициловой кислотой.

С пациенткой был проведен контакт через 12,5 месяцев от индексного события. Кровотечений у пациентки не было. Через 12 месяцев пациентка отменила прием тикагрелора, осталась на монотерапии ацетилсалициловой кислотой. Через неделю после отмены тикагрелора у пациентки развился затяжной приступ болей в грудной клетке, в связи с чем она была госпитализирована по скорой медицинской помощи с диагнозом нестабильная стенокардия. Была выполнена коронарография и стентирование осложненного стеноза передней межжелудочковой артерии.

Таким образом, у данной пациентки по результатам исходного анализа гемостаза имел место высокий ишемический риск. Вероятнее всего, имело смысл рассмотреть продление этой пациентке прием двойной дезагрегантной терапии свыше 12 месяцев, чтобы избежать повторного ишемического события.

Клинический пример №2.

Пациент Н., 45 лет поступил в кардиореанимационный блок в связи с развитием приступа сжимающих болей в межлопаточной области.

Из анамнеза известно, что пациент никогда не обследовался. За артериальным давлением не следил. При случайном измерении АД было не выше 130\80 мм рт ст. Около 10 лет курит по 20 сигарет в день. Физическую нагрузку переносил хорошо, регулярно ходил в тренажерный зал. Около 1 месяца назад перенес вирусную инфекцию, которая проявлялась повышением температуры тела до 38,5 однократно, и болью в горле.

Ухудшение состояния в день поступления, когда проснулся от интенсивных болей в межлопаточной области. Самостоятельно принял ибупрофен 400 мг, без эффекта. Была вызвана бригада скорой медицинской помощи. Ангинозные боли купированы в\в введением морфина. Было дано 250 мг ацетилсалициловой кислоты. Госпитализирован.

При поступлении в кардиореанимационный блок болей в межлопаточной области нет. АД – 180/100 мм рт ст. На ЭКГ при поступлении: ритм синусовый, элевация сегмента ST V1-V4, реципрокные депрессии сегмента ST II, III, AVF (рисунок 68).

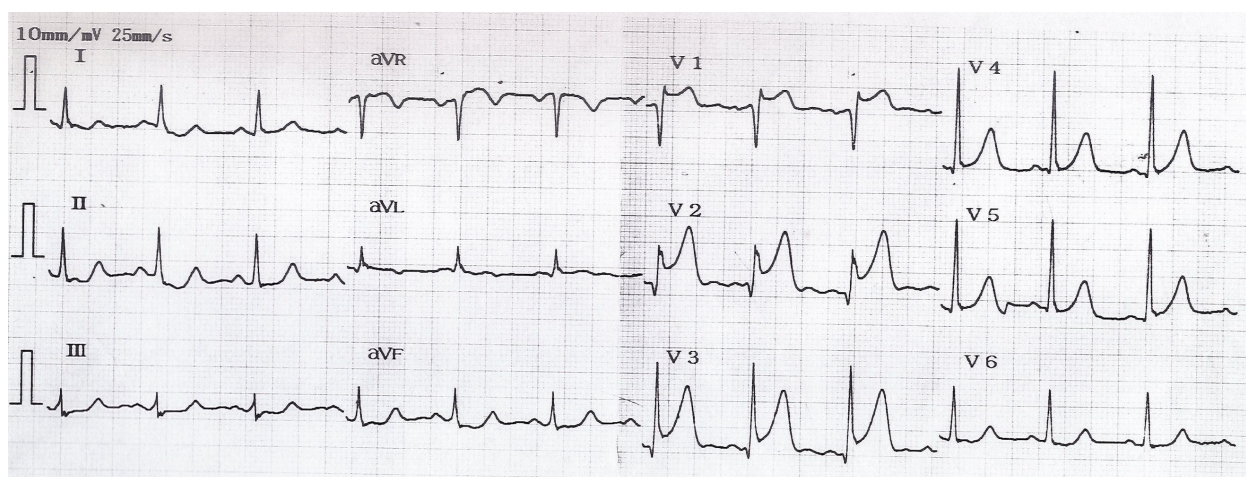


Рисунок 68 – ЭКГ при поступлении

При поступлении пациенту был выполнен забор крови на стандартные лабораторные исследования, включая общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму. Взят анализ крови для проведения импедансной агрегометрии, ротационной тромбоэластометрии и тромбодинамики, определения уровня Ig G к N-белку.

По прогностической модели ST+AUC ASA: ST меньше 820 сек, AUC ASA более 19 AU*мин, что подтверждает высокую вероятность окклюзии инфаркт-связанной артерии.

На ЭХО КГ при поступлении: ФВ ЛЖ 45%, гипокинез передней, передне-боковой стенок левого желудочка. Тест ЭЗВД плечевой артерии – 3%.

Уровень вч-тропонина повышен, что подтвердило развитие острого инфаркта миокарда.

Пациенту был дан тикагрелор 180 мг, и в экстренном порядке была выполнена коронарография, выявлена окклюзия передней межжелудочковой артерии (рисунок 69). В других коронарных артериях – без значимых стенозов.



Рисунок 69 – Окклюзия передней межжелудочковой артерии

Выполнены реканализация и стентирование инфаркт-связанной передней межжелудочковой артерии стентом 4.0X36 мм с хорошим ангиографическим результатом, кровоток TIMI III.

В общем и биохимическом анализах крови – без отклонений от нормы, за исключением повышенного уровня ХС ЛПНП до 3,8 ммоль/л. Уровень Ig G к N-белку 5,84, что говорит о недавно перенесенной коронавирусной инфекции.

Результаты импедансной агрегометрии представлены на рисунке 70.

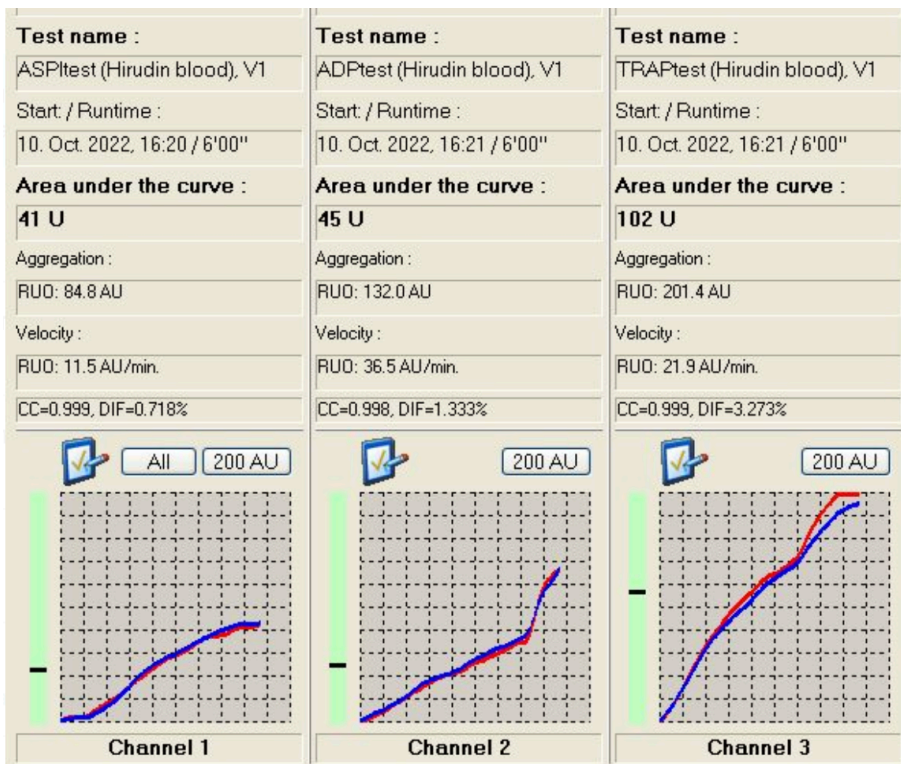


Рисунок 70 – Импедансная агрегометрия

Результаты ротационной тромбоэластометрии представлены на рисунке 71.

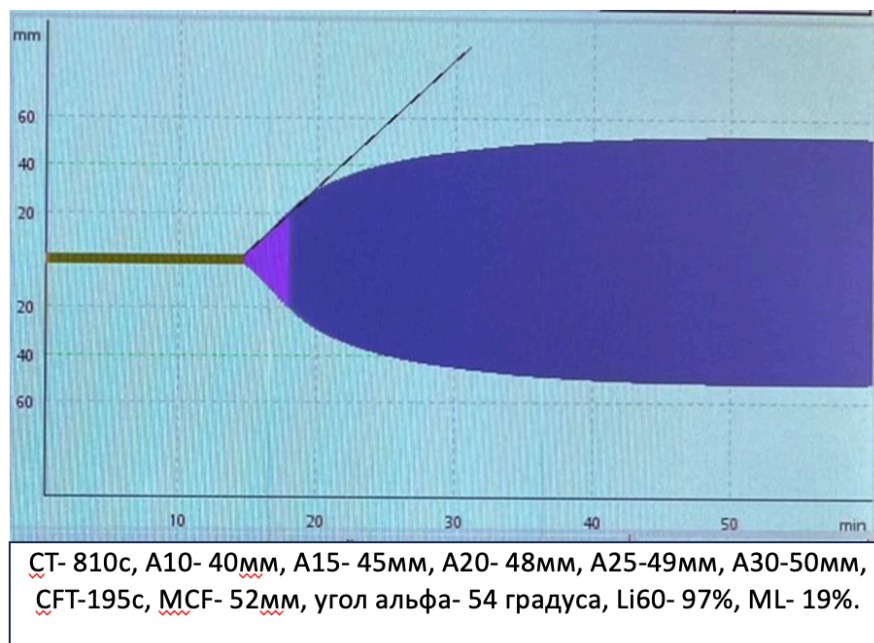


Рисунок 71 – Ротационная тромбоэластометрия

Результаты тромбодинамики в режиме тромбообразования и фибринолиза представлены на рисунках 72, 73.

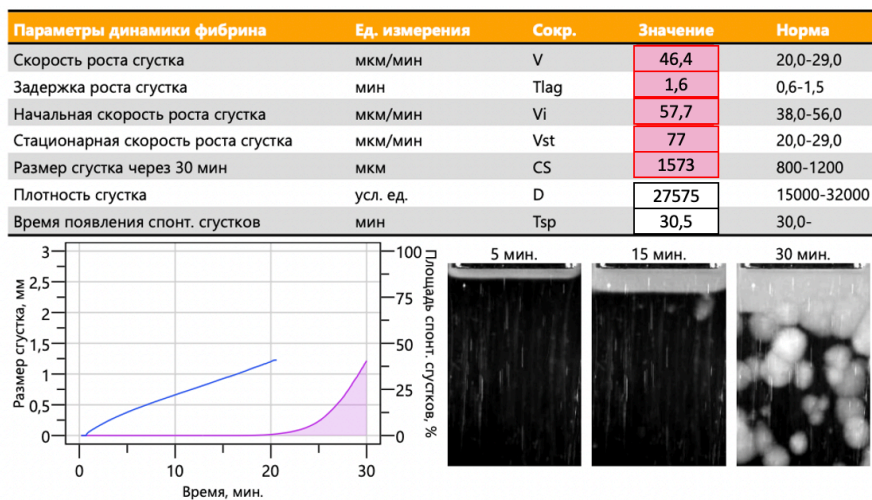


Рисунок 72 – Результат тромбодинамики в режиме тромбообразования

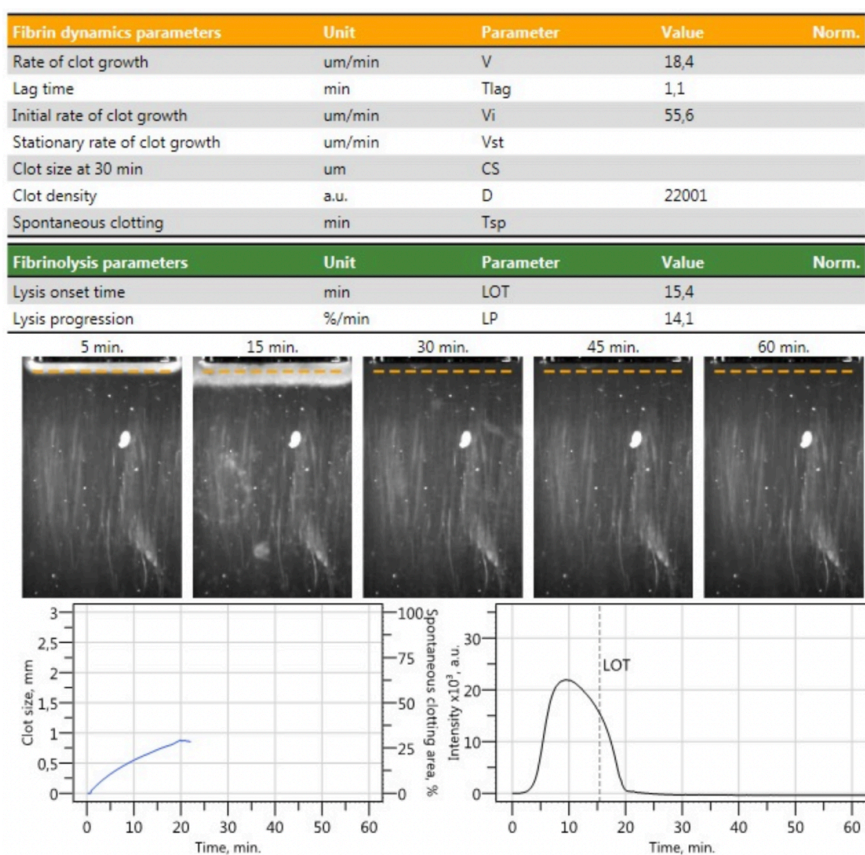


Рисунок 73 – Результат тромбодинамики в режиме фибринолиза

По результатам прогностических моделей: по параметрам тромбообразования – риск отдаленных ишемических осложнений невысокий (A15 ниже 59 мм+ЛОТ меньше 24,1 мин), однако, у пациента имеет место повышенный уровень Ig G к N-белку, что повышает его ишемический риск. Риск отдаленных геморрагических осложнений высокий (ЛОТ меньше 32 мин).

По шкале PRECISE-DAPT риск геморрагических осложнений 2 балла.

Пациент был выписан из стационара на 6 сутки с рекомендациями по гипотензивной терапии, терапии статинами, а также о проведении двойной дезагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой и тикагрелором на протяжении 12 месяцев с последующим переходом на монотерапию ацетилсалициловой кислотой.

С пациентом был проведен контакт через 12 месяцев от индексного события. У пациента через 6 месяцев после выписки из стационара была повторная госпитализация с клинической картиной стенокардии напряжения 3 ФК, и была выполнена ангиопластика рестеноза стента передней межжелудочковой артерии. Через 11 месяцев от острого инфаркта миокарда у пациента случилось носовое кровотечение (BARC 2), в связи с которым проводилась передняя тампонада носа работниками скорой медицинской помощи. Терапия тикагрелором после кровотечения была прекращена.

Таким образом, у данного пациента по результатам исходного анализа гемостаза имел место высокий геморрагический риск. Вероятнее всего, имело смысл рассмотреть сокращение данному пациенту продолжительности двойной дезагрегантной терапии или ее деэскалация через 1 месяц. Учитывая недавно перенесенную коронавирусную инфекцию, и связанный с этим повышенный ишемический риск, пациент мог выиграть от назначения колхицина, который мог бы предотвратить повторную реваскуляризацию миокарда.

Глава 4. Обсуждение

Изучение патогенеза и развития осложнений ИБС по-прежнему остается крайне актуальной темой, так как является одной из ведущих причин смертности во всем мире. На развитие ИБС, согласно литературным данным, влияет огромное количество факторов, в том числе состояния эндотелия, гемостаза, а также активация воспалительных процессов. Тем ни менее, процесс взаимодействия этих трех систем до сих пор до конца не ясен. Более того, весь мир в настоящее время столкнулся с пандемией коронавирусной инфекции. Это дало возможность изучить влияние вирусного воспаления на патогенез и течение ИБС.

В данном исследовании на первом этапе был проведен анализ пациентов с ИБС без перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе. ИБС является примером неинфекционного воспаления, которое развивается в сосудистой стенке путем формирования атеросклеротической бляшки.

Оказалось, что в группе ОИМ COVID-19 «->» пациенты с кровотоком ТИМІ 0-1 в ИСА имели признаки эндотелиальной дисфункции, более активное тромбообразование как за счет повышенной агрегации тромбоцитов, так и за счет плазменного гемостаза, и повышенные маркеры воспаления по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 2-3 в ИСА. Отмечались достоверные корреляции между состоянием эндотелия, параметрами воспаления и гемостаза, более выраженные среди пациентов с кровотоком ТИМІ 0-1 в ИСА. Более того, внутригоспитальная комбинированная ишемическая точка чаще встречалась среди пациентов с кровотоком ТИМІ 0-1 в ИСА.

Корреляция между функциональным состоянием эндотелия и кровотоком в ИСА была показана и ранее, так И.Л. Уразовская и соавт. в своей работе продемонстрировали, что у пациентов с ОИМ и отсутствием или значимым снижением кровотока в ИСА отмечается достоверное снижение теста ЭЗВД по сравнению с пациентами с сохранным кровотоком [62]. Также Е.Ю. Васильева и соавт, показали достоверную корреляцию между окклюзией ИСА и тестом ЭЗВД [331]. В литературе также описана взаимосвязь между состоянием гемостаза и

течением ИБС. Угнетение эндогенного фибринолиза, а также активация процессов тромбообразования ассоциированы с плохим прогнозом пациентов с ИБС [58, 117, 286]. Так, P.E. Morange и соавт., показали, что уровень фибриногена и Д-димера напрямую связаны с риском сердечно-сосудистой смерти у пациентов со стабильной ИБС [236]. Повышенный уровень активированного тромбином ингибитора фибринолиза (ТАФИ), также увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда [366]. Напротив, хорошо функционирующий эндогенный фибринолиз может приводить к спонтанному восстановлению кровотока в инфаркт-связанной артерии, что достоверно улучшает прогноз пациентов [254, 350]. Влияние воспалительных процессов на течение ИБС является известным фактом. Так, имеются данные, что уровень системного воспаления, а также вч-СРБ коррелирует с тяжестью ОИМ и его осложнений [89, 137, 311] Kartoge S. и соавт, показали, что IL-6, TNF α , MMP-9, sCD40L независимо от других факторов риска увеличивают вероятность развития ИБС [179]. С тяжестью атеросклеротического поражения коронарного русла также коррелируют уровни IL-6, IL-17 и IL-9 в сочетании с повышенным креатинином и ЛПНП [235]. В другом исследовании Garger G. и соавт, повышенный уровень IL-6 выступал сильным предиктором сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ОКС [145].

В настоящей работе впервые была продемонстрирована не только взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией, гемостазом и уровнем воспаления у пациентов с ОИМ, но и выявлена зависимость между кровотоком в ИСА и степенью этого взаимодействия. У пациентов с кровотоком TIMI 0-1 имеется более выраженная активация как воспаления, так и процессов тромбообразования, что в конечном счете и обуславливает прогноз данной группы пациентов.

Современные рекомендации по ведению пациентов с ОКС предлагают четкие временные рамки проведения реперфузии для пациентов с ОИМпST и с ОИМбпST [51, 52, 101]. Так, в случае ОИМбпST коронарография и чрескожное коронарное вмешательство должны быть проведены в сроки до 24 часов от момента поступления пациента в стационар. Однако, приблизительно в 1/4 случаев у данной

группы пациентов коронарная артерия остается закрытой все это время, что значительно ухудшает прогноз этих пациентов [180, 324]. В данной работе была разработана модель, состоящая двух параметров гемостаза (СТ+ AUC ASA), которая позволила прогнозировать состояние кровотока в ИСА с большой точностью. При сравнении данной модели с общеизвестным критерием ОИМпСТ/ОИМбпСТ на имеющейся в данной работе выборке пациентов, модель СТ+AUC ASA имела лучшую специфичность предсказания сохранного кровотока в ИСА, но проигрывала в чувствительности. Однако, учитывая данные ROC-кривых, имеет место преимущество модели СТ+AUC ASA по делению пациентов на выборки. Для окончательной валидации данной модели необходим анализ на большой базе данных для уравнивания количества пациентов с кровотоком TIMI 0-1 и TIMI 2-3 в ИСА. Данная модель в дальнейшем может быть использована в добавлении к имеющимся критериям для выявления пациентов с ОИМбпСТ, которым нужно в кратчайшие сроки провести реваскуляризацию миокарда.

С течением времени, у пациентов в группе ПИКС (т.е. с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе) с кровотоком TIMI 0-1 во время индексного события также были выявлены признаки эндотелиальной дисфункции, повышенного тромбообразования преимущественно за счет плазменного звена, а также подавления фибринолиза по сравнению с пациентами с кровотоком TIMI 2-3 в ИСА во время индексного события. Этот результат свидетельствует о длительно существующей и сохраняющейся особенности функционирования эндотелия, активации гемостаза, которые и приводят у этих пациентов к тотальной окклюзии ИСА в случае развития у них ОИМ.

При сравнении пациентов с ИБС без перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе (группы ОИМ COVID-19 «-» и ПИКС) со здоровыми добровольцами (группа контроль COVID-19 «-») выявлена активация тромбообразования преимущественно за счет тромбоцитарного звена гемостаза. Но в отличие от пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-», пациенты в группе ПИКС и контроль COVID-19 «-» обладают сохранными параметрами эндогенного фибринолиза.

Вторым этапом была проведена оценка особенностей течения острой коронавирусной инфекции, как примера вирусного воспаления (группа контроль острый COVID-19). По данным литературы эти пациенты в острой фазе течения заболевания имеют активацию плазменного гемостаза, что приводит к развитию большого количества острых тромботических, преимущественно венозных, осложнений [70, 136, 189, 190, 304]. По аутопсийным данным пациентов, умерших вследствие коронавирусной инфекции, в легочной микроциркуляции обнаруживались многочисленные микротромбы [30, 106]. В анализах крови таких пациентов выявлялись повышенный уровень Д-димера, снижение протромбинового времени, увеличение фибриногена, а в некоторых случаях были признаки, характерные для синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [44, 136, 160, 218, 319].

Основной причиной активации системы гемостаза у данных пациентов служило повреждение эндотелия как прямым повреждающим действием вируса (преимущественно на сосуды легких), так и за счет развития массивного выброса цитокинов, так называемого цитокинового шторма. Это подтверждалось как аутопсийными данными, так и повышением в крови маркеров повреждения эндотелия, такими как фактор фон Виллебранда и ADAMTS13 [174, 225, 330]. Согласно литературным данным, уровень цитокинов коррелирует с тяжестью заболевания новой коронавирусной инфекцией и ее осложнениями: TNF- α , IL-10, IL-15, IL-12, IL-2, IL-6, IFN- α , IFN- γ , MIP-1 α , G-CSF, IP-10 и др [77, 232, 326, 355].

В данном исследовании оказалось, что у пациентов в группе контроль острый COVID-19 с тяжелым течением заболевания также имеются признаки более выраженного повреждения эндотелия, повышенной склонности к тромбообразованию и более значимая элевация маркеров воспаления по сравнению с пациентами с средней степенью тяжести. Интересный факт, что индуцированная агрегация тромбоцитов у пациентов с острой коронавирусной инфекцией была снижена в начале заболевания, а к 10-16 дню болезни значительно повышалась, и становилась больше, чем у группы контроль COVID-19 «-».

При сравнении пациентов в группе контроль острый COVID-19 с двумя другими контрольными группами (группа контроль COVID-19 «-» и группа контроль COVID-19 «+») отмечались признаки эндотелиальной дисфункции, активации тромбообразования (преимущественно за счет плазменного компонента) и фибринолиза. Оказалось, что повышенная к 10-16 дню болезни индуцированная агрегация тромбоцитов длительное время сохраняется у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции (так, она оставалась повышенной в группе контроль COVID-19 «+» по сравнению с группой контроль COVID-19 «-»), вплоть до 6-10 месяца после болезни. Плазменный же гемостаз, напротив, резко активизируется в начале заболевания острой коронавирусной инфекцией, а с течением времени его активность становится даже ниже по сравнению с людьми, не болевшими коронавирусной инфекцией. Эти результаты согласуются с имеющимися данными о возрастании в мире абсолютного количества ОИМ и ОНМК у пациентов в постковидный период по сравнению с допандемийными годами [17]. Возможно, данное наблюдение может лечь в основу коррекции терапии (назначение дезагрегантных препаратов) у пациентов с симптомами «постковида».

Третий этап включал в себя оценку сочетания двух воспалительных процессов ИБС и вирусное воспаление. По данным мировой статистики, а также статистики в г. Москве, в время пандемии коронавирусной инфекции (2020-2022 гг) значительно возросло число заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности, острого инфаркта миокарда [17, 19, 22, 39, 49, 66].

При сравнении пациентов в группах ОИМ COVID-19 «+» и ОИМ COVID-19 «-» первые обладали более выраженной индуцированной агрегацией тромбоцитов, а также ускоренным процессом эндогенного фибринолиза. В группе ОИМ COVID-19 «+» также отмечалось истощение воспалительных протеинов, и кардиопротективных белков по сравнению с группой ОИМ COVID-19 «-», что может говорить о хроническом воспалительном процессе. В конечном счете, у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» достоверно чаще развивались отдаленные ишемические осложнения по сравнению с группой ОИМ COVID-19 «-».

У пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» с кровотоком ТИМІ 0-1 отмечались повышенная активация процессов тромбообразования (как за счет тромбоцитарного, так и за счет плазменного звена), снижение активности фибринолиза, и повышение активности воспалительного процесса по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 2-3 в ИСА. Корреляционный и кластерный анализ подтвердил наличие взаимосвязи между эндотелиальной функцией, параметрами гемостаза и активацией воспаления у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+». Также как и у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-», данная взаимосвязь сильнее выражена среди пациентов с кровотоком ТИМІ 0-1 в ИСА.

При сравнении группы ОИМ COVID-19 «+» с группой контроль COVID-19 «+» обращает на себя внимание тот факт, что в отличие от пациентов без перенесенной коронавирусной инфекции (сравнение групп ОИМ COVID-19 «-» и контроль COVID-19 «-») параметры тромбообразования по данным ротационной тромбоэластометрии между группами ОИМ COVID-19 «+» и контроль COVID-19 «+» достоверно не отличались. При исключении же тромбоцитарного звена из анализа (метод тромбодинамики) сгусток в плазме крови активнее образовывался среди пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» по сравнению с группой контроль COVID-19 «+», что подтверждает длинный «хвост» активированной агрегации тромбоцитов у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции, описанный выше.

На четвертом этапе был проведен сравнительный анализ двух типов воспаления: неинфекционного (развивающегося при остром инфаркте миокарда) и вирусного (на примере коронавирусной инфекции). Вирус SARS-CoV-2 был выбран неслучайно. Во-первых, весь мир, начиная с конца 2019 года, столкнулся с пандемией коронавирусной инфекции, которая повлекла за собой огромное количество тромботических осложнений и летальных исходов, и дала почву для изучения патогенеза и поиска способов лечения заболевания. Во-вторых, целый ряд уже имеющихся исследований, показал, что различные инфекционные агенты играют важную роль в сердечно-сосудистых заболеваниях и атеросклерозе [155, 292, 341, 348]. Инфекционные агенты могут как напрямую воздействовать на

формирование и дестабилизацию атеросклеротической бляшки, так и ухудшать течение ИБС путем развития системного воспаления, не связанного с сосудистой стенкой. Данное системное воспаление приводит к массивному выбросу цитокинов, которые уже в свою очередь влияют на сердечно-сосудистые события [277, 305]. Лучше всего показана взаимосвязь между инфекциями, вызванными *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* и цитомегаловирусом с развитием атеросклероза и ИБС [155, 341, 348]. Так, Лебедевой А.М. и соавт. было показано, что цитомегаловирусная инфекция отрицательно коррелирует с эндотелиальной функцией у пациентов с ОИМпСТ, независимо от наличия других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, что может объяснять один из возможных механизмов влияния цитомегаловирусной инфекции на течение ИБС [204].

В данном исследовании было выявлено, что у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» отмечается повышенная агрегация тромбоцитов по сравнению с пациентами в группе контроль острый COVID-19. Напротив, плазменный гемостаз, фибринолиз, маркеры эндотелиальной дисфункции и воспаления значительно больше активированы у пациентов в группе контроль острый COVID-19 по сравнению с группой ОИМ COVID-19 «-».

У пациентов с острой коронавирусной инфекцией (группа контроль острый COVID-19) имелись сильные корреляции между гемостазом и эндотелиальной функцией, маркеры же воспаления располагались отдельным кластером. Вероятнее всего коронавирусная инфекция вызывает активный воспалительный процесс, который повреждает эндотелий и запускает активацию гемостаза. У пациентов с острым инфарктом миокарда (группа ОИМ COVID-19 «-») картина иная. Пусковым механизмом является активация эндотелия, которая запускает процесс воспаления (маркеры эндотелиальной функции и воспаления находятся в одном кластере), гемостаз же активируется после этого, образуя отдельный кластер. В случае же со стабильной ИБС (группа ПИКС) имеются корреляции между воспалением и гемостазом, а также между эндотелиальной функцией и гемостазом, однако активного взаимодействия между тремя составляющими (эндотелий, гемостаз,

воспаление) нет, что говорит об отсутствии активно протекающего воспалительного процесса.

Наконец, на пятом этапе были определены предикторы и разработаны модели прогнозирования ишемических и геморрагических событий у пациентов с острым инфарктом миокарда.

В современных клинических рекомендациях имеются схемы назначения двойной дезагрегантной терапии у пациентов с ОКС [51, 52, 101]. У практикующего врача есть возможность назначить двойную дезагрегантную терапию в диапазоне от 1 до 36 месяцев. Более того, в отдельных случаях возможно рассмотреть деэскалацию дезагрегантной терапии с более сильных блокаторов P2Y₁₂ рецепторов (тикагрелор, прасугрел) на более слабый (клопидогрел). Выбор происходит на основании имеющихся шкал оценки ишемического и геморрагического рисков. Тем не менее, однозначного понимания, какому пациенту назначить двойную дезагрегантную терапию на 3 месяца, а какому на 6 месяцев, а также кому провести деэскалацию терапии нет. Все это привело к необходимости поиска дополнительных критериев, позволяющих в дополнении к имеющимся шкалам выбрать пациентов, которые могут выиграть от сокращения/продления двойной дезагрегантной терапии или ее деэскалации.

В данном исследовании на вероятность возникновения внутригоспитальной ишемической точки повлияло как состояние гемостаза (размер тромба на 25 минуте, A25, ротационная тромбоэластометрия), так и активность маркеров воспаления (отношение нейтрофилов к лимфоцитам). Чем активнее идет тромбообразование и воспалительный процесс, тем выше вероятность развития внутригоспитальных ишемических осложнений.

На вероятность возникновения отдаленной ишемической точки повлияло сочетание двух параметров: A15 – размер тромба на 15 минуте (ротационная тромбоэластометрия) и LOT-время начала лизиса (тромбодинамика). Чем активнее был процесс тромбообразования, и чем хуже был эндогенный фибринолиз, тем выше была вероятность развития ишемических осложнений.

На развитие вероятности геморрагической точки повлияло в первую очередь состояние эндогенного фибринолиза (LOT). Чем активнее был фибринолиз, тем выше вероятность отдаленных геморрагических осложнений.

Интересен тот факт, что параметр эндогенного фибринолиза (LOT) входит в прогнозирование как отдаленной ишемической, так и отдаленной геморрагической точки. Так, ускоренный эндогенный фибринолиз увеличивает вероятность геморрагических осложнений, и этим пациентам целесообразно рассмотреть укороченную двойную дезагрегантную терапию или ее деэскалацию. Замедленный же эндогенный фибринолиз в сочетании с повышением активности тромбообразования, наоборот, увеличивает вероятность развития отдаленного ишемического осложнения. И такие пациенты могут выиграть от продленной свыше 12 месяцев двойной дезагрегантной терапии.

Следует отметить, что длительность двойной дезагрегантной терапии у всех пациентов в данном исследовании подбиралась в соответствии с действующими рекомендациями, и несмотря на это, ишемические и геморрагические осложнения все равно случались у пациентов. Поэтому использование предложенных моделей и предикторов позволит дополнительно к имеющемуся подходу повлиять на частоту возникновения ишемических и геморрагических осложнений.

Учитывая известное влияние воспаления на течение ИБС, целый ряд исследований, по данным мировой литературы, был направлен на поиск эффективной противовоспалительной терапии.

Исследование CIRT было проведено на пациентах с перенесенным инфарктом миокарда или многососудистым поражением коронарных артерий, у которых был или сахарный диабет 2 типа, или метаболический синдром. Сравнивалось назначение метотрексата по сравнению с плацебо у этих пациентов. Исследование было прекращено досрочно, так как не показало эффективности проводимой терапии метотрексатом ни в снижении уровня интерлейкинов в крови, ни в уменьшении частоты сердечно-сосудистых событий. Терапия метотрексатом приводила к повышению печеночных ферментов и увеличению риска возникновения рака кожи [281]. Другое исследование CANTOS оценивало влияние

канакинумаба, моноклонального антитела к $IL-1\beta$ на сердечно-сосудистые события у пациентов с ИБС. Было выявлено значимое снижение развития сердечно-сосудистых событий при применении канакинумаба у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и повышенным уровнем С-реактивного белка. Однако, использование канакинумаба достоверно увеличило частоту развития фатальных инфекционных осложнений. Достоверных различий в смертности получено не было [280]. В связи с этим канакинумаб не включен в текущие клинические рекомендации по ведению пациентов с ИБС.

Самым перспективным в настоящее время представляется использование колхицина – препарата, который изначально использовался для лечения обострения подагры, а затем и перикардита. Колхицин обладает противовоспалительным действием за счет подавления митотической активности гранулоцитов, снижения миграции лейкоцитов в очаг воспаления, подавляет дегрануляцию нейтрофилов. Три крупных исследования COLCOT, LoDoCo, LoDoCo2 были проведены для изучения колхицина у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС [248, 249, 322].

Колхицин достоверно снижал частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с как с острыми, так и с хроническими формами ИБС, увеличивая при этом частоту развития пневмоний (в исследовании COLCOT). Основная сложность, связанная с применением колхицина, заключается в его побочном влиянии на желудочно-кишечный тракт (возникновение диареи) в 9,7% случаев. Тем ни менее, данный препарат вошел в современные рекомендации по лечению пациентов с ОКС [101]. Однако, в текущих рекомендациях нет указания на то, какие именно пациенты могут выиграть от назначения колхицина.

В данном исследовании было выявлено, что недавно перенесенная коронавирусная инфекция достоверно ухудшала прогноз у пациентов с ОИМ. Так, повышенный уровень Ig G к N-белку указывает о недавно (6-10 месяцев) перенесенной коронавирусной инфекции и значительно повышает вероятность отдаленной ишемической точки. Вероятно, такие пациенты могут выиграть от назначения им противовоспалительного препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данной работе было показано, что эндотелиальная функция, гемостаз и воспаление тесно взаимосвязаны у пациентов с ИБС. При этом, в случае развития ОИМ, чем сильнее активация всех этих трех систем, тем хуже будет кровоток в ИСА. При этом степень выраженности эндотелиальной дисфункции, нарушения гемостаза и активации воспаления является особенностью каждого конкретного человека. Если у пациента имеется выраженная эндотелиальная дисфункция, активация тромбоцитарного и/или плазменного звеньев гемостаза, хронический воспалительный процесс, то даже спустя несколько лет от развития ОИМ эти изменения будут сохраняться и приводить к ухудшению прогноза пациентов.

Атеросклероз является примером неинфекционного воспаления, которое протекает в стенке сосуда, приводя к развитию ИБС и его осложнений, в первую очередь острого инфаркта миокарда. Коронавирусная инфекция является примером инфекционного (вирусного) воспаления. В развитии обоих указанных вариантов воспалительного процесса вовлекаются три системы: эндотелий, гемостаз и воспаление, но последовательность их активации разная. Так, в случае развития острого инфаркта миокарда вначале происходит повреждение эндотелия внешними факторами (артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет и т.д.), затем в сосудистой стенке развивается воспаление, которое уже в свою очередь и приводит к активации тромбообразования. В случае же развития коронавирусной инфекции вначале развивается активное воспаление, которое повреждает эндотелий, а массивное повреждение эндотелия уже запускает систему гемостаза. При развитии ОИМ первично происходит активация тромбоцитарного звена гемостаза, которое и обуславливает артериальный тромбоз (тромбоз коронарных артерий), при острой коронавирусной инфекции происходит массивное повреждение тканей и запускается именно плазменный гемостаз, в то время как индуцированная агрегация тромбоцитов снижена. Именно это и обуславливает массивные венозные тромбозы, которые возникают в остром периоде

коронавирусной инфекции. С течением времени активность плазменного гемостаза снижается, в то время как индуцированная агрегация тромбоцитов начинается расти, и сохраняется не менее 6-10 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции. Именно этим и объясняется возросшее число инфарктов и инсультов в период пандемии коронавирусной инфекции. Сочетание же ОИМ и перенесенной коронавирусной инфекции значительно увеличивает частоту отдаленной комбинированной ишемической точки и ухудшает прогноз пациента.

С помощью оценки параметров гемостаза можно предсказать как внутригоспитальное, так и отдаленное течение ОИМ, и на основании этого, рассмотреть возможность коррекции длительности и интенсивности дезагрегантной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с острым инфарктом миокарда с исходным кровотоком TIMI 0-1 в инфаркт-связанной артерии имеют более выраженную активацию тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза, эндотелиальную дисфункцию и повышение воспалительных маркеров по сравнению с пациентами с кровотоком TIMI 2-3 в инфаркт-связанной артерии.

2. Нарушение гемостаза и эндотелиальная дисфункция сохраняются длительное время (медиана наблюдения 2,5 года) у пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда, влияя на их прогноз.

3. Сочетание двух параметров гемостаза (время начала образования тромба, ротационная тромбоэластометрия, и агрегация тромбоцитов, индуцированная арахидоновой кислотой, импедансная агрегометрия) у пациентов с острым инфарктом миокарда позволяют прогнозировать кровоток в инфаркт-связанной артерии (по шкале TIMI). Специфичность данной модели выше, чем динамика сегмента ST на ЭКГ.

4. Сочетание параметра тромбообразования (размер тромба на 25 минуте выше 58 мм, ротационная тромбоэластометрия) и маркера воспаления (отношение нейтрофилов к лимфоцитам выше 4,5) позволяет прогнозировать развитие внутригоспитальных ишемических осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда.

5. Сочетание параметра тромбообразования (размер тромба на 15 минуте выше 59 мм, ротационная тромбоэластометрия) и маркера эндогенного фибринолиза (время начала лизиса тромба, выше 24,1 мин, тромбодинамика) позволяет прогнозировать развитие отдаленных ишемических осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда.

6. Выявленная активация эндогенного фибринолиза (снижение времени начала лизиса тромба ниже 32 мин, тромбодинамика) в первые сутки острого инфаркта миокарда позволяет выявить пациентов с повышенным риском отдаленных геморрагических осложнений.

7. Недавно перенесенная коронавирусная инфекция у пациентов с острым инфарктом миокарда (повышение Ig G к N-белку выше 2,99 S/C) достоверно ухудшает отдаленный ишемический прогноз пациента.

8. Патогенез воспалительного процесса при коронавирусной инфекции и остром инфаркте миокарда отличается. При остром инфаркте миокарда повреждение эндотелия запускает в первую очередь воспалительную реакцию и активацию тромбоцитарного гемостаза, а при коронавирусной инфекции – воспалительный процесс вызывает повреждение эндотелия с последующей активацией преимущественно плазменного гемостаза; активация тромбоцитов носит вторичный характер, но сохраняется длительное время.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования кровотока TIMI 2-3 в инфаркт-связанной артерии и коррекции времени проведения чрескожного коронарного вмешательства может быть использовано сочетание двух параметров гемостаза (СТ выше 820 сек и AUC ASA меньше 19 AU*мин).

2. Для прогнозирования развития внутригоспитальных ишемических осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда может быть использовано сочетание повышенный параметра тромбообразования (A25 выше 58 мм) и маркера воспаления (отношение нейтрофилов к лимфоцитам выше 4,5).

3. Для прогнозирования развития отдаленных ишемических осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда может быть использовано сочетание повышенный параметра тромбообразования (A15 выше 59 мм) и маркера эндогенного фибринолиза (LOT выше 24,1 мин).

4. Для выявления пациентов с острым инфарктом миокарда с повышенным риском отдаленных геморрагических осложнений может быть использована оценка состояния эндогенного фибринолиза с помощью тромбодинамики (LOT меньше 32 мин).

5. Оценка маркеров тромбообразования и эндогенного фибринолиза позволяет разработать персонализированный подход к пациенту, который впоследствии может быть использован для коррекции продолжительности и интенсивности двойной дезагрегантной терапии.

6. Развитие острого инфаркта миокарда у пациентов с недавно перенесенной коронавирусной инфекцией (Ig G к N-белку выше 2,99 S/C) увеличивает вероятность развития отдаленных ишемических осложнений и позволяет рассмотреть возможность назначения им противовоспалительного препарата.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфат

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПФ – ангиотензин превращающий фермент

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

Вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ГП – гликопротеины

ДААТ – двойная дезагрегантная терапия

ИАП – ингибитор активатора плазминогена

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИСА – инфаркт-связанная артерия

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОИМбпST – острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST

ОИМпST – острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ОКС – острый коронарный синдром

ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПТВ – протромбиновое время

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ТАП – тканевой активатор плазминогена

ТАФИ – тромбин активируемый ингибитор фибринолиза

ТФ – тканевой фактор

УАП – урокиназный активатор плазминогена

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФЛ – фосфолипиды

ффВ – фактор фон Виллебранда

ХКС – хронический коронарный синдром

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭХО КГ – эхокардиография

ADP – АДФ

ASA – арахидоновая кислота

CFT – время образования тромба

CLT – время лизиса сгустка

COVID-19 – коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2

CS – размер сгустка

CT – время начала свертывания

D – плотность сгустка

Li – индекс лизиса

LOT – время начала лизиса сгустка

LP – скорость лизиса сгустка

LTE – расчетное время лизиса сгустка

MCF – максимальная плотность тромба

ML – максимальный лизис

NO – оксид азота

Plag – инициация образования сгустка

TRAP-6 – агонист рецептора тромбина для пептида-6

Tsp – время появления спонтанных сгустков

TX A2 – тромбоксан A2

V – скорость образования сгустка

Vi – начальная скорость образования сгустка

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверков, О. В. Должно ли лечение острого инфаркта миокарда во всех случаях начинаться в условиях реанимационных отделений? / О. В. Аверков, В. И. Вечорко, О. А. Шапсигова // Неотложная кардиология. – 2017. – № (2). – С. 37–42.
2. Аверкова, А. О. Особенности течения острого коронарного синдрома у молодых больных с семейной гиперлипидемией по данным наблюдательного проекта оракул II / А. О. Аверкова, В. А. Бражник, О. С. Королева, Д. А. Затейщиков [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – № 1 (12). – С. 5–8.
3. Аглуллина, Э. И. Острый коронарный синдром: от диагностики к оптимизации лечения / Э. И. Аглуллина // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – № 5 (6). – С. 91–94.
4. Азаров, А. В. Роль отсроченного стентирования в терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: систематический обзор и метаанализ / А. В. Азаров [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2022. – № 2 (50). – С. 77–93.
5. Андреев, И. В. Поствакцинальный и постинфекционный гуморальный иммунный ответ на инфекцию SARS-CoV-2 / И. В. Андреев [и др.] // Иммунология. – 2022. – № 1 (43). – С. 18–32.
6. Артемьева, Г. А. Изменения гемостаза в отдаленный период после перенесенной коронавирусной инфекции / Г. А. Артемьева, А. И. Калининская, А. С. Мальцева, А. И. Артемьев, А. Н. Розин, А. Ю. Лебедева, Е. Ю. Васильева // Креативная кардиология. – 2021. – № 3 (15). – С. 377–388.
7. Барбараш, О. Л. Клиническая значимость показателей эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и гемостаза у больных инфарктом миокарда / О. Л. Барбараш [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2007. – № (2). – С. 28–33.

8. Барбараш, О. Л. Пациент после инфаркта миокарда : как снизить риск повторного ишемического события? / О. Л. Барбараш, В. Н. Каретникова, В. В. Кашталап // *Cardiosоматика*. – 2015. – № 2 (6). – С. 12–19.

9. Бойцов, С. А. Резервы снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний / С. А. Бойцов // *Научно-практический журнал*. – 2023. – № 1 (93). – С. 5–10.

10. Бойцов, С. А. Возможности диспансерного наблюдения в снижении смертности от ишемической болезни сердца / С. А. Бойцов, С. И. Проваторов // *Терапевтический архив*. – 2023. – № 1 (95). – С. 5–10.

11. Бражник, В. А. Частота кровотечений и диагностическая ценность разных шкал оценки геморрагического риска у отдельных групп больных с острым коронарным синдромом / В. А. Бражник, Л. О. Минушкина, Д. А. Затейщиков [и др.] // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2020. – № 15 (4). – С. 469–475.

12. Бражник, В. А. Гиполипидемическая терапия у больных с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике: возможная роль фармакогенетических воздействий / В. А. Бражник, Л. О. Минушкина, А. А. Рогожина, Д. А. Затейщиков [и др.] // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2019. – № 14 (13). – С. 442–447.

13. Бубнова, М. Г. Новая коронавирусная инфекционная болезнь COVID-19: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации / М. Г. Бубнова [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – № 5 (26). – С. 4487.

14. Булаева, Н. И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс : роль в развитии кардиоваскулярной патологии / Н. И. Булаева, Е. З. Голухова // *Креативная кардиология*. – 2013. – № (1). – С. 14–22.

15. Васильева, Е. Ю. Лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Организация работы «инфарктной сети» в Москве / Е. Ю. Васильева, Н. Ф. Плавун, А. И. Калининская, А. И. Сапина, Г. А. Введенский, А. Ю. Лебедева, Д. В. Скрыпник, А. В. Шпектор // *Креативная кардиология*. – 2016. – № 12. – С. 48–53.

16. Васильева, Е. Ю. Организация «инфарктной сети» в Москве и результаты ее работы за пятилетний период / Е. Ю. Васильева, Н. Ф. Плавунов, А. И. Калининская, П. П. Саввинова, А. И. Сапина, Г. А. Введенский, А. Ю. Лебедева, Д. В. Скрыпник, А. В. Шпектор // Эндovasкулярная хирургия. – 2018. – № 2 (5). – С. 288–294.

17. Васильева, Е. Ю. Влияние перенесенной коронавирусной инфекции на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний / Е. Ю. Васильева, А. К. Елизарова // Креативная кардиология. – 2022. – № 3 (16). – С. 237–277.

18. Васильева, Е. Ю. Особенности изменения гемостаза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / Е. Ю. Васильева, А. И. Калининская // Креативная кардиология. – 2021. – № 1 (15). – С. 5–8.

19. Воробьева, О. В. Острый инфаркт миокарда и коронавирусная инфекция (COVID-19) / О. В. Воробьева, А. В. Ласточкин // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – № 1 (10). – С. 93–97.

20. Габбасов, З. А. Роль фенотипа тромбоцитов в патогенезе инфаркта миокарда / З. А. Габбасов // Клиническая геронтология. – 2014. – № 9 (20). – С. 3–11.

21. Громов, А. А. Лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация при инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии / А. А. Громов [и др.] // Вестник Новосибирского государственного университета. – 2006. – № 2 (4). – С. 31–38.

22. Давыдова, Л. А. Острый инфаркт миокарда как осложнение коронавирусной инфекции (клиническое наблюдение) / Л. А. Давыдова [и др.] // Общая реаниматология. – 2022. – № 5 (18). – С. 18–23.

23. Драпкина, О. М. Динамика показателей смертности от острых форм ишемической болезни сердца в Российской Федерации за период с 2015 по 2019 годы / О. М. Драпкина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 5 (26). – С. 88–93.

24. Духин, О. А. Роль тромбина в патогенезе атеросклероза и его осложнений / О. А. Духин, А. Калининская, А. В. Шпектор, Е. Ю. Васильева // Кардиология. – 2022. – № 3 (62). – С. 73–81.

25. Духин, О. А. Состояние тромбоцитарного и плазменного гемостаза как предиктор коронарного кровотока у пациентов с острым инфарктом миокарда / О. А. Духин, А. И. Калининская, Г. И. Русакович, А. С. Анисимова, Ю. Э. Нетылько, П. А. Поляков, Е. Ю. Васильева, А. В. Шпектор // Кардиология. – 2022. – № 7 (62). – С. 31–37.
26. Ежов, М. В. ДИСЛИПИДЕМИЯ 202 : как снизить риск и достичь цели? / М. В. Ежов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2022. – № 3. – С. 59–68.
27. Затейщиков, Д. А. Ассоциация генов TNF и LTA с осложнениями атеросклероза у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца / Д. А. Затейщиков [и др.] // Клиническая практика. – 2013. – № 13 (1). – С. 4–11.
28. Затейщиков, Д. А. Молекулярная кардиология : от расшифровки генетической природы и механизмов развития заболевания до внедрения в клиническую практику / Д. А. Затейщиков, О. О. Фаворова, О. С. Чумакова // Терапевтический архив. – 2022. – № 4 (94). – С. 463–466.
29. Иванцов, Е. Н. Частота сердечно-сосудистых событий после острого коронарного синдрома у пациентов с различной приверженностью к терапии (данные проспективного исследования) / Е. Н. Иванцов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – № 5 (12). – С. 25–29.
30. Изможерова, Н. В. Острое поражение миокарда при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Н. В. Изможерова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – № 5 (20). – С. 98–104.
31. Калининская, А. И. Прогнозирование эффективности тромболитической терапии у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с помощью теста эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии / А. И. Калининская [и др.] // Креативная кардиология. – 2011. – № (2). – С. 42–45.
32. Калининская, А. И. Особенности тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов с острым коронарным синдромом / А. И. Калининская, П. П. Саввинова, Е. Ю. Васильева, А. В. Шпектор // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 9. – С. 12–16.

33. Калинская, А. И. Спонтанная реперфузия у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмент ST / А. И. Калинская, Х. М. Ужахова, Е. Ю. Васильева, А. В. Шпектор // Креативная кардиология. – 2019. – № 2 (13). – С. 173–183.

34. Калинская, А. И. Тромбообразование и эндогенный фибринолиз в отдаленном периоде инфаркта миокарда / А. И. Калинская, О. А. Духин, Х. М. Ужахова, А. В. Шпектор, Е. Ю. Васильева // Креативная кардиология. – 2020. – № 1 (14). – С. 24–34.

35. Калинская, А. И. Особенности гемостаза у пациентов с коронавирусной инфекцией / А. И. Калинская, О. А. Духин, И. А. Молодцов, А. С. Анисимова, Д. А. Сокорев, А. К. Елизарова, О. А. Сапожникова, К. А. Глебова, С. С. Шахиджанов, И. С. Спиридонов, Ф. И. Атауллаханов, А. В. Шпектор, Е. Ю. Васильева // Терапевтический архив. – 2022. – № 7 (94). – С. 876–883.

36. Камалов, А. А. Концептуальные подходы к поиску эффективного лечения новой коронавирусной инфекции на разных этапах / А. А. Камалов, В. Ю. Мареев, Я. А. Орлова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – № 1 (76). – С. 43–50.

37. Карпов, Ю. А. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца / Ю. А. Карпов [и др.] // Кардиологический вестник. – 2015. – № 3 (10). – С. 3–33.

38. Кашталап, В. В. Эндovasкулярная реваскуляризация при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST в России : проблемы и перспективы дальнейшего развития / В. В. Кашталап, И. Н. Завырылина, О. Л. Барбараш // Креативная кардиология. – 2015. – № (3). – С. 5–15.

39. Козлов, И. А. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19 / И. А. Козлов, И. Н. Тюрин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – № 4 (17). – С. 14–22.

40. Концевая, А. В. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году / А. В. Концевая [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – № 2 (14). – С. 156–166.

41. Коротаева, А. А. Провоспалительные цитокины при хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы / А. А. Коротаева, И. В. Жиров, С. Н. Терещенко [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – № 11 (93). – С. 1389–1394.
42. Маянская, С. Д. Эндотелиальная дисфункция и острый коронарный синдром / С. Д. Маянская, А. Д. Куимов // Российский кардиологический журнал. – 2001. – № (2). – С. 76–84.
43. Минушкина, Л. О. Генетический полиморфизм генов цитокинов системы воспаления и состояние сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией / Л. О. Минушкина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2017. – № 2 (23). – С. 103–111.
44. Некрасова, Л. А. Возможность использования показателей клинического анализа крови в оценке воспалительного статуса пациентов с COVID-19 / Л. А. Некрасова [и др.] // Клиническая практика. – 2022. – № 1 (13). – С. 14–21.
45. Никонов, В. В. Тромбоцитарный гемостаз и антитромбоцитарная терапия при остром коронарном синдроме / В. В. Никонов, Е. И. Киношенко // Новости медицины и фармации. – 2011. – № (3). – С. 5–12.
46. Остроумова, О. Д. Сочетание артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца-проблема номер один современной кардиологической практики / О. Д. Остроумова, В. А. Дудаев, В. М. Фомина // Системные гипертензии. – 2015. – № 1 (12). – С. 70–75.
47. Охота, С. Д. Фактор фон Виллебранда и сердечно-сосудистая патология / С. Д. Охота [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2022. – № (4). – С. 10–24.
48. Пинегина, Н. В. Лейкоцитарно-тромбоцитарные комплексы в патогенезе острого коронарного синдрома. Часть 2 / Н. В. Пинегина // Креативная кардиология. – 2016. – № 3 (10). – С. 201–209.
49. Пириев, А. М. Инфаркт миокарда и COVID-19 / А. М. Пириев, С. Б. Зубков // Медицина завтрашнего дня. – 2022. – С. 17–18.
50. Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца [Электронный ресурс] // Российское кардиологическое общество. – 2020. – Режим

доступа: <https://www.scardio.ru/content/Guidelines/2020/ClinicrekomIBS-unlocked.pdf>.

51. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы [Электронный ресурс] // Российское кардиологическое общество. – 2020. – Режим доступа: <https://www.scardio.ru/content/Guidelines/2020/ClinicrekomOKSsST-unlocked.pdf>.

52. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы [Электронный ресурс] // Российское кардиологическое общество. – 2020. – Режим доступа: <https://www.scardio.ru/content/Guidelines/2020/ClinicrekomOKSbST-unlocked.pdf>.

53. Рыжкова, Е. В. Хемилюминесценция тромбоцитов и эндотелиальная дисфункция у пациентов с острым инфарктом миокарда / Е. В. Рыжкова [и др.] // Креативная кардиология. – 2016. – № 3 (10). – С. 195–200.

54. Саввинова, П. П. Взаимосвязь данных коронарографии и лабораторных параметров образования и лизиса тромба у больных острым коронарным синдромом / П. П. Саввинова, А. И. Калининская, В. Н. Манчуров, К. В. Анисимов, Е. Ю. Васильева, А. В. Шпектор // Эндоваскулярная хирургия. – 2019. – № 3 (6). – С. 207–213.

55. Саввинова, П. П. Эндогенный фибринолиз и ишемическая болезнь сердца / П. П. Саввинова, А. И. Калининская // Креативная кардиология. – 2018. – № 4 (12). – С. 341–352.

56. Сергиенко, И. В. Экстремальная категория риска в системе стратификации сердечно-сосудистых осложнений / И. В. Сергиенко // Атеросклероз и Дислипидемии. – 2018. – № 33 (4). – С. 8–16.

57. Скородумова, Е. Г. Инфаркт миокарда и COVID-19 в «нековидном» стационаре : эпидемиология, годичный анализ / Е. Г. Скородумова [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2022. – № 4 (22). – С. 34–38.

58. Смирнова, Е. С. Состояние сердечно-сосудистой системы и показатели гемостаза у пациентов с гипергликемией на фоне инфаркта миокарда / Е. С. Смирнова [и др.] // Медицинский журнал. – 2015. – № (4). – С. 118–121.

59. Соколова, Н. Ю. Реваскуляризация миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца : стратификация периоперационных и отдаленных рисков / Н. Ю. Соколова, Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2016. – № 1 (10). – С. 25–36.

60. Стародубов, В. И. COVID-19 в России : эволюция взглядов на пандемию (часть 1) / В. И. Стародубов [и др.] // Вестник РАМН. – 2022. – № 3 (77). – С. 199–207.

61. Терещенко, С. Н. Лечение острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи / С. Н. Терещенко, И. В. Жиров // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – № 3 (10).

62. Уразовская, И. Л. Влияние состояния эндотелия на возможность спонтанного тромболизиса у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / И. Л. Уразовская [и др.] // Креативная кардиология. – 2008. – № 1 (2). – С. 36–38.

63. Устинова, Е. С. Сложности дифференциальной диагностики синдрома Такоцубо и острого инфаркта миокарда на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Е. С. Устинова // Кардиология : Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – № 26 (1). – С. 59–64.

64. Шевченко, О. П. Клиническое значение растворимого CD40 лиганда у больных ишемической болезнью сердца / О. П. Шевченко, О. Ф. Природова, А. О. Шевченко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – № 7 (5). – С. 101–111.

65. Шлык, И. Ф. Информативность метода тромбодинамики в оценке состояния гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца / И. Ф. Шлык // Медицинский вестник Юга России. – 2019. – № 2 (10). – С. 48–54.

66. Шнейдер, Ю. А. Острый инфаркт миокарда и кардиогенный шок у пациента с COVID-19 / Ю. А. Шнейдер [и др.] // Кардиология. – 2021. – № 11 (61). – С. 104–107.

67. Шпектор, А. В. Кардиология. Клинические лекции / А. В. Шпектор, Е. Ю. Васильева. – Москва : АСТ, 2008. – 1124 с.

68. Яковлев, С. А. Эхокардиографические особенности пациентов с COVID-19 без существенной исходной сердечно-сосудистой патологии / С. А. Яковлев, О. А. Духин, А. И. Калинин, Е. В. Рыжкова, Э. В. Андреева, А. Ю. Лебедева, Е. Ю. Васильева, А. В. Шпектор // Креативная кардиология. – 2021. – № 3 (15). – С. 367–376.

69. Aarsetøy, R. Complement component 7 is associated with total- and cardiac death in chest-pain patients with suspected acute coronary syndrome / R. Aarsetøy [et al.] // BMC Cardiovascular Disorders. – 2021. – Vol. 1 (21). – P. 1–12.

70. Ackermann, M. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020.

71. Aggio, A. Endothelium/nitric oxide mechanism mediates vasorelaxation and counteracts vasoconstriction induced by low concentration of flavanols / A. Aggio [et al.] // European journal of nutrition. – 2013. – Vol. 1 (52). – P. 263–272.

72. Ahmad, M. Apolipoprotein B in cardiovascular risk assessment / M. Ahmad, A. D. Sniderman, R. A. Hegele // CMAJ : Canadian Medical Association Journal. – 2023. – Vol. 33 (195). – P. E1124.

73. Ali, F. Y. Antiplatelet Actions of Statins and Fibrates Are Mediated by PPARs / F. Y. Ali [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2009. – Vol. 5 (29). – P. 706–711.

74. Allahverdian, S. Contribution of intimal smooth muscle cells to cholesterol accumulation and macrophage-like cells in human atherosclerosis / S. Allahverdian [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 15 (129). – P. 1551–1559.

75. Amara, U. Molecular Intercommunication between the Complement and Coagulation Systems / U. Amara [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2010. – Vol. 9 (185). – P. 5628–5636.

76. Andreotti, F. Prolonged endogenous fibrinolysis predicts reduced survival after acute coronary syndromes / F. Andreotti, E. P. Navarese, F. Crea // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 13 (39). – P. 1086–1088.

77. Angioni, R. Age-severity matched cytokine profiling reveals specific signatures in Covid-19 patients / R. Angioni [et al.] // *Cell Death & Disease*. – 2020. – Vol. 11 (11). – P. 1–12.

78. Antunes, R. F. The role of costimulatory receptors of the tumour necrosis factor receptor family in atherosclerosis / R. F. Antunes, J. – P. Kaski, I. E. Dumitriu // *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. – 2012. – P. 1–16.

79. Aoki, I. Platelet-Dependent Thrombin Generation in Patients With Hyperlipidemia / I. Aoki [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1997. – Vol. 1 (30). – P. 91–96.

80. Argraves, W. S. Fibulin-1 and fibrinogen in human atherosclerotic lesions / W. S. Argraves [et al.] // *Histochemistry and cell biology*. – 2009. – Vol. 5 (132). – P. 559–565.

81. Armstrong, S. M. Endothelial activation and dysfunction in the pathogenesis of influenza A virus infection / S. M. Armstrong, I. Darwish, W. L. Lee // *Virulence*. – 2013. – Vol. 6 (4).

82. Asada, M. Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein Levels and the Incidence of Cardiovascular Disease in a General Japanese Population : The Hisayama Study / M. Asada [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – Vol. 21 (8).

83. Aslanger, E. K. Beyond the ST-segment in Occlusion Myocardial Infarction (OMI) : Diagnosing the OMI-nous / E. K. Aslanger // *Turkish journal of emergency medicine*. – 2022. – Vol. 1 (23). – P. 1–4.

84. Aslanger, E. K. STEMI : A transitional fossil in MI classification? / E. K. Aslanger, P. H. Meyers, S. W. Smith // *Journal of electrocardiology*. – 2021. – No. 65. – P. 163–169.

85. Bahrmann, P. Incidence and distribution of occluded culprit arteries and impact of coronary collaterals on outcome in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and early invasive treatment strategy / P. Bahrmann [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. – 2011. – Vol. 5 (100). – P. 457–467.

86. Balandina, A. N. Thrombodynamics-A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment / A. N. Balandina [et al.] // *PloS one*. – 2018. – Vol. 6 (13).

87. Bauer, D. – P. Use of Statins and Fracture : Results of 4 Prospective Studies and Cumulative Meta-analysis of Observational Studies and Controlled Trials / D. – P. Bauer [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2004. – Vol. 2 (164). – P. 146–152.

88. Behbodikhah, J. Apolipoprotein B and Cardiovascular Disease : Biomarker and Potential Therapeutic Target / J. Behbodikhah [et al.] // *Metabolites*. – 2021. – Vol. 10 (11).

89. Berton, G. C-reactive protein in acute myocardial infarction : Association with heart failure / G. Berton [et al.] // *American Heart Journal*. – 2003. – Vol. 6 (145). – P. 1094–1101.

90. Bhatia, H. S. Lipoprotein(a), platelet function and cardiovascular disease / H. S. Bhatia [et al.] // *Nature Reviews Cardiology* 2023. – 2023. – P. 1–13.

91. Binti, N. N. Association of albumin, fibrinogen, and modified proteins with acute coronary syndrome / N. N. Binti [et al.] // *PloS one*. – 2022. – Vol. 7 (17).

92. Boekholdt, S. M. IL-8 Plasma Concentrations and the Risk of Future Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Men and Women / S. M. Boekholdt [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2004. – Vol. 8 (24). – P. 1503–1508.

93. Bom, J. G. Van der. Tissue Plasminogen Activator and Risk of Myocardial Infarction / J. G. Van der Bom [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 12 (95). – P. 2623–2627.
94. Bonaca, M. P. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction / M. P. Bonaca [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 19 (372). – P. 1791–1800.
95. Borén, J. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease : pathophysiological, genetic, and therapeutic insights : a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel / J. Borén [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 24 (41). – P. 2313–2330.
96. Boshuizen, M.–P. S. De Interferons as Essential Modulators of Atherosclerosis / M.–P. S. Boshuizen, M. P. J. Winther // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2015. – Vol. 7 (35). – P. 1579–1588.
97. Bourcier, T. HMG CoA Reductase Inhibitors Reduce Plasminogen Activator Inhibitor-1 Expression by Human Vascular Smooth Muscle and Endothelial Cells / T. Bourcier, P. Libby // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2000. – Vol. 2 (20). – P. 556–562.
98. Brisse, E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) : A heterogeneous spectrum of cytokine-driven immune disorders / E. Brisse, C. H. Wouters, P. Matthys // *Cytokine & Growth Factor Reviews*. – 2015. – Vol. 3 (26). – P. 263–280.
99. Brunner, H. I. Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis With and Without Fever at Baseline : Results From an Open-Label, Active-Treatment Extension Study / H. I. Brunner [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. – 2020. – Vol. 12 (72). – P. 2147–2158.
100. Bu, D. X. Statin-induced Kruppel-like factor 2 expression in human and mouse T cells reduces inflammatory and pathogenic responses / D. X. Bu [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2010. – Vol. 6 (120). – P. 1961–1970.
101. Byrne, R. A. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes / R. A. Byrne [et al.] // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 38 (44). – P. 3720–3826.

102. Baigent, C. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment : prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins / C. Baigent [et al.] // *Lancet* (London, England). – 2005. – Vol. 9493 (366). – P. 1267–1278.

103. Cannon, C. P. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes / C. P. Cannon [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2004. – Vol. 15 (350). – P. 1495–1504.

104. Cannon, C. P. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes / C. P. Cannon [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 25 (372). – P. 2387–2397.

105. Carbonara, R. Correlation between endothelial dysfunction and myocardial damage in acute phase of Tako-Tsubo cardiomyopathy : brachial flow mediated dilation as a potential marker for assessment of patient with Tako-Tsubo / R. Carbonara [et al.] // *Heart and Vessels*. – 2018. – Vol. 3 (33). – P. 291–298.

106. Carsana, L. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy : a two-centre descriptive study / L. Carsana [et al.] // *The Lancet. Infectious diseases*. – 2020. – Vol. 10 (20). – P. 1135–1140.

107. Caterina, R. De Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines / R. De Caterina [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1995. – Vol. 1 (96). – P. 60–68.

108. Cayla, G. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC) : an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial / Cayla G. [et al.] // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 10055 (388). – P. 2015–2022.

109. Cegla, J. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a) : A call to action / J. Cegla [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2019. – No. 291. – P. 62–70.

110. Celermajer, D. S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer [et al.] // *Lancet* (London, England). – 1992. – Vol. 8828 (340). – P. 1111–1115.

111. Chansaenroj, J. Long-term specific IgG response to SARS-CoV-2 nucleocapsid protein in recovered COVID-19 patients / J. Chansaenroj [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 1 (11). – P. 1–8.

112. Chataway, J. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT) : A randomised, placebo-controlled, phase 2 trial / J. Chataway [et al.] // *The Lancet*. – 2014. – Vol. 9936 (383). – P. 2213–2221.

113. Chen, J. Yi. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis / J. Yi Chen [et al.] // *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. – 2018. – No. 97. – P. 423–428.

114. Chen, Z. Simvastatin reduces neointimal thickening in low-density lipoprotein receptor-deficient mice after experimental angioplasty without changing plasma lipids / Z. Chen [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 1 (106). – P. 20–23.

115. Choi, K. H. Clinical Usefulness of PRECISE-DAPT Score for Predicting Bleeding Events in Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention : An Analysis from the SMART-DATE Randomized Trial / K. H. Choi [et al.] // *Circulation : Cardiovascular Interventions*. – 2020. – Vol. 5 (13).

116. Chopra, V. Is statin use associated with reduced mortality after pneumonia? A systematic review and meta-analysis / V. Chopra [et al.] // *American Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 11 (125). – P. 1111–1123.

117. Christopoulos, C. Impaired thrombolytic status predicts adverse cardiac events in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention / C. Christopoulos [et al.] // *Thromb Haemost*. – 2017. – Vol. 3 (117). – P. 457–470.

118. Chung, E. S. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure : results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial / E. S. Chung [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 25 (107). – P. 3133–3140.

119. Clarke, R. Apolipoprotein Proteomics for Residual Lipid-Related Risk in Coronary Heart Disease / R. Clarke [et al.] // *Circulation Research*. – 2023. – Vol. 4 (132). – P. 452–464.

120. Collet, J. P. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-interruption) : A randomised trial / J. P. Collet [et al.] // *The Lancet*. – 2014. – Vol. 9954 (384). – P. 1577–1585.

121. Collins, R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial / R. Collins [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2002. – Vol. 9326 (360). – P. 7–22.

122. Cosentino, F. Endothelial dysfunction and stroke / F. Cosentino [et al.] // *Journal of cardiovascular pharmacology*. – 2001. – Vol. Suppl. 2 (38).

123. Crayne, C. B. The immunology of macrophage activation syndrome / C. B. Crayne [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. FEB (10). – P. 433348.

124. Custodis, F. Association of RhoGDI α with Rac1 GTPase mediates free radical production during myocardial hypertrophy / F. Custodis [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2006. – Vol. 2 (71). – P. 342–351.

125. Dabravolski, S. A. The Role of the VEGF Family in Atherosclerosis Development and Its Potential as Treatment Targets / S. A. Dabravolski [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 2 (23). – P. 931.

126. Dai, H. Global, regional, and national burden of ischaemic heart disease and its attributable risk factors, 1990-2017 : Results from the Global Burden of Disease Study 2017 / H. Dai [et al.] // *European Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes*. – 2022. – Vol. 1 (8). – P. 50–60.

127. DeWood, M. A. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction / M. A. DeWood [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 1980. – Vol. 16 (303). – P. 897–902.

128. Díez-Delhoyo, F. Prevalence of Microvascular and Endothelial Dysfunction in the Nonculprit Territory in Patients With Acute Myocardial Infarction / F. Díez-Delhoyo [et al.] // *Circulation. Cardiovascular interventions*. – 2019. – Vol. 2 (12).

129. Disanza, A. Actin polymerization machinery : the finish line of signaling networks, the starting point of cellular movement / A. Disanza [et al.] // Cellular and molecular life sciences : CMLS. – 2005. – Vol. 9 (62). – P. 955–970.

130. Downs, J. R. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels : results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study / J. R. Downs [et al.] // JAMA. – 1998. – Vol. 20 (279). – P. 1615–1622.

131. Duarte Lau, F. Lipoprotein(a) and its Significance in Cardiovascular Disease : A Review / F. Duarte Lau, R. P. Giugliano // JAMA cardiology. – 2022. – Vol. 7 (7). – P. 760–769.

132. Dubourg, V. EGFR activation differentially affects the inflammatory profiles of female human aortic and coronary artery endothelial cells / V. Dubourg [et al.] // Scientific reports. – 2023. – Vol. 1 (13).

133. El-Sisi, A. A. Atorvastatin improves erectile dysfunction in patients initially irresponsive to Sildenafil by the activation of endothelial nitric oxide synthase / A. A. El-Sisi [et al.] // International Journal of Impotence Research. – 2013. – Vol. 4 (25). – P. 143–148.

134. Emanuele, E. Association of plasma eotaxin levels with the presence and extent of angiographic coronary artery disease / E. Emanuele [et al.] // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 1 (186). – P. 140–145.

135. Erichsen, R. Long-term Statin Use and the Risk of Gallstone Disease : A Population-based Case-Control Study / R. Erichsen [et al.] // American Journal of Epidemiology. – 2011. – Vol. 2 (173). – P. 162–170.

136. Fan, B. E. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection / B. E. Fan [et al.] // American Journal of Hematology. – 2020. – Vol. 6 (95). – P. E131–E134.

137. Fang, L. Systemic inflammatory response following acute myocardial infarction / L. Fang [et al.] // Journal of Geriatric Cardiology. – 2015. – No. 12. – P. 305–312.

138. Fang, Z. Characteristics of immunogenic and tolerogenic dendritic cells within the arterial wall in atherosclerosis and in vitro / Z. Fang [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2014. – Vol. 12 (7). – P. 4846.

139. Filkova, A. A. Reversible platelet aggregation in the presence of calcium ions : mechanisms and potential value / A. A. Filkova, M. Pantelev, A. N. Sveshnikova // *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. – 2019. – Vol. 3 (18). – P. 120–129.

140. Fingleton, B. Matrix metalloproteinases as regulators of inflammatory processes / B. Fingleton // *Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research*. – 2017. – Vol. 11 Pt. A (1864). – P. 2036–2042.

141. Folestad, E. PDGF-C and PDGF-D signaling in vascular diseases and animal models / E. Folestad, A. Kunath, D. Wågsäter // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2018. – No. 62. – P. 1–11.

142. Foley, J. H. Interplay between fibrinolysis and complement : Plasmin cleavage of iC3b modulates immune responses / J. H. Foley [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. – Vol. 4 (13). – P. 610–618.

143. Franco-Chuaire, M. L. Pigment epithelium-derived factor : clinical significance in estrogen-dependent tissues and its potential in cancer therapy / M. L. Franco-Chuaire, S. Ramírez-Clavijo, L. Chuaire-Noack // *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. – 2015. – Vol. 9 (18). – P. 837.

144. Frey, N. Cytokine Release Syndrome with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy / N. Frey, D. Porter // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2019. – Vol. 4 (25). – P. e123–e127.

145. Gager, G. M. Interleukin-6 level is a powerful predictor of long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndrome / G. M. Gager [et al.] // *Vascular Pharmacology*. – 2020. – No. 135. – P. 106806.

146. Gaither, C. Determination of the concentration range for 267 proteins from 21 lots of commercial human plasma using highly multiplexed multiple reaction monitoring mass spectrometry / C. Gaither [et al.] // *Analyst*. – 2020. – Vol. 10 (145). – P. 3634–3644.

147. Georgakis, M. K. Association of Circulating Monocyte Chemoattractant Protein-1 Levels With Cardiovascular Mortality : A Meta-analysis of Population-Based Studies / M. K. Georgakis [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2021. – Vol. 5 (6). – P. 587–592.

148. GG, S. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes : the MIRACL study : a randomized controlled trial / S. GG [et al.] // *JAMA*. – 2001. – Vol. 13 (285). – P. 1711.

149. Glynn, R. J. A Randomized Trial of Rosuvastatin in the Prevention of Venous Thromboembolism / R. J. Glynn [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 18 (360). – P. 1851–1861. – DOI 10.1056/NEJMoa0900241.

150. Goodarzynejad, H. Editorial : The role of sex in coronary artery disease / H. Goodarzynejad, M. Sheikh Fathollahi, A. Shafiee // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – No. 10.

151. Görlinger, K. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management / K. Görlinger [et al.] // *Korean Journal of Anesthesiology*. – 2019. – Vol. 4 (72). – P. 297.

152. Gorog, D. A. Prognostic Value of Plasma Fibrinolysis Activation Markers in Cardiovascular Disease / D. A. Gorog // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 24 (55). – P. 2701–2709.

153. Gorog, D. A. Impaired Spontaneous/Endogenous Fibrinolytic Status as New Cardiovascular Risk Factor? : JACC Review Topic of the Week / D. A. Gorog, G. Y. H. Lip // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 10 (74). – P. 1366–1375.

154. Gram, J. Cholesterol-lowering, simvastatin, and coronary heart disease / J. Gram, J. Jespersen // *The Lancet*. – 1995. – Vol. 8949 (345). – P. 592.

155. Grayston, J. T. Infection with *Chlamydia pneumoniae* as a cause of coronary heart disease : The hypothesis is still untested / J. T. Grayston [et al.] // *Pathogens and Disease*. – 2015. – Vol. 1 (73).

156. Gulati, M. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain : A Report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / Gulati M. [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 22 (144). – P. E368–E454.

157. Halimeh, S. Multiplate whole blood impedance point of care aggregometry : preliminary reference values in healthy infants, children and adolescents / S. Halimeh [et al.] // *Klinische Padiatrie*. – 2010. – Vol. 3 (222). – P. 158–163.

158. Hays, A. G. Regional coronary endothelial function is closely related to local early coronary atherosclerosis in patients with mild coronary artery disease : pilot study / A. G. Hays [et al.] // *Circulation. Cardiovascular imaging*. – 2012. – Vol. 3 (5). – P. 341–348.

159. Heinonen, S. E. The effects of VEGF-A on atherosclerosis, lipoprotein profile, and lipoprotein lipase in hyperlipidaemic mouse models / S. E. Heinonen [et al.] // *Cardiovascular research*. – 2013. – Vol. 4 (99). – P. 716–723.

160. Henry, B. M. [et al.] Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) : A meta-analysis / B. M. Henry // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2020. – Vol. 7 (58). – P. 1021–1028.

161. Herold, T. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19 / T. Herold [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 1 (146). – P. 128-136.e4.

162. Hsu, P. – P. Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily Member 21 Induces Endothelial-Mesenchymal Transition in Coronary Artery Endothelium of Type 2 Diabetes Mellitus / P. – P. Hsu [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 6 (10). – P. 1282.

163. Huber-Lang, M. Generation of C5a in the absence of C3 : a new complement activation pathway / M. Huber-Lang [et al.] // *Nature Medicine*. – 2006. – Vol. 6 (12). – P. 682–687.

164. Hulshof, A. M. Rotational Thromboelastometry in High-Risk Patients on Dual Antithrombotic Therapy After Percutaneous Coronary Intervention / A. M. Hulshof [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – No. 8. – P. 788137.

165. Hung, C. S. Prevalence and outcome of patients with non-ST segment elevation myocardial infarction with occluded «culprit» artery – a systemic review and

meta-analysis / C. S. Hung [et al.] // *Critical care* (London, England). – 2018. – Vol. 1 (22).

166. Hyseni, A. Chronic dysfunction of the endothelium is associated with mortality in acute coronary syndrome patients / A. Hyseni [et al.] // *Thrombosis research*. – 2013. – Vol. 3 (131). – P. 198–203.

167. Ilczuk, T. The study of the protein complement in myocardial infarction / T. Ilczuk [et al.] // *Immunol. Lett.* – 2014. – Vol. 162 (1 Pt A). – P. 262–268.

168. Janjić, K. L-mimosine and hypoxia can increase angiogenin production in dental pulp-derived cells / K. Janjić [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2017. – Vol. 1 (17). – P. 1–7.

169. Jariwala, N. Matrikines as mediators of tissue remodeling / N. Jariwala [et al.] // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2022. – No. 185. – P. 114240.

170. JC, L. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease / L. JC [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2005. – Vol. 14 (352). – P. 97–99.

171. Jebari-Benslaiman, S. Pathophysiology of Atherosclerosis / S. Jebari-Benslaiman [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23 (6). – P. 3346

172. Jenny, L. MASP-1 of the complement system alters fibrinolytic behaviour of blood clots / L. Jenny [et al.] // *Molecular Immunology*. – 2019. – No. 114. – P. 1–9.

173. Ji, T. Fibulin 1, targeted by microRNA-24-3p, promotes cell proliferation and migration in vascular smooth muscle cells, contributing to the development of atherosclerosis in APOE^{-/-} mice / T. Ji [et al.] // *Gene*. – 2024. – No. 898. – P. 148129.

174. Jin, Y. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19 : from basic mechanisms to potential therapeutic approaches / Y. Jin [et al.] // *Signal transduction and targeted therapy*. – 2020. – Vol. 1 (5).

175. Jones, I.–P. Roles of pigment epithelium-derived factor in cardiomyocytes : implications for use as a cardioprotective therapeutic / I.–P. Jones, C. R. Dass // *The Journal of pharmacy and pharmacology*. – 2023. – Vol. 6 (75). – P. 746–757.

176. Jougasaki, M. Statins suppress interleukin-6-induced monocyte chemo-attractant protein-1 by inhibiting Janus kinase/signal transducers and activators of

transcription pathways in human vascular endothelial cells / M. Jougasaki [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 2010. – Vol. 6 (159). – P. 1294–1303.

177. Kalinskaya, A. Circulating Cytokines in Myocardial Infarction Are Associated With Coronary Blood Flow / A. Kalinskaya, O. Dukhin, A. Lebedeva, E. Maryukhnich, G. Rusakovich, D. Vorobyeva, A. Shpektor, L. Margolis, E. Vasilieva // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – No. 13.

178. Kalinskaya, A. Targeted Blood Plasma Proteomics and Hemostasis Assessment of Post COVID-19 Patients with Acute Myocardial Infarction / A/ Kalinskaya, D. Vorobyeva, G. Rusakovich, E. Maryukhnich, A. Anisimova, O. Dukhin, A. Elizarova, O. Ivanova, A. Bugrova, A. Brzhozovskiy, A. Kononikhin, E. Nikolaev, E. Vasilieva // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 7 (24).

179. Kaptoge, S. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease : new prospective study and updated meta-analysis / S. Kaptoge [et al.] // *European heart journal*. – 2014. – Vol. 9 (35).

180. Karwowski, J. Relationship between an infarct-related artery, acute total coronary occlusion, and mortality in patients with ST-segment and non-ST-segment myocardial infarction / J. Karwowski [et al.] // *Polish Archives of Internal Medicine*. – 2017. – Vol. 6 6 (127 127). – P. 401–411.

181. Kato, K. Adrenomedullin gene delivery attenuates myocardial infarction and apoptosis after ischemia and reperfusion / K. Kato [et al.] // *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. – 2003. – Vol. 4 54-4 (285). – P. 1506–1514.

182. Kato, K. Adrenomedullin gene delivery attenuates myocardial infarction and apoptosis after ischemia and reperfusion / K. Kato [et al.] // *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. – 2003. – Vol. 4 54-4 (285). – P. 1506–1514.

183. Kaufman, L. Partitioning Around Medoids (Program PAM) ; *Wiley Series in Probability and Statistics* / L. Kaufman, P. J. Rousseeuw. – John Wiley & Sons, Inc. : Hoboken, NJ, USA, 1990. – P. 68–125.

184. Kayaaslan, B. Post-COVID syndrome : A single-center questionnaire study on 1007 participants recovered from COVID-19 / B. Kayaaslan [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2021. – Vol. 12 (93). – P. 6566–6574.
185. Kim, S. S. Clinical outcomes of acute myocardial infarction with occluded left circumflex artery / S. S. Kim [et al.] // *Journal of Cardiology*. – 2011. – Vol. 3 (57). – P. 290–296.
186. Kinlay, S. High-Dose Atorvastatin Enhances the Decline in Inflammatory Markers in Patients With Acute Coronary Syndromes in the MIRACL Study / S. Kinlay [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 13 (108). – P. 1560–1566.
187. Kishimoto, K. Hypoxia-induced up-regulation of angiogenin, besides VEGF, is related to progression of oral cancer / K. Kishimoto [et al.] // *Oral Oncology*. – 2012. – Vol. 11 (48). – P. 1120–1127.
188. Kiss, M. G. The multifaceted impact of complement on atherosclerosis / M. G. Kiss, C. J. Binder // *Atherosclerosis*. – 2022. – No. 351. – P. 29–40.
189. Klok, F. A. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F. A. Klok [et al.] // *Thrombosis research*. – 2020. – No. 191. – P. 145–147.
190. Kollias, A. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients : emerging evidence and call for action / A. Kollias [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2020. – Vol. 5 (189). – P. 846–847.
191. Korobova, Z. R. Macrophage-Derived Chemokine MDC/CCL22 : An Ambiguous Finding in COVID-19 / Z. R. Korobova, N. A. Arsentieva, A. A. Totolian // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 17 (24). – P. 13083.
192. Korpallová, B. Role of Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry in the Management of Cardiovascular Diseases / B. Korpallová [et al.] // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2018. – Vol. 8 (24). – P. 1199–1207.

193. Koten, K. Serum interferon-gamma-inducible protein 10 level was increased in myocardial infarction patients, and negatively correlated with infarct size / K. Koten [et al.] // *Clinical Biochemistry*. – 2008. – Vol. 1 (41). – P. 30.

194. Kouri, F. M., Transforming growth factor- α , a novel mediator of strain-induced vascular remodeling / F. M. Kouri, O. Eickelberg // *Circulation Research*. – 2006. – Vol. 4 (99). – P. 348–350.

195. Kudo, S. SmgGDS as a crucial mediator of the inhibitory effects of statins on cardiac hypertrophy and fibrosis : Novel mechanism of the pleiotropic effects of statins / S. Kudo [et al.] // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 5 (67). – P. 878–889.

196. Kuneman, J. H. Sex differences in coronary artery disease / J. H. Kuneman, J. J. Bax // *Commentary Neth. Heart J*. – 2021. – No. 29. – P. 486–489.

197. Lacaze, P. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Relation to Lipoprotein(a) Genotypes / P. Lacaze [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2022. – Vol. 14 (80). – P. 1287–1298.

198. Lang, R. M. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults : an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography. – 2015. – Vol. 1 (28). – P. 1-39.e14.

199. LaRosa, J.–P. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease / J.–P. LaRosa [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2005. – Vol. 352 (14). – P. 1425–1435. – DOI 10.1056/NEJMoa050461.

200. Larsen, S. B. Platelet Turnover in Stable Coronary Artery Disease – Influence of Thrombopoietin and Low-Grade Inflammation / S. B. Larsen [et al.] // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 1 (9).

201. Laufs, U. Upregulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase by HMG CoA Reductase Inhibitors / U. Laufs [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 12 (97). – P. 1129–1135.

202. Laufs, U. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing Rho GTPase-induced down-

regulation of p27(Kip1) / U. Laufs [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 1999. – Vol. 31 (274). – P. 21926–21931.

203. Laufs, U. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase / U. Laufs, J. K. Liao // *Journal of Biological Chemistry*. – 1998. – Vol. 37 (273). – P. 24266–24271.

204. Lebedeva, A. Productive Cytomegalovirus Infection Is Associated With Impaired Endothelial Function in ST-Elevation Myocardial Infarction / A. Lebedeva [et al.] // *American Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 1 (133). – P. 133–142.

205. Lebedeva, A. Comprehensive Cytokine Profiling of Patients with COVID-19 Receiving Tocilizumab Therapy / A. Lebedeva, I. Molodtsov, A. Anisimova, A. Berestovskaya, O. Dukhin, A. Elizarova, W. Fitzgerald, D. Fomina, K. Glebova, O. Ivanova, A. Kalinskaya, A. Lebedeva, M. Lysenko, E. Maryukhnich, E. Misyurina, D. Protsenko, A. Rosin, O. Sapozhnikova, D. Sokorev, A. Shpektor, D. Vorobyeva, E. Vasilieva, L. Margolis // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 14 (23). – P. 7937.

206. Lemos, J. A. De. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes : phase Z of the A to Z trial / J. A. De Lemos [et al.] // *JAMA*. – 2004. – Vol. 11 (292). – P. 1307–1316.

207. Lepper, P. Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) is associated with total and cardiovascular mortality in individuals with or without stable coronary artery disease—results / P. Lepper [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 219 (1). – P. 291–297.

208. Li, M. Inhibition of serotonin-induced mitogenesis, migration, and ERK MAPK nuclear translocation in vascular smooth muscle cells by atorvastatin / M. Li [et al.] // *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2007. – Vol. 2 (293). – P. 463–471.

209. Li, S. The Early Predictive Value of Circulating Monocytes and Eosinophils in Coronary DES Restenosis / S. Li [et al.] // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2022. – No. 9.

210. Liang, J. PEDF Protects Endothelial Barrier Integrity during Acute Myocardial Infarction via 67LR / J. Liang [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 3 (24). – P. 2787.

211. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby // *Nature*. – 2002. – Vol. 6917 (420). – P. 868–874.

212. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2012. – Vol. 9 (32). – P. 2045–2051.

213. Libby, P. Atherosclerosis / P. Libby [et al.] // *Nature reviews. Disease primers*. – 2019. – Vol. 1 (5).

214. Libby, P. The changing landscape of atherosclerosis / P. Libby // *Nature*. – 2021. – Vol. 7855 (592). – P. 524–533.

215. Ling, L. Longitudinal Cytokine Profile in Patients With Mild to Critical COVID-19 / L. Ling [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – No. 12. – P. 763292.

216. Linton, M. F. Macrophage Apoptosis and Efferocytosis in the Pathogenesis of Atherosclerosis / M. F. Linton [et al.] // *Circulation Journal*. – 2016. – Vol. 11 (80). – P. 2259–2268.

217. LIPID Study Group Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels // *The New England journal of medicine*. – 1998. – Vol. 19 (339). – P. 1349–1357.

218. Lippi, G. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections : A meta-analysis / G. Lippi, M. Plebani, B. M. Henry // *Clinica Chimica Acta*. – 2020. – No. 506. – P. 145–148.

219. Liu, S. Serum Cytokines Predict the Severity of Coronary Artery Disease Without Acute Myocardial Infarction / S. Liu [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – No. 9. – P. 896810.

220. Loguinova, M. Monocytes of Different Subsets in Complexes with Platelets in Patients with Myocardial Infarction / M. Loguinova [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2018. – Vol. 11 (118). – P. 1969–1981.

221. Lusis, A. J. Atherosclerosis / A. J. Lusis // *Nature*. – 2000. – Vol. 6801 (407). – P. 233–241.

222. MacLean, B. Skyline : an open source document editor for creating and analyzing targeted proteomics experiments / B. MacLean [et al.] // *Bioinformatics*. – 2010. – Vol. 7 (26). – P. 966–968.

223. MacLean, B. X. Using Skyline to Analyze Data-Containing Liquid Chromatography, Ion Mobility Spectrometry, and Mass Spectrometry Dimensions / B. X. MacLean [et al.] // *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*. – 2018. – Vol. 11 (29). – P. 2182–2188.

224. Mallhi, T. H. Biochemical Association of MTHFR C677T Polymorphism with Myocardial Infarction in the Presence of Diabetes Mellitus as a Risk Factor / T. H. Mallhi [et al.] // *Metabolites*. – 2023. – Vol. 2 (13).

225. Mancini, I. The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients / I. Mancini [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. – 2021. – Vol. 2 (19). – P. 513–521.

226. Mangalmurti, N. Cytokine Storms : Understanding COVID-19 / N. Mangalmurti, C. A. Hunter // *Immunity*. – 2020. – Vol. 1 (53). – P. 19–25.

227. Mann, D. L. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure : results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL) / D. L. Mann [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 13 (109). – P. 1594–1602.

228. Margaritis, M. Endothelial dysfunction in HIV infection : experimental and clinical evidence on the role of oxidative stress / M. Margaritis // *Annals of Research Hospitals*. – 2019. – Vol. 0 (3). – P. 7–7.

229. Massaro, M. Statins inhibit cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 in human endothelial cells : anti-angiogenic actions possibly contributing to plaque stability / M. Massaro [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2010. – Vol. 2 (86). – P. 311–320.

230. Mauri, L. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents / L. Mauri [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 23 (371). – P. 2155–2166.

231. McCarey, D. W. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA) : Double-blind, randomised placebo-controlled trial / D. W. McCarey [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 9426 (363). – P. 2015–2021.

232. McElvaney, O. J. A linear prognostic score based on the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts outcomes in COVID-19 / O. J. McElvaney [et al.] // *EBioMedicine*. – 2020. – No. 61.

233. Medina-Leyte, D. J. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease : Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches / D. J. Medina-Leyte [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 8 (22).

234. Meyers, H. P. Comparison of the ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) vs. NSTEMI and Occlusion MI (OMI) vs. NOMI Paradigms of Acute MI / H. P. Meyers [et al.] // *The Journal of emergency medicine*. – 2021. – Vol. 3 (60). – P. 273–284.

235. Min, X. Serum Cytokine Profile in Relation to the Severity of Coronary Artery Disease / X. Min [et al.] // *BioMed Research International*. – 2017. – No. 2017. – P. 4013685.

236. Morange, P. E. Haemostatic Factors and the Risk of Cardiovascular Death in Patients With Coronary Artery Disease The AtheroGene Study / P. E. Morange [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26 (12). – P. 2793–2799.

237. Mortensen, M. B. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is Predominantly Associated With Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events in Patients With Evidence of Coronary Atherosclerosis : The Western Denmark Heart Registry / M. B. Mortensen [et al.] // *Circulation*. – 2023. – Vol. 14 (147). – P. 1053–1063.

238. Motovska, Z. Trends in outcomes of women with myocardial infarction undergoing primary angioplasty – Analysis of randomized trials / Z. Motovska [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – No. 9.

239. Mulhaupt, F. Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) reduce CD40 expression in human vascular cells / F. Mulhaupt [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2003. – Vol. 3 (59). – P. 755–766.

240. Mundi, S. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors – a review / S. Mundi [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2018. – Vol. 1 (114). – P. 35–52.

241. Murakami, M. Global thrombosis test for assessing thrombotic status and efficacy of antithrombotic diet and other conditions / M. Murakami [et al.] // *Future Science OA*. – 2022. – Vol. 3 (8).

242. Nagori, E. K. COVID-19-Induced Thrombocytopenia : A Brief Literature Review and Case Report / E. K. Nagori [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 11 (14).

243. Nahum, J. Venous Thrombosis Among Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / J. Nahum [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2020. – Vol. 5 (3).

244. Nakagawa, Y. Role of Statins in Coronary Artery Disease / Y. Nakagawa // *Chonnam Medical Journal*. – 2013. – Vol. 1 (49). – P. 1.

245. Neergaard-Petersen, S. Imbalance between Fibrin Clot Formation and Fibrinolysis Predicts Cardiovascular Events in Patients with Stable Coronary Artery Disease / S. Neergaard-Petersen [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 120 (1). – P. 75–82. – DOI 10.1055/s-0039-1700873.

246. Neumann, F. J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes : The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) / F. J. Neumann [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 3 (41). – P. 407–477.

247. Ng, W. F. The comparative pathology of severe acute respiratory syndrome and avian influenza A subtype H5N1 – a review / W. F. Ng [et al.] // *Human Pathology*. – 2006. – Vol. 4 (37). – P. 381–390.

248. Nidorf, S. M. Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease / S. M. Nidorf [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 4 (61). – P. 404–410.

249. Nidorf, S. M. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease / S. M. Nidorf [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 19 (383). – P. 1838–1847.

250. Nikolopoulos, G. K. The association between plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) levels, PAI-1 4G/5G polymorphism, and myocardial infarction : A mendelian randomization meta-analysis / G. K. Nikolopoulos [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2014. – Vol. 7 (52). – P. 937–950.

251. Novack, V. The effect of rosuvastatin on incident pneumonia : results from the JUPITER trial / V. Novack [et al.] // *CMAJ*. – 2012. – Vol. 7 (184). – P. E367–E372.

252. Oberoi, R. Anti-tumor necrosis factor- α therapy increases plaque burden in a mouse model of experimental atherosclerosis / R. Oberoi [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2018. – No. 277. – P. 80–89.

253. Oesterle, A. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System / A. Oesterle, U. Laufs, J. K. Liao // *Circulation Research*. – 2017. – Vol. 1 (120). – P. 229–243.

254. Okafor, O. N. Endogenous Fibrinolysis : An Important Mediator of Thrombus Formation and Cardiovascular Risk / O. N. Okafor, D. A. Gorog // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – Vol. 16 (65). – P. 1683–1699.

255. Olson, K. A. Angiogenin Is Regulated in Vivo as an Acute Phase Protein / K. A. Olson, S. J. Verselis, J. W. Fett // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 1998. – Vol. 3 (242). – P. 480–483.

256. Ouyang, W. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease / W. Ouyang [et al.] // *Annual Review of Immunology*. – 2011. – No. 29. – P. 71–109.

257. Pahwa, R. Chronic Inflammation / R. Pahwa, A. Goyal, I. Jialal // *Pathobiology of Human Disease : A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms*. – 2023. – P. 300–314.

258. Paradisi, G. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction / G. Paradisi [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 10 (103). – P. 1410–1415.

259. Paumelle, R. Acute Antiinflammatory Properties of Statins Involve Peroxisome Proliferator – Activated Receptor- α via Inhibition of the Protein Kinase C Signaling Pathway / R. Paumelle [et al.] // *Circulation Research*. – 2006. – Vol. 3 (98). – P. 361–369.

260. Pearson, G. J. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults / G. J. Pearson [et al.] // *The Canadian journal of cardiology*. – 2021. – Vol. 8 (37). – P. 1129–1150.

261. Peerschke, E. I. B. Platelet activation by C1q results in the induction of alpha IIb/beta 3 integrins (GPIIb-IIIa) and the expression of P-selectin and procoagulant activity / E. I. B. Peerschke, K. B. M. Reid, B. Ghebrehiwet // *Journal of Experimental Medicine*. – 1993. – Vol. 2 (178). – P. 579–587.

262. Percy, A. J. Detailed Method for Performing the ExSTA Approach in Quantitative Bottom-Up Plasma Proteomics / A. J. Percy, C. H. Borchers // *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.). – 2021. – No. 2228. – P. 353–384.

263. Pignatelli, P. Immediate Antioxidant and Antiplatelet Effect of Atorvastatin via Inhibition of Nox2 / P. Pignatelli [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 1 (126). – P. 92–103.

264. Poredos Pavel Endothelial dysfunction and cardiovascular disease [Electronic resource] // *E-Journal of Cardiology Practice*. – Available at: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-1/Endothelial-Dysfunction-and-Cardiovascular-Disease-Title-Endothelial-Dysfunct>.

265. Poznyak, A. V. A brief overview of currently used atherosclerosis treatment approaches targeting lipid metabolism alterations / A. V. Poznyak [et al.] // *American Journal of Cardiovascular Disease*. – 2020. – Vol. 2 (10). – P. 62.

266. Preiss, D. Lipid-Modifying Therapies and Risk of Pancreatitis : A Meta-analysis / D. Preiss [et al.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 8 (308). – P. 804–811.

267. Price, M. J. Standard- vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing After Percutaneous Coronary Intervention : The GRAVITAS Randomized Trial / M. J. Price [et al.] // *JAMA*. – 2011. – Vol. 11 (305). – P. 1097–1105.

268. Pryzdial, E. L. G. Coagulation and complement : Key innate defense participants in a seamless web / E. L. G. Pryzdial, A. Leatherdale, E. M. Conway // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – No. 13. – P. 918775.

269. Rai, H. Interleukin-10 -1082 G/A polymorphism and its association with early or severe presentation of coronary artery disease : A systematic review and meta-analysis / H. Rai [et al.] // *Cytokine*. – 2023. – № 162. – P. 156103.

270. Raines, E. W. PDGF and cardiovascular disease / E. W. Raines // *Cytokine and Growth Factor Reviews*. – 2004. – Vol. 4 (15). – P. 237–254.

271. Rajashekhar, G. Hypoxia Up-regulated Angiogenin and Down-regulated Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Expression and Secretion in Human Placental Trophoblasts / G. Rajashekhar [et al.] // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2005. – Vol. 5 (12). – P. 310–319. – DOI 10.1016/j.jsg.2005.02.010.

272. Ray, K. K. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes : results from the PROVE IT-TIMI 22 trial / K. K. Ray [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – Vol. 8 (46). – P. 1405–1410.

273. Ray, K. K. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3) : results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial / K. K. Ray [et al.] // *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. – 2023. – Vol. 2 (11). – P. 109–119.

274. Re, D. P. Del. RhoA/Rho kinase up-regulate Bax to activate a mitochondrial death pathway and induce cardiomyocyte apoptosis / D. P. Del Re, S. Miyamoto, J. H. Brown // *Journal of Biological Chemistry*. – 2007. – Vol. 11 (282). – P. 8069–8078.

275. Reitsma, S. The endothelial glycocalyx : composition, functions, and visualization / S. Reitsma [et al.] // *Pflugers. Arch.* – 2007. – Vol. 454 (3). – P. 345–359. – DOI 10.1007/s00424-007-0212-8.

276. Reyes-Soffer, G. Lipoprotein(a) : A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease : A Scientific Statement From the American Heart Association / G. Reyes-Soffer [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2022. – Vol. 1 (42). – P. E48–E60.

277. Rezaee-Zavareh, M. S. Infectious and coronary artery disease / M. S. Rezaee-Zavareh [et al.] // *ARYA Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 1 (12). – P. 41.

278. Rezaie-Majd, A. Simvastatin Reduces Expression of Cytokines Interleukin-6, Interleukin-8, and Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Circulating Monocytes From

Hypercholesterolemic Patients / A. Rezaie-Majd [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2002. – Vol. 7 (22). – P. 1194–1199.

279. Ridker, P. M. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein / P. M. Ridker [et al.] // *The New-England Medical Review and Journal*. – 2008. – Vol. 21 (359). – P. 2195–2207. – DOI 10.1056/NEJMoa0807646.

280. Ridker, P. M. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease / P. M. Ridker [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 12 (377). – P. 1119–1131.

281. Ridker, P. M. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events / P. M. Ridker [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2019. – Vol. 8 (380). – P. 752–762.

282. Rolski, F. Complexity of TNF- α Signaling in Heart Disease / F. Rolski, P. Błyszczuk // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 10 (9). – P. 1–25.

283. Ruperto, N. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features : results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials / N. Ruperto // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2018. – Vol. 12 (77). – P. 1710–1719.

284. Sabatine, M. S. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease / M. S. Sabatine [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 18 (376). – P. 1713–1722.

285. Sacks, F. M. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators / F. M. Sacks [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 1996. – Vol. 14 (335). – P. 1001–1009.

286. Saraf, S. Impaired Endogenous Thrombolysis in Acute Coronary Syndrome Patients Predicts Cardiovascular Death and Nonfatal Myocardial Infarction / S. Saraf [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 19 (55). – P. 2107–2115.

287. Scanlon, P. J. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions / P. J. Scanlon [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1999. – Vol. 6 (33). – P. 1756–1824.

288. Schächinger, V. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease / V. Schächinger, M. B. Britten, A. M. Zeiher // *Circulation*. – 2000. – Vol. 16 (101). – P. 1899–1906.

289. Schoenfeld, S. R. Statin use and mortality in rheumatoid arthritis : a general population-based cohort study / S. R. Schoenfeld [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2016. – Vol. 7 (75). – P. 1315–1320.

290. Schrör, K. Platelets, inflammation and anti-inflammatory drugs in ACS and CAD / K. Schrör, K. Huber // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. – Vol. 3 (114). – P. 446–448.

291. Schwartz, G. G. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome / G. G. Schwartz [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 22 (379). – P. 2097–2107.

292. Sessa, R. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis : Current state and future prospectives / R. Sessa [et al.] // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. – 2009. – Vol. 1 (22). – P. 9–14.

293. Sever, P. S. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) : a multicentre randomised controlled trial / P. S. Sever [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2003. – Vol. 9364 (361). – P. 1149–1158.

294. Shepherd, J. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group / J. Shepherd [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 1995. – Vol. 20 (333). – P. 1301–1308.

295. Shepherd, J. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER) : A randomised controlled trial / J. Shepherd [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 9346 (360). – P. 1623–1630.

296. Shetelig, C. Association of IL-8 With Infarct Size and Clinical Outcomes in Patients With STEMI / C. Shetelig [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 2 (72). – P. 187–198.

297. Shi, Y. Predictive Value of Plasma Fibrinogen Levels in Patients Admitted for Acute Coronary Syndrome / Y. Shi [et al.] // *Texas Heart Institute Journal*. – 2010. – Vol. 2 (37). – P. 178.

298. Shimono, H. Association between the number of Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) criteria and clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome / H. Shimono [et al.] // *Journal of cardiology*. – 2023. – Vol. 6 (81). – P. 553–563.

299. Sibbing, D. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS) : a randomised, open-label, multicentre trial / D. Sibbing [et al.] // *The Lancet*. – 2017. – Vol. 10104 (390). – P. 1747–1757.

300. Sinha, S. K. Local M-CSF (Macrophage Colony-Stimulating Factor) Expression Regulates Macrophage Proliferation and Apoptosis in Atherosclerosis / S. K. Sinha [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2021. – Vol. 1 (41). – P. 220–233.

301. Soehnlein, O. Targeting inflammation in atherosclerosis — from experimental insights to the clinic / O. Soehnlein, P. Libby // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2021. – Vol. 8 (20). – P. 589–610.

302. Soh, S. Rotational Thromboelastometry Predicts Increased Bleeding After Off-Pump Coronary Bypass Surgery / S. Soh [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2017. – Vol. 4 (104). – P. 1318–1324.

303. Sorokin, V. Role of Vascular Smooth Muscle Cell Plasticity and Interactions in Vessel Wall Inflammation / V. Sorokin [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – No. 11. – P. 599415.

304. Spiezia, L. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure / L. Spiezia [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2020. – Vol. 6 (120). – P. 998–1000.

305. Stassen, F. R. Infection and atherosclerosis. An alternative view on an outdated hypothesis / F. R. Stassen, T. Vainas, C. A. Bruggeman // *Pharmacological Reports* : PR. – 2008. – Vol. 1 (60). – P. 85–92.

306. Stassen, J. The hemostatic system / J. Stassen, J. Arnout, H. Deckmyn // *Current medicinal chemistry*. – 2004. – Vol. 17 (11). – P. 2245–2260.

307. Stefanadis, C. Coronary Atherosclerotic Vulnerable Plaque : Current Perspectives / C. Stefanadis [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – Vol. 3 (6).

308. Stone, P. H. Fundamental Pathobiology of Coronary Atherosclerosis and Clinical Implications for Chronic Ischemic Heart Disease Management – The Plaque Hypothesis : A Narrative Review / P. H. Stone, P. Libby, W. E. Boden // *JAMA Cardiology*. – 2023. – Vol. 8 (2). – P. 192–201.

309. Subramanian, M. Identification of a non-growth factor role for GM-CSF in advanced atherosclerosis : Promotion of macrophage apoptosis and plaque necrosis through IL-23 signaling / M. Subramanian, E. Thorp, I. Tabas // *Circulation Research*. – 2015. – Vol. 2 (116). – P. e13–e24.

310. Subramanian, S. High-Dose Atorvastatin Reduces Periodontal Inflammation : A Novel Pleiotropic Effect of Statins / S. Subramanian [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 25 (62). – P. 2382–2391.

311. Suleiman, M. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction : Predictive role of C-reactive protein / M. Suleiman [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 5 (47). – P. 962–968.

312. Sumaya, W. Fibrin clot properties independently predict adverse clinical outcome following acute coronary syndrome : a PLATO substudy / W. Sumaya [et al.] // *European heart journal*. – 2018. – Vol. 13 (39). – P. 1078–1085.

313. Sun, H. J. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases : The link between inflammation and hydrogen sulfide / H. J. Sun [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2020. – No. 10. – P. 493254.

314. Sun, L. Interleukin 12 (IL-12) Family Cytokines : Role in Immune Pathogenesis and Treatment of CNS Autoimmune Disease / L. Sun [et al.] // *Cytokine*. – 2015. – Vol. 2 (75). – P. 249.

315. Szentes, V. The Role of CXCR3 and Associated Chemokines in the Development of Atherosclerosis and During Myocardial Infarction / V. Szentes [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – No. 9. – P. 373124.

316. Szentes, V. The Role of CXCR3 and Associated Chemokines in the Development of Atherosclerosis and During Myocardial Infarction / V. Szentes [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2018. – No. 9. – P. 373124.

317. Takenaka, K. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) administration inhibits occlusive thrombus formation in rats : A possible participation of reduced intraplatelet PEDF in thrombosis of acute coronary syndromes / K. Takenaka [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 1 (197). – P. 25–33.

318. Tanaka, T. IL-6 Superfamily / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // *Wiley Online Library*. – 2017. – DOI 10.1002/9783527692156.ch23.

319. Tang, N. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. – 2020. – Vol. 4 (18). – P. 844–847.

320. Tang, N. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. – 2020. – Vol. 5 (18). – P. 1094–1099.

321. Tang, Y. Cytokine Storm in COVID-19 : The Current Evidence and Treatment Strategies / Y. Tang [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – No. 11. – P. 544100.

322. Tardif, J.-C. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction / J.-C. Tardif [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 26 (381). – P. 2497–2505.

323. Tataru, Y. Macrophage inflammatory protein-1 β induced cell adhesion with increased intracellular reactive oxygen species / Y. Tataru [et al.] // Journal of molecular and cellular cardiology. – 2009. – Vol. 1 (47). – P. 104–111.

324. Terlecki, M. Impact of acute total occlusion of the culprit artery on outcome in NSTEMI based on the results of a large national registry / M. Terlecki [et al.] // BMC cardiovascular disorders. – 2021. – Vol. 1 (21).

325. Thygesen, K. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) / K. Thygesen [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 20 (138). – P. e618–e651.

326. Tjan, L. H. Early Differences in Cytokine Production by Severity of Coronavirus Disease 2019 / L. H. Tjan [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 7 (223). – P. 1145–1149.

327. Tousoulis, D. Evaluating endothelial function in humans : a guide to invasive and non-invasive techniques / D. Tousoulis, C. Antoniades, C. Stefanadis // Heart. – 2005. – Vol. 4 (91). – P. 553.

328. Tseng, C.-T. K. Severe Acute Respiratory Syndrome and the Innate Immune Responses : Modulation of Effector Cell Function without Productive Infection / C.-T. K. Tseng [et al.] // The Journal of Immunology. – 2005. – Vol. 12 (174). – P. 7977–7985.

329. Tziakas, D. Total coronary occlusion in non ST elevation myocardial infarction : Time to change our practice? / D. Tziakas [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2021. – No. 329. – P. 1–8.

330. Varga, Z. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga [et al.] // Lancet (London, England). – 2020. – Vol. 10234 (395). – P. 1417–1418.

331. Vasilieva, E. Total occlusion of the infarct-related coronary artery correlates with brachial artery flow-mediated dilation in patients with ST-elevation myocardial infarction / E. Vasilieva [et al.] // Acute cardiac care. – 2009. – Vol. 3 (11). – P. 155–159.

332. Vasilieva, E. Brachial artery flow-mediated dilation in patients with Tako-tsubo cardiomyopathy / E. Vasilieva [et al.] // The American journal of medicine. – 2011. – Vol. 12 (124). – P. 1176–1179.

333. Vaz, C. Genetic Testing for Inherited Thrombophilia : 20 Years of Experience in a University and Tertiary Care Centre / C. Vaz [et al.] // Proceedings. – 2018. – Vol. 9 (2). – P. 527.
334. Vilcant, V. Treadmill Stress Testing / V. Vilcant, R. Zeltser // StatPearls. – 2023.
335. Virani, S. S. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease : A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / S. S. Virani [et al.] // Circulation. – 2023. – Vol. 9 (148). – P. E9–E119.
336. Vita, J. A. Does endothelial dysfunction contribute to the clinical status of patients with peripheral arterial disease? / J. A. Vita, N. M. Hamburg // The Canadian journal of cardiology. – 2010. – Vol. SUPPLA (26 Suppl A). – P. 45A-50A.
337. Vlaicu, S. I, The role of complement activation in atherogenesis : the first 40 years / S. I. Vlaicu, A. Tatomir, V. Rus, A. P. Mekala, P. A. Mircea, F. Niculescu, H. Rus // Immunologic research. – 2015. – Vol. 1 (64). – P. 1–13.
338. Voloshyna, I. Atherosclerosis and interferon- γ : New insights and therapeutic targets / I. Voloshyna, M. J. Littlefield, A. B. Reiss // Trends in Cardiovascular Medicine. – 2014. – Vol. 1 (24). – P. 45–51.
339. Wallentin, L. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes / L. Wallentin [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 11 (361). – P. 1045–1057.
340. Wang, H. H. Cholesterol and Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis : Recent Advances in Reverse Cholesterol Transport / H. H. Wang [et al.] // Annals of Hepatology. – 2017. – No. 16. – P. S27–S42.
341. Wang, J. W. Association between Helicobacter pylori eradication and the risk of coronary heart diseases / J. W. Wang [et al.] // PLoS ONE. – 2018. – Vol. 1 (13).
342. Wang, K. Lumican is elevated in the lung in human and experimental acute respiratory distress syndrome and promotes early fibrotic responses to lung injury / K. Wang [et al.] // Journal of Translational Medicine. – 2022. – Vol. 1 (20). – P. 1–17.

343. Wang, L. Inhibition of epidermal growth factor receptor attenuates atherosclerosis via decreasing inflammation and oxidative stress / L. Wang [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – No. 7.

344. Wang, X. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease / X. Wang, R. A. Khalil // *Advances in pharmacology* (San Diego, Calif.). – 2018. – No. 81. – P. 241–330.

345. Wang, Y. Pigment epithelium-derived factor maintains tight junction stability after myocardial infarction in rats through inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling pathway / Y. Wang [et al.] // *Experimental Cell Research*. – 2022. – Vol. 2 (417). – P. 113213.

346. Warren, J. Incidence and Impact of Totally Occluded Culprit Coronary Arteries in Patients Presenting With Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / J. Warren [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 4 (115). – P. 428–433.

347. Wassmann, S. HMG-CoA Reductase Inhibitors Improve Endothelial Dysfunction in Normocholesterolemic Hypertension via Reduced Production of Reactive Oxygen Species / S. Wassmann [et al.] // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 6 (37). – P. 1450–1457.

348. Watson, C. Role of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerosis / C. Watson, N. J. Alp // *Clinical Science*. – 2008. – Vol. 7–8 (114). – P. 509–531.

349. Wells, G. A. Bleeding Classification System Definitions / G. A. Wells [et al.] // *Dual Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: Clinical and Economic Impact of Standard Versus Extended Duration*. – 2019.

350. Werf, F. Van De Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI) : randomised trial / F. Werf // *Lancet* (London, England). – 2006. – Vol. 9510 (367). – P. 569–578.

351. Wilson, P. W. F. Epidemiology of Chronic Coronary Artery Disease / P. W. F. Wilson, C. J. O'Donnell // *Chronic Coronary Artery Disease : A Companion to Braunwald's Heart Disease*. – 2018. – P. 1–15.

352. Wiviott, S. D. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes / S. D. Wiviott [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 20 (357). – P. 2001–2015. – DOI 10.1056/NEJMoa0706482.

353. Xu, J. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction / J. Xu, M. H. Zou // *Circulation.* – 2009. – Vol. 13 (120). – P. 1266–1286.

354. Xu, S.-W. Endothelial dysfunction in COVID-19 : an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies / S.-W. Xu, I. Ilyas, J.-P. Weng // *Acta Pharmacologica Sinica.* – 2022. – Vol. 4 (44). – P. 695–709.

355. Yang, Y. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19 / Y. Yang [et al.] // *The Journal of allergy and clinical immunology.* – 2020. – Vol. 1 (146). – P. 119-127.e4.

356. Yasuda, M. The complement system in ischemic heart disease / M. Yasuda [et al.] // *Circulation.* – 1990. – Vol. 1 (81). – P. 156–163.

357. Yilmaz, M. I. The determinants of endothelial dysfunction in CKD : oxidative stress and asymmetric dimethylarginine / M. I. Yilmaz [et al.] // *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* – 2006. – Vol. 1 (47). – P. 42–50.

358. Yonas, E. Elevated interleukin levels are associated with higher severity and mortality in COVID 19 – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression / E. Yonas [et al.] // *Diabetes & Metabolic Syndrome : Clinical Research & Reviews.* – 2020. – Vol. 6 (14). – P. 2219–2230.

359. Yu, X. H. [et al.] Foam cells in atherosclerosis / X. H. Yu [et al.] // *Clinica Chimica Acta.* – 2013. – No. 424. – P. 245–252.

360. Yuan, S. Effects of tumour necrosis factor on cardiovascular disease and cancer : A two-sample Mendelian randomization study / S. Yuan [et al.] // *EBioMedicine.* – 2020. – No. 59.

361. Zamiri, P. Pigment Epithelial Growth Factor Suppresses Inflammation by Modulating Macrophage Activation / P. Zamiri [et al.] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* – 2006. – Vol. 9 (47). – P. 3912–3918.

362. Zee, R. Y. L. Threonine for alanine substitution in the eotaxin (CCL11) gene and the risk of incident myocardial infarction / R. Y. L. Zee [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2004. – Vol. 1 (175). – P. 91–94.

363. Zenobia, C. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation / C. Zenobia, G. Hajishengallis // *Periodontology 2000*. – 2015. – Vol. 1 (69). – P. 142.

364. Zhang, B. Correlation between quantitative analysis of wall shear stress and intima-media thickness in atherosclerosis development in carotid arteries / B. Zhang [et al.] // *BioMedical Engineering Online*. – 2017. – Vol. 1 (16). – P. 1–17.

365. Zhang, H. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism is associated with coronary artery disease risk : a meta-analysis / H. Zhang [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2014. – Vol. 10 (7). – P. 3777.

366. Zhao, M. A Case-Control Study of the Dose-Response Relationship Between Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor and Acute Myocardial Infarction / M. Zhao [et al.] // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2022. – No. 9.

367. Zheng, R. The Complement System, Aging, and Aging-Related Diseases / R. Zheng [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 15 (23).

368. Get an Overview of Cytokines [Electronic resource] // Cusabio. – Available at: <https://www.cusabio.com/cytokines.html>.