

Калинская Анна Ильинична

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

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России)

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор **Васильева Елена Юрьевна**

Официальные оппоненты:

Аверков Олег Валерьевич – доктор медицинских наук, доцент, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, заместитель главного врача, региональный сосудистый центр, руководитель центра.

Жиров Игорь Витальевич – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ведущий научный сотрудник отдела.

Минушкина Лариса Олеговна – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, профессор кафедры.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России).

Защита диссертации состоится 17 сентября 2024 года в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 111398, г. Москва, ул. Кусковская, д. 1А, стр. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10а) и на сайте <https://dissov.msmsu-portal.ru>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2024 года

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.016.01
доктор медицинских наук, профессор

Лобанова Елена Георгиевна

Общая характеристика работы

Актуальность темы

В настоящее время около 16% всех смертей по всему миру, а также в России приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС), а острый инфаркт миокарда (ОИМ) является основной формой ИБС, которая может привести к летальному исходу (Бойцов С.А., 2023; Dai H., et al., 2022). Современные подходы к консервативному и хирургическому лечению ИБС позволили значительно снизить смертность от ОИМ с 30% до 5-7% (Российское кардиологическое общество, 2020; Byrne R., et al., 2023). Тем не менее, поиск путей дальнейшего снижения смертности и улучшение качества и продолжительности жизни людей с ИБС остается крайне важным. В основе ИБС в большинстве случаев лежит атеросклероз, который приводит к формированию атеросклеротических бляшек в сосудистой стенке (Jebari-Benslaiman S., et al., 2022). Важные роли в процессе развития и прогрессирования атеросклероза и его осложнений играют липидный обмен (Clarke R., et al., 2023), эндотелиальная функция (Diéz-Delhoyo F., et al., 2019) и состояние гемостаза, отвечающего за баланс между свертывающей, противосвертывающей и фибринолитическими системами (Saraf S., et al., 2010). В настоящее время также активно идет изучение влияния воспаления, как локального (в атеросклеротической бляшке), так и системного, на патогенез ИБС. Так, было показано, что различные инфекционные агенты, такие как цитомегаловирус, *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* и др., могут оказывать воздействие как на эндотелиальную функцию, так и на состояние гемостаза, ухудшая тем самым прогноз пациентов с ИБС (Лебедева А.М. и соавт., 2020; Wang, J. W., et al., 2018; Grayston, J. T., et al., 2015). С развитием пандемии коронавирусной инфекции по всему миру также был отмечен достоверный рост сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе частоты развития ОИМ, ишемического инсульта и венозных тромбозов различной локализации (Васильева Е.Ю. и соавт., 2022; Xie Y., et al., 2022).

В настоящее время четкого понимания особенностей взаимодействия эндотелиальной функции, состояния тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза, эндогенного фибринолиза и активности воспалительного процесса (как неинфекционного, так и инфекционного) у пациентов с ИБС нет. Оценка этого взаимодействия позволит уточнить имеющиеся прогностические алгоритмы и выработать оптимальные протоколы лечения у пациентов с ИБС.

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.

Практическая значимость

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.

Основные положения, выносимые на защиту

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).

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.

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.

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.

Апробация материалов диссертации

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедры кардиологии научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко, кафедры внутренних болезней 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.

Реализация результатов работы

Основные результаты исследования внедрены в лечебный процесс отделений кардиологии и блока кардиореанимации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы», а также в учебный процесс на кафедре кардиологии Российского Университета Медицины.

Объем и структура диссертации

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.

Личный вклад автора

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.

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 были в сборниках тезисов 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.

Содержание работы

Материалы и методы 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 ТИМІ 0-1 – 89 человек, с кровотоком ТИМІ 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 ТИМІ 0-1 – 40 человек, с кровотоком ТИМІ 2-3 – 16 человек);

– в группе пациентов с рубцовыми изменениями миокарда (ПИКС COVID-19 «-») – 87 человек (из них с кровотоком ТИМІ 0-1 – 55 человек, с кровотоком ТИМІ 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 1.

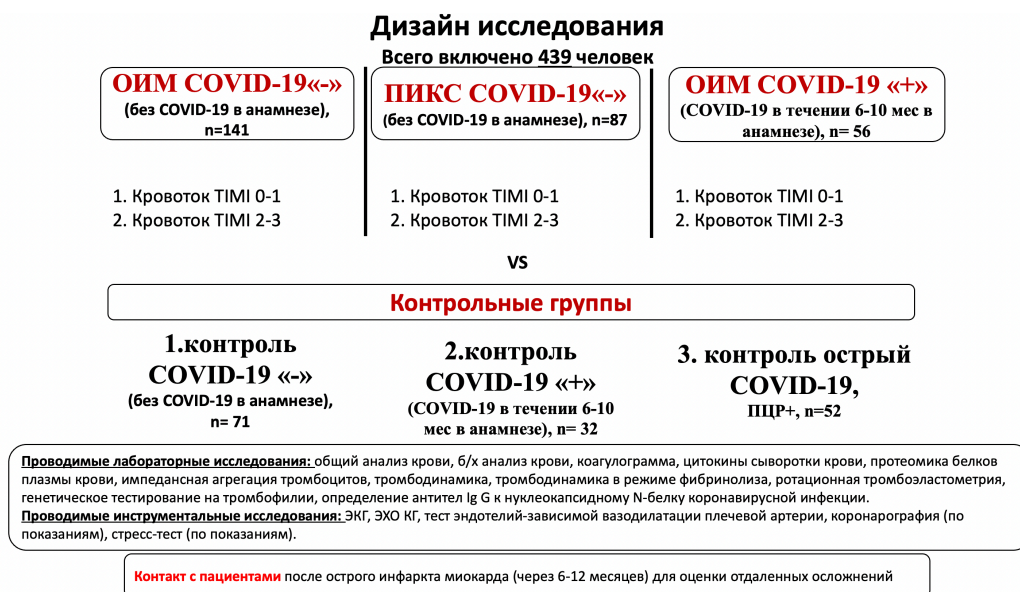


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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

Критерии невключения в исследование: возраст старше 90 лет и младше 18 лет; для пациентов с ОИМ: более 24 часов от начала симптомов; признаки шока при поступлении; для пациентов с ОИМ: проведение тромболитической терапии, невозможность проведения коронарографии и\или определения инфаркт-связанной коронарной артерии; для всех пациентов и здоровых добровольцев: применение пероральных и\или парентеральных антикоагулянтов до момента включения в исследование; для пациентов с ОИМ и здоровых добровольцев: острые или хронические системные или инфекционные заболевания, активный онкологический процесс; для группы контроль COVID-19 «+»: наличие симптомов «постковида», которые оценивались по валидированному опроснику; 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 из исследования:* несоблюдение протокола исследования.

В соответствии с задачами исследования у пациентов с ИБС и контрольных групп анализировались следующие показатели: клинико-anamnestические характеристики, общий и развернутый биохимический анализы крови, коагулограмма, эхокардиография, кровоток по шкале ТИМІ в инфаркт-связанной артерии у пациентов с ОИМ и в группе ПИКС, показатели тромбообразования и эндогенного фибринолиза (с помощью импедансной агрегометрии, ротационной тромбоэластометрии, тромбодинамики в режимах тромбообразования и фибринолиза), показатель теста эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии и антиген фактора вон Виллебранда для оценки эндотелиальной функции, измерение цитокинов и протеомный анализ плазмы крови, определения Ig G к N-белку для выявления пациентов с недавно перенесенной коронавирусной инфекцией, частота встречаемости внутригоспитальных и отдаленных ишемических и геморрагических осложнений ОИМ (для пациентов с ОИМ). К внутригоспитальным ишемическим осложнениям относились: смерть, клиническая смерть, тромбоз стента, острая левожелудочковая недостаточность, потребность в проведении искусственной вентиляции легких, массивный интракоронарный тромбоз, потребовавший проведение инфузии блокаторов P_{2b}/P_{3a} рецепторов тромбоцитов. К отдаленным ишемическим осложнениям относились: смерть, смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный ОИМ; острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), проведение повторной экстренной реваскуляризации, повторная госпитализация с сердечно-сосудистой патологией. Геморрагические осложнения оценивались по шкале BARC.

Импедансная агрегометрия

Исследование проводилось на приборе Multiplate (Roche, Швейцария). Интенсивность агрегации тромбоцитов определялась с помощью измерения площади под кривой (Area under curve, AUC) и выражалась в стандартных единицах агрегации в минуту (AU*мин). Проводилась оценка агрегации

тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой (AUC Asa), АДФ (AUC ADP) и пептидом-6, активирующим рецептор тромбина (AUC TRAP-6).

Ротационная тромбоэластометрия

Исследование проводилось на приборе ROTEM® (Tem Innovations GmbH, Германия) по стандартной методике (Korpálová B., et al., 2018). Для анализа использовались следующие параметры: время начала свертывания (CT), время формирования сгустка (CFT), максимальная плотность сгустка (MCF), максимальный лизис сгустка (ML), а также процент оставшегося тромба спустя 30, 45 и 60 минут от начала лизиса (Li 30, 45 и 60).

Тромбодинамика

Исследование проводилось по стандартной методике (Balandina A., et al., 2018). Регистрировались следующие показатели кинетики образования сгустка: задержка роста (Tlag), средняя и начальная скорость роста (Clot growth rate, V; Initial clot growth rate, Vi), размер сгустка спустя 30 минут после начала эксперимента (Clot size, CS), плотность сгустка (Density, D), наличие спонтанного тромбообразования (Spontaneous clot formation time, Tsp), а также лизиса тромба: время начала лизиса (Lysis onset time, LOT), скорость прогрессирования лизиса (Lysis progression, LP, %/мин), время лизиса сгустка (Clot lysis time, CLT).

Измерение цитокинов в сыворотке крови

В сыворотке было измерено 40 цитокинов с использованием коммерческого набора MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel (Merck Millipore). Исследование проводилось иммунологическим методом путем оценки образования комплекса антиген-антитело на магнитных бусинах. В ходе 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 .

Протеомный анализ плазмы крови

Протеомный анализ проводился с использованием жидкостной хроматографии тандемной масс-спектрометрии (ЖХ-ТМС) с многократным мониторингом реакций (MRM). Использовались синтетические стабильно изотопом размеченные внутренние стандарты (SIS) и естественные (NAT) синтетические протеотипные пептиды для измерения соответствующих 227 белков в плазме. Все образцы были проанализированы дважды методом высокоэффективной жидкостной хроматографии масс-спектрометрии (HPLC-MS), используя систему ExionLCTM UHPLC, онлайн связанную с тройным квадрупольным масс-спектрометром SCIEX QTRAP 6500+ (SCIEX, Канада). Было проведено разделение методом ЖХ с использованием Zorbax Eclipse Plus RRHD C18 RP-UHPLC (150 × 2,1 мм, внутренний диаметр, частицы 1,8 мкм; Agilent Technologies, США) с градиентной элюцией. Масс-спектрометрические измерения проводились с использованием метода MRM. Для количественного анализа исходных данных ЖХ-ТМС/ТМС было использовано программное обеспечение Skyline Quantitative Analysis (версия 20.2.0.343, США).

Измерение антигена фактора фон Виллебранда

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.

Тест ЭЗВД

Для оценки эндотелиальной функции всем пациентам проводился тест ЭЗВД плечевой артерии по стандартной методике (Celermajer D. S. Et al., 1992).

Измерение Ig G к N-белку вируса SARS-CoV-2

Данное исследование было выполнено с использованием кита 6R86 ARCHITECT. Это автоматизированный двухэтапный иммуноанализ для определения IgG антител к SARS-CoV-2 в человеческой сыворотке и плазме с

использованием технологии хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (СМІА).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ был проведен с использованием программы R версии 4.3.2. 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. Категориальные параметры оценивались с помощью двустороннего точного критерия Фишера с использованием таблиц частот 2x2. Для анализа корреляций между различными параметрами использовались коэффициенты корреляции Спирмена и соответствующие им p-value. 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.

Результаты исследования

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

Клинико-анамнестические характеристики, а также принимаемая амбулаторно дезагрегантная терапия пациентами в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА достоверно не отличались.

Оценка параметров тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА

У пациентов с кровотоком TIMI 0-1 в ИСА отмечались более выраженная активация агрегации тромбоцитов, а также плазменного гемостаза по данным ротационной тромбоэластометрии по сравнению с пациентами с кровотоком TIMI 2-3 в ИСА (рисунки 1,2).

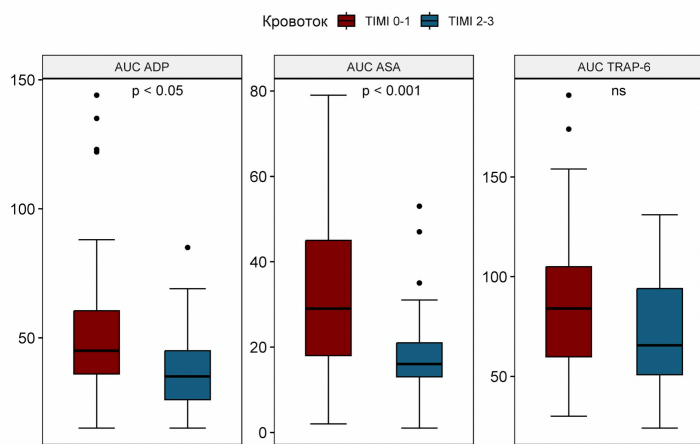


Рисунок 1 – Импедансная агрегометрия в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА

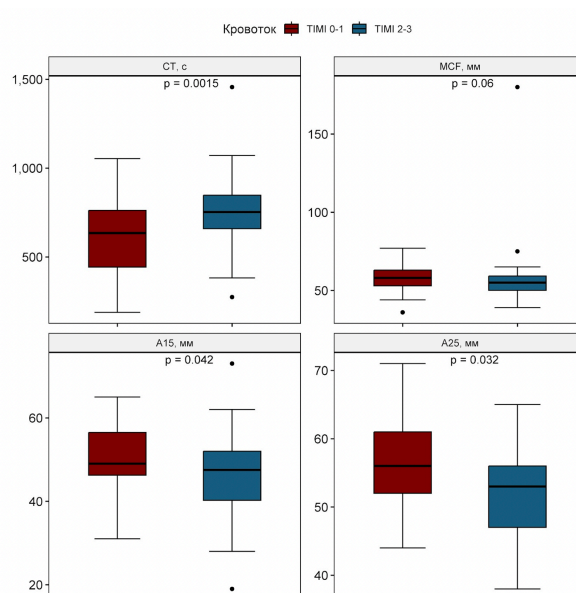


Рисунок 2 – Ротационная тромбоэластометрия в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА

Оценка уровня цитокинов у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА

У пациентов с кровотоком TIMI 0-1 в ИСА отмечалось достоверное повышение как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов по сравнению с пациентами с кровотоком TIMI 2-3 в ИСА (рисунок 3).

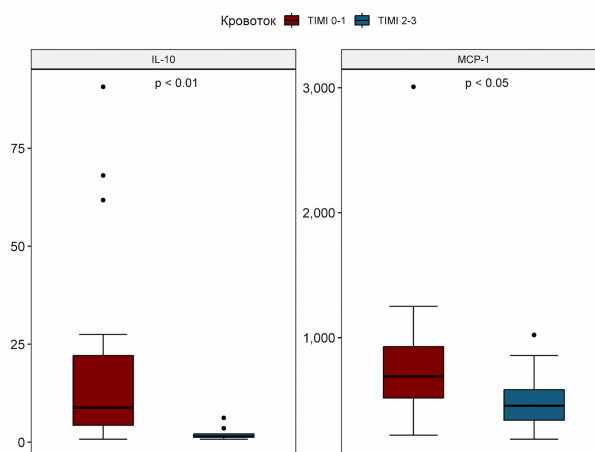


Рисунок 3 – Цитокины в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА

Оценка эндотелиальной функции у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА

У пациентов с кровотоком ТИМІ 0-1 в ИСА отмечалось достоверное снижение показателей теста ЭЗВД по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 2-3 в ИСА (5.08 [1.87; 6.63] vs 5.75 [3.87;9.5], $p=0,05$). Уровень антигена фактора фон Виллебранда достоверно не отличался (170.4[118.3; 207.45] vs 143.5 [129.9; 156.6], $p=0,45$).

Корреляционный анализ в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА

Данные корреляционного анализа демонстрируют наличие достоверных взаимосвязей между гемостазом и воспалением, которые более выражены у пациентов с кровотоком ТИМІ 0-1 в ИСА (рисунок 4).

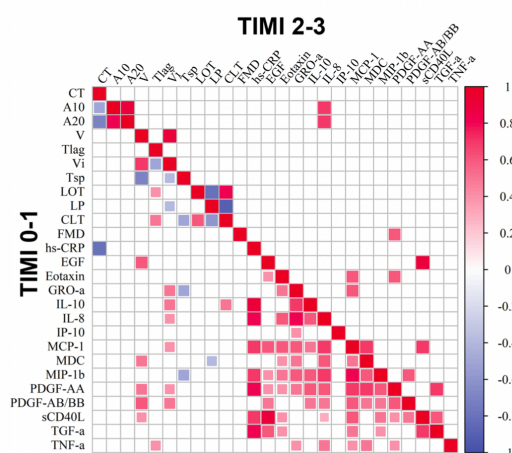


Рисунок 4 – Корреляционный анализ между параметрами эндотелиальной функции, гемостаза и воспаления у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» в зависимости от кровотока в ИСА

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 ТИМІ 0-1 в ИСА.

Пациенты с рубцовыми изменениями миокарда (ПИКС)

Клинико-анамнестические характеристики, а также принимаемая дезагрегантная терапия пациентами в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА достоверно не отличались.

Оценка параметров тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА во время индексного события

У пациентов с кровотоком TIMI 0-1 в ИСА отмечались более выраженная активация плазменного гемостаза по данным тромбодинамики по сравнению с пациентами с кровотоком TIMI 2-3 в ИСА (рисунок 5). Достоверных различий по результатам импедансной агрегометрии и ротационной тромбоэластометрии получено не было.

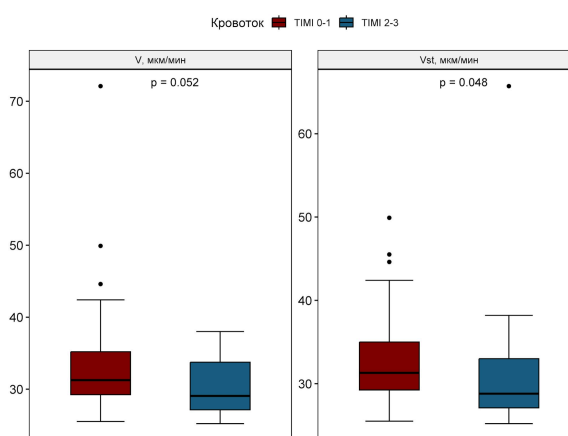


Рисунок 5 – Тромбодинамика в режиме тромбообразования в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА

Оценка уровня воспалительных маркеров у пациентов в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА во время индексного события

У пациентов с кровотоком TIMI 0-1 в ИСА отмечалась тенденция к повышению провоспалительных цитокинов и уровня высокочувствительного С-

реактивного белка (вч-СРБ) по сравнению с пациентами с кровотоком ТІМІ 2-3 в ИСА во время индексного события (рисунок 6).

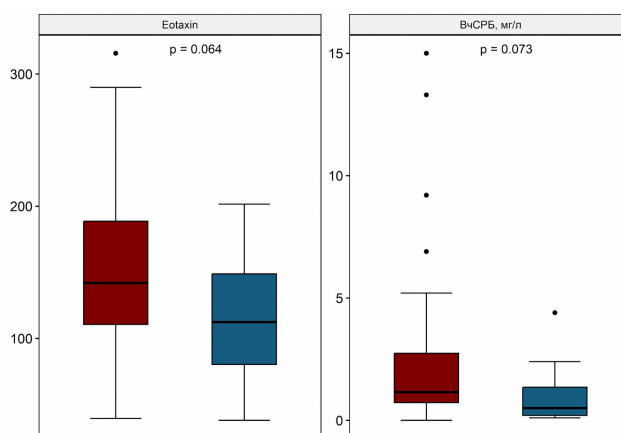


Рисунок 6 – Воспалительные маркеры в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА

Оценка эндотелиальной функции у пациентов в группе ПИКС в зависимости от кровотока в ИСА во время индексного события

У пациентов с кровотоком ТІМІ 0-1 в ИСА отмечалось достоверное снижение показателей теста ЭЗВД по сравнению с пациентами с кровотоком ТІМІ 2-3 в ИСА (9.3 [5.67; 12] vs 14.4 [10.5; 17.9], $p < 0.01$). Уровень антигена фактора фон Виллебранда достоверно не отличался (110.65 [90.75; 136.9] vs 107.4 [103; 108], $p = 0.84$).

Таким образом, пациенты в группе ПИКС с кровотоком ТІМІ 0-1 в ИСА во время индексного события имеют признаки эндотелиальной дисфункции, повышенного тромбообразования преимущественно за счет плазменного звена гемостаза, а также тенденцию к повышению воспалительных маркеров по сравнению с пациентами с кровотоком ТІМІ 2-3 в ИСА.

Острая коронавирусная инфекция, ПЦР+ в зависимости от степени тяжести

Пациенты с острой коронавирусной инфекцией, ПЦР+, при поступлении в стационар делились по степени тяжести на средней тяжести и тяжелых. Деление

происходило на основании оценки клинической картины, результатов компьютерной томографии легких, газового состава крови и уровня воспалительных маркеров. Клинико-анамнестические характеристики пациентов в группе острая коронавирусная инфекция в зависимости от степени тяжести достоверно не отличались.

Оценка параметров тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов в группе острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Достоверных различий в результатах импедансной агрегометрии в группе острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести получено не было. Однако, у пациентов с коронавирусной инфекцией при поступлении в стационар (в среднем на 7 день болезни) отмечалось снижение уровня агрегации тромбоцитов по отношению к практически здоровым добровольцам, а к 10-16 дню болезни агрегация тромбоцитов у пациентов с коронавирусной инфекцией начинает расти (рисунок 7).

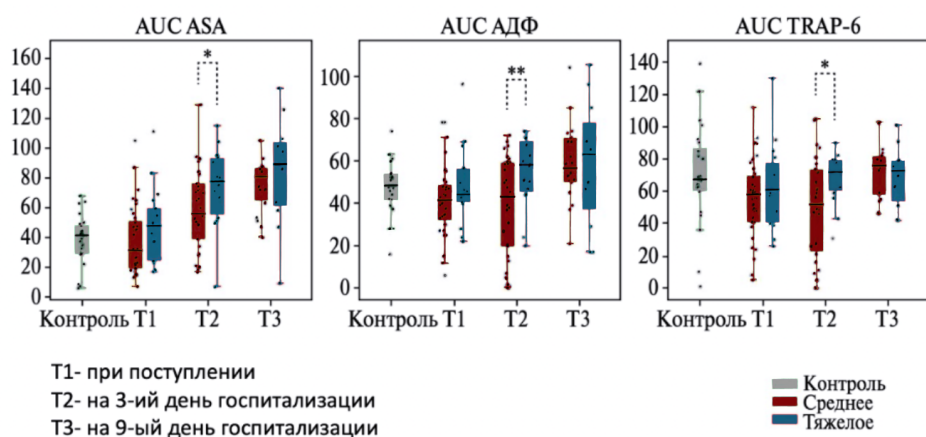


Рисунок 7 – Динамика агрегации тромбоцитов у пациентов в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания. На данном рисунке контроль-данные, полученные у пациентов в группе контроль COVID «->»

У пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции отмечалось повышение плотности тромба и уровня Д-димера по сравнению с пациентами со средней степенью тяжести заболевания (рисунок 8).

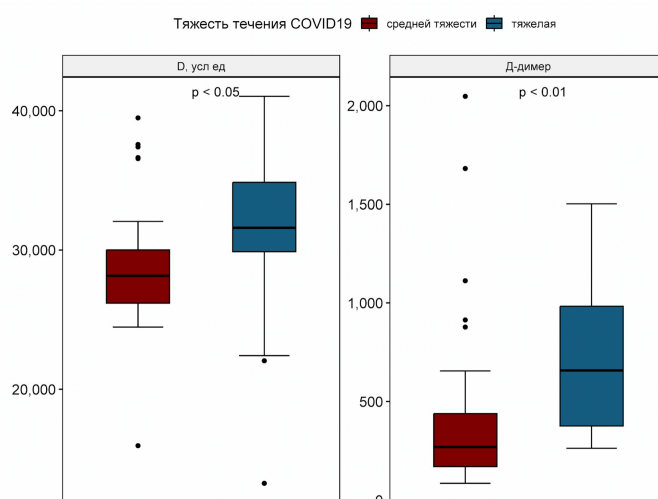


Рисунок 8 – Тромбодинамика в режиме тромбообразования и уровень Д-димера в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Оценка уровня цитокинов пациентов у пациентов в группе острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести

У пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции отмечается достоверно более выраженное повышение уровня провоспалительных цитокинов по сравнению с пациентами со средней степенью тяжести заболевания (рисунок 9).

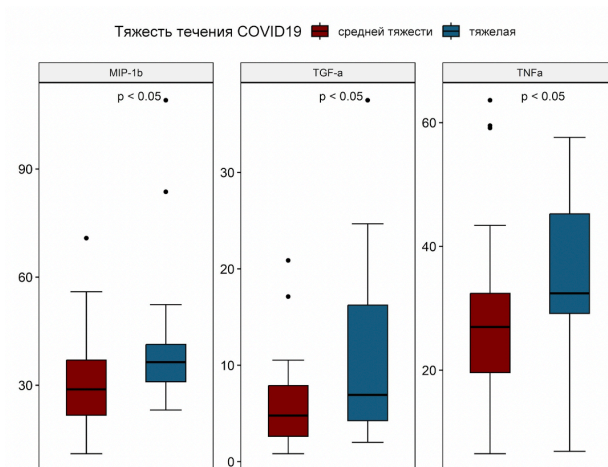


Рисунок 9 – Уровень цитокинов в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Оценка эндотелиальной функции у пациентов в группе контроль острый COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Пациенты с тяжелым течением коронавирусной инфекции есть признаки более выраженного повышения фактора фон Виллебранда по сравнению с пациентами со средней степенью тяжести заболевания (228 [205.5; 238.5] vs 231.5 [226.25; 539.25], $p=0,05$). Однако, результаты теста ЭЗВД плечевой артерии достоверно не отличаются (7.5 [4.94; 7.91] vs 4.75 [1.91; 8.69], $p=0,59$).

Таким образом, 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.

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

Клинико-anamnestические характеристики пациентов трех контрольных групп: 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 «+» чаще в анамнезе была дислипидемия по сравнению с группой контроль COVID-19 «-». Других достоверных отличий не было.

Оценка параметров тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов в группах контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+»

По результатам импедансной агрегометрии, пациенты в группе контроль острый COVID-19 имели самые низкие значения параметров агрегации по сравнению с двумя другими группами. В то же время, при сравнении групп контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+», более высокие значения

агрегации отмечались среди пациентов, у которых была коронавирусная инфекция в анамнезе (группа контроль COVID-19 «+») (рисунок 10).

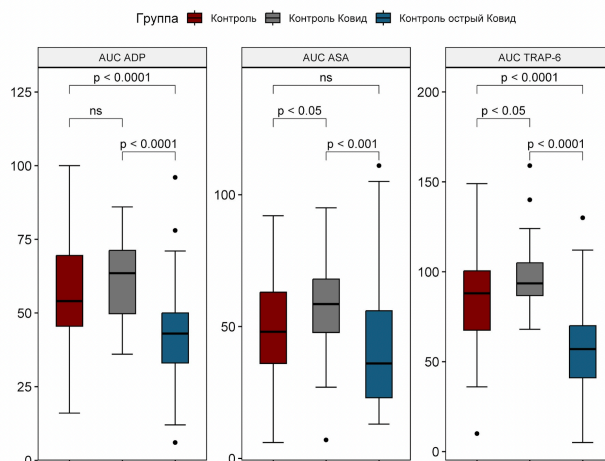


Рисунок 10 – Импедансная агрегометрия в группах контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+»

При оценке плазменного гемостаза (метод тромбодинамики) у пациентов в группе контроль острый COVID-19 отмечаются повышенные показатели тромбообразования по сравнению с двумя другими группами контроля (контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+»). У пациентов в группе контроль COVID-19 «+» отмечается снижение показателей образования сгустка по сравнению с группой контроль COVID-19 «-» (рисунок 11).

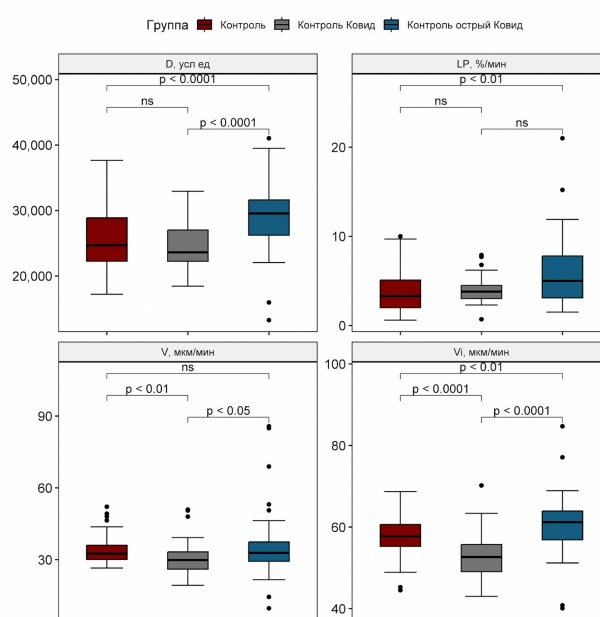


Рисунок 11 – Тромбодинамика в режиме тромбообразования и фибринолиза в группах контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+»

По данным ротационной тромбоэластометрии (оценивается на цельной крови), у пациентов в группе контроль острый COVID-19 также имеется более активное тромбообразование и более медленный лизис по сравнению с двумя другими группами контроля. Среди почти 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 (рисунок 12).

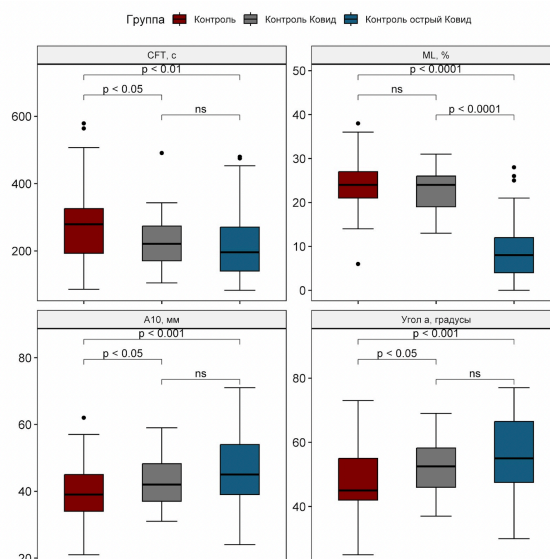


Рисунок 12 – Ротационная тромбозластометрия в группах контроль острый COVID-19, контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19

Протеомный анализ плазмы крови у пациентов в группах контроль COVID-19 «-», контроль COVID-19 «+»

Пациенты в группе контроль COVID-19 «+» характеризовались повышенными уровнями аполипопротеин AI и пониженным уровнем аполипопротеин 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 «+». У пациентов в группе контроль COVID-19 «+» отмечалось повышение уровня белка внеклеточного матрикса Lumican и регулятора работы противосвертывающей системы protein Z dependent protease inhibitor (таблица 1).

Таблица 1 – 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

Продолжение таблицы 1

Название белка	Контроль COVID-19 «+», n=32 med [Q1; Q3]	Контроль COVID-19 «-», n=71 med [Q1; Q3]	p
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

Оценка эндотелиальной функции у пациентов в группах контроль острый COVID-19 и контроль COVID-19 «-»

У пациентов в группе контроль острый COVID-19 отмечается достоверное снижение значений теста ЭЗВД плечевой артерии по сравнению с группой контроль COVID-19 «-» (5.3 [2.01;8.13] vs 8.9 [6.3;15.55], $p < 0,01$).

Таким образом, 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.

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

Клинико-anamnestические характеристики в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+»: пациенты в группе ОИМ COVID-19 «+» чаще имели дислипидемию и кровотечения в анамнезе по сравнению с пациентами в группе ОИМ COVID-19 «-». Других достоверных отличий не было.

Оценка параметров тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+»

У пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» агрегация тромбоцитов, индуцированная тромбином и АДФ, достоверно выше по сравнению с пациентами в группе ОИМ COVID-19 «-» (рисунок 13).

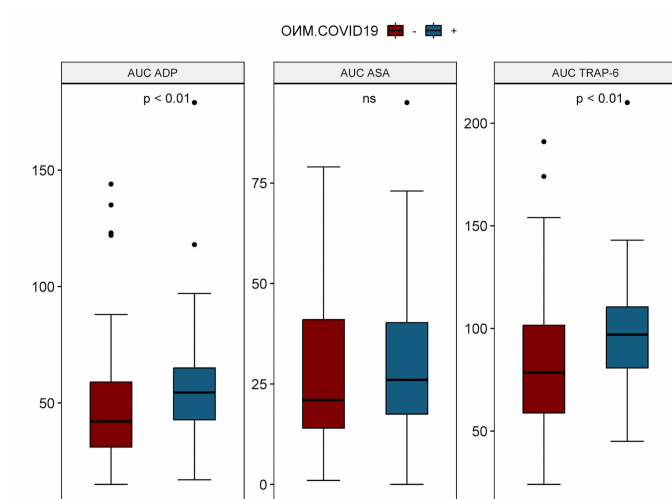


Рисунок 13 – Импедансная агрегометрия в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+»

По результатам ротационной тромбоэластометрии достоверных различий по параметрам тромбообразования между группами ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+» получено не было. По данным тромбодинамики 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 «-» (рисунок 14).

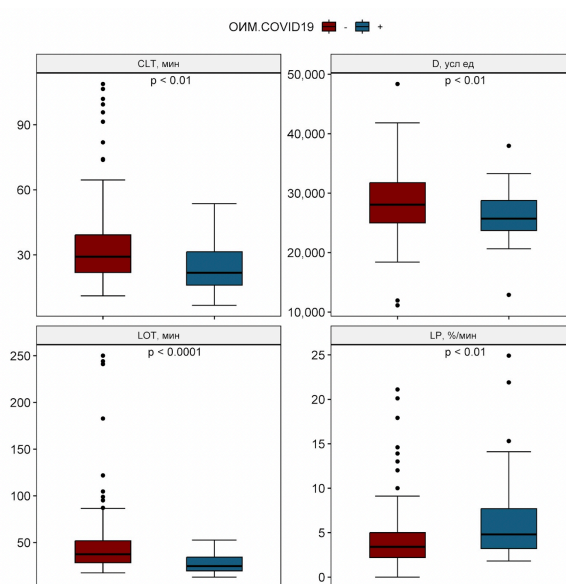


Рисунок 14 – Тромбодинамика в режиме тромбообразования и фибринолиза в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+»

Оценка протеомного состава плазмы крови у пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+».

У пациентов в группе ОИМ COVID-19 «+» отмечается достоверное снижение уровня 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. Уровень pigment epithelium derived factor (белок, обладающий кардиопротективными свойствами) достоверно выше у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» (таблица 2).

Таблица 2 – 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
C4b binding protein alpha chain	255.69 [224.54;357.26]	215.84 [176.03;284.72]	0,03

Продолжение таблицы 2

Название белка	ОИМ COVID-19 «-», n=141 med [Q1; Q3]	ОИМ COVID-19 «+», n= 56 med [Q1; Q3]	p
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
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

Оценка эндотелиальной функции у пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+»

Достоверных различий в значении теста ЭЗВД плечевой артерии между группами ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+» получено не было (5.26 [2.92; 7.71] vs 4.68 [1.58 ; 7.41], p=0,5).

Внутригоспитальные и отдаленные осложнения в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+»

Достоверных различий по частоте внутригоспитальных осложнений среди пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+» получено не было. Отдаленные геморрагические осложнения между группами не отличались. Отдаленные ишемические осложнения достоверно чаще встречались в группе пациентов ОИМ COVID-19 «+» по сравнению с группой ОИМ COVID-19 «-» (рисунок 15).

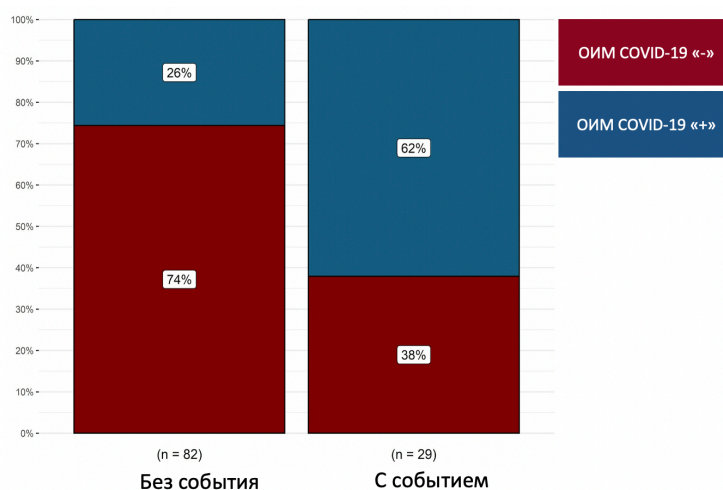


Рисунок 15 – Экстренная повторная реваскуляризация и госпитализация с сердечно-сосудистой патологией в группах ОИМ COVID-19 «-» и ОИМ COVID-19 «+»

Таким образом, 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.

Сравнение групп ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19.

Клинико-анамнестические характеристики пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19: 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 «-» 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).

Оценка параметров тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19

Пациенты в группе контроль острый COVID-19 отмечается повышение параметров плазменного гемостаза и эндогенного фибринолиза по сравнению с группой ОИМ COVID-19 «-». Параметры же импедансной агрегометрии достоверно выше среди пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-» по сравнению с пациентами с острой коронавирусной инфекцией (рисунок 16).

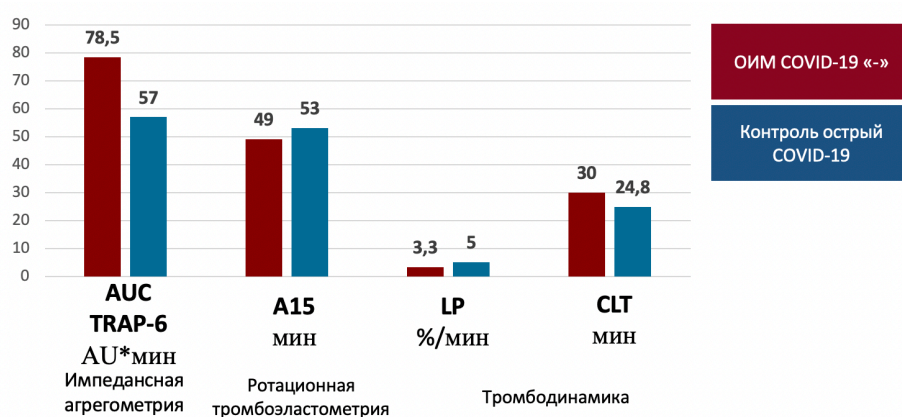


Рисунок 16 – Ротационная тромбоэластометрия в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19

Оценка уровня цитокинов пациентов у пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19

У пациентов в группе контроль острый COVID-19 отмечается достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов по сравнению с группой ОИМ COVID-19 «-» (рисунок 17).

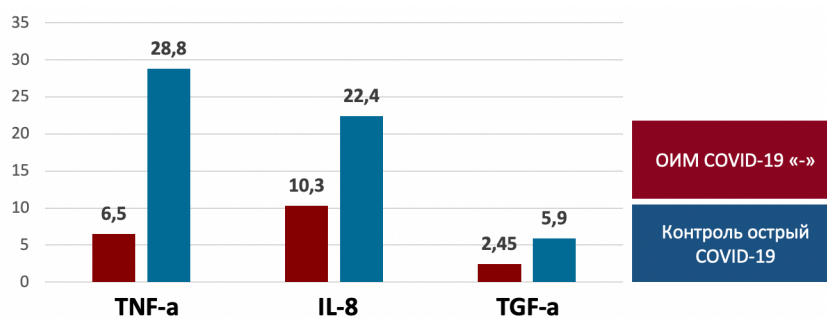


Рисунок 17 – Уровень цитокинов в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19

Оценка эндотелиальной функции у пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19

У пациентов в группе контроль острый COVID-19 имеется повышение уровня антигена фактора фон Виллебранда по сравнению с группой ОИМ COVID-19 «-» (164.4 [118.3;196] vs 228 [208;300], $p < 0,01$). Достоверных различий в значениях теста ЭЗВД плечевой артерии между группами не было (5.26 [2.92;7.71] vs 5.32 [2.01;8.13], $p = 0,29$).

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 «-».

Кластерный анализ параметров гемостаза, эндотелиальной функции и маркеров воспаления у пациентов в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19

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 (рисунки 18, 19).

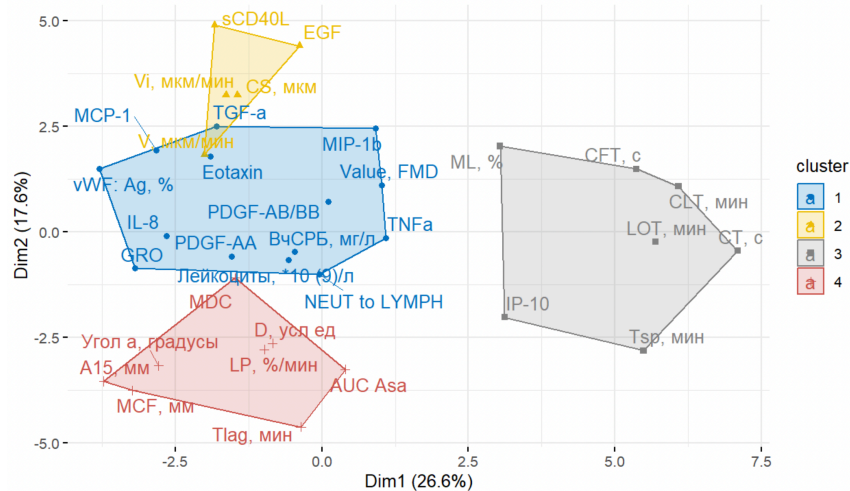


Рисунок 18 – Кластерный анализ параметров гемостаза, эндотелиальной функции и маркеров воспаления у пациентов в группе ОИМ COVID-19 «-»

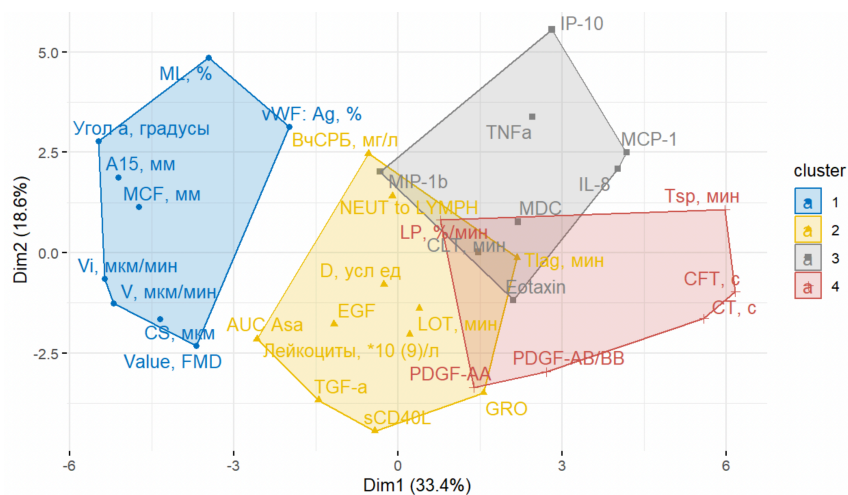


Рисунок 19 – Кластерный анализ параметров гемостаза, эндотелиальной функции и маркеров воспаления у пациентов в группе контроль острый COVID-19

Схематичное изображение взаимодействия между гемостазом, воспалением и эндотелиальной функцией в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19 представлено на рисунке 20.

Острый COVID-19, ПЦР+ Острый инфаркт миокарда

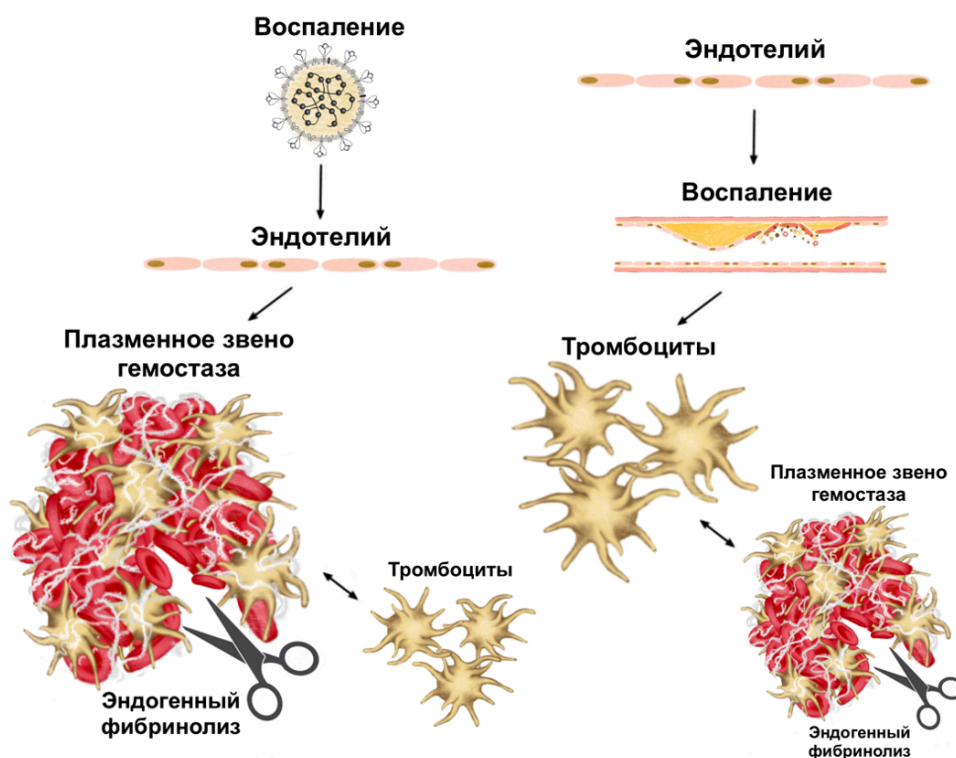


Рисунок 20 – Схема взаимодействия между гемостазом, воспалением и эндотелиальной функцией в группах ОИМ COVID-19 «-» и контроль острый COVID-19

Прогностические модели

Прогнозирование кровотока в ИСА у пациентов с ОИМ

В большинстве случаев состояние кровотока в ИСА у пациентов с ОИМ можно предсказать по наличию или отсутствию элевации сегмента ST на ЭКГ. Однако, 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 были выявлены предикторы состояния кровотока в ИСА на основании оценки параметров гемостаза, эндотелиальной функции и маркеров воспаления (таблица 3).

Таблица 3 – Предикторы состояния кровотока в ИСА у пациентов с ОИМ

Предиктор	p	Интерпретация
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%

На основании проверки комбинации различных предикторов была выбрана модель, позволяющая наилучшим образом прогнозировать кровоток в ИСА: СТ (время начала образования тромба, ротационная тромбоэластометрия) +AUC ASA (агрегация тромбоцитов, индуцированная арахидоновой кислотой). Далее, было проведено сравнение данной модели с общепринятым критерием определения кровотока в ИСА: деление на ОИМпСТ и ОИМбпСТ. В модели ОИМпСТ vs

ОИМбпST отмечается меньшая специфичность (22%), но повышенная чувствительность (96%) по сравнению с моделью СТ+AUC ASA. При оценке ROC – кривых видно более низкую предсказательную способность модели ОИМпST vs ОИМбпST по сравнению с моделью СТ+AUC ASA (рисунок 21).

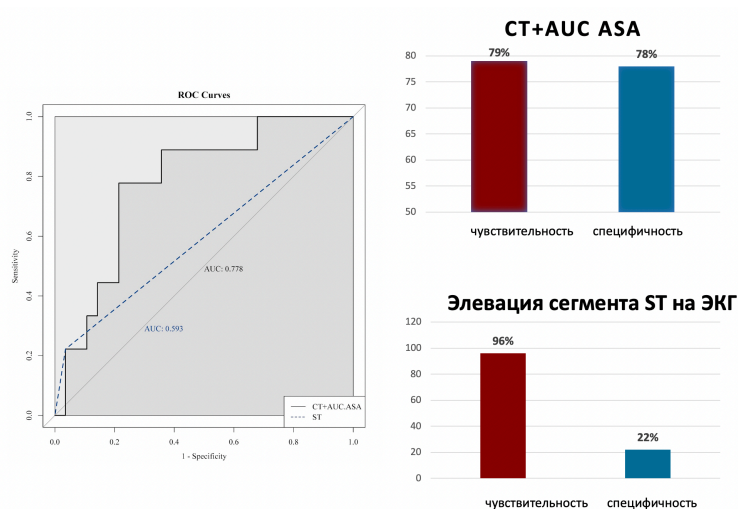


Рисунок 21 – Сравнение моделей СТ+AUC ASA и ОИМпST vs ОИМбпST

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 ТИМІ 2-3 в ИСА.

Прогнозирование внутригоспитальных ишемических осложнений у пациентов с ОИМ

Предикторы внутригоспитальной ишемической точки приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Предикторы внутригоспитальной ишемической точки у пациентов с ОИМ

Предиктор	p	Интерпретация
Возраст	0,03	Увеличение на 1 единицу повышает вероятность внутригоспитальной ишемической точки на 3,6%

Продолжение таблицы 4

Предиктор	p	Интерпретация
Креатинин	0,026	Увеличение на 1 единицу повышает вероятность внутригоспитальной ишемической точки на 1,3%
Отношение нейтр. 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%
A 15, мм	0,038	Увеличение на 1 единицу повышает вероятность внутригоспитальной ишемической точки на 5,1%
A 20, мм	0,027	Увеличение на 1 единицу повышает вероятность внутригоспитальной ишемической точки на 5,5%
MCP-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%

На основании проверки комбинации различных предикторов была выбрана модель, позволяющая наилучшим образом прогнозировать развитие внутригоспитальной ишемической точки: A25 (размер тромба на 25 минуте, ротационная тромбозластометрия) + отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам (рисунок 22).

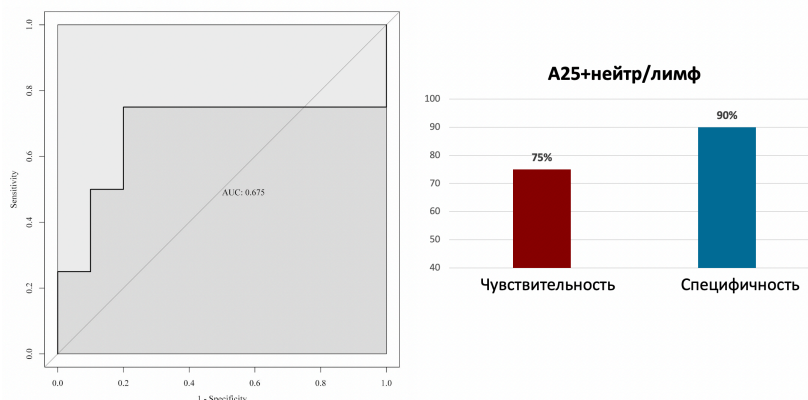


Рисунок 22 – Модель предсказания внутригоспитальной ишемической точки

Алгоритм диагностики внутригоспитального ишемического события: при значении А25 выше 58 мм в сочетании с повышением отношения нейтрофилов к лимфоцитам выше 4,5 значимо увеличивается вероятность наступления внутригоспитальной ишемической точки.

Прогнозирование отдаленных ишемических осложнений у пациентов с ОИМ

Предикторы отдаленной ишемической точки приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Предикторы отдаленной ишемической точки у пациентов с ОИМ

Предиктор	р	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%
А 15, мм	0,016	Увеличение на 1 единицу повышает вероятность отдаленной ишемической точки на 7,6%
А 20, мм	0,046	Увеличение на 1 единицу повышает вероятность отдаленной ишемической точки на 6,3%
А 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%

На основании проверки комбинации различных предикторов была выбрана модель, позволяющая наилучшим образом прогнозировать развитие отдаленной ишемической точки: А15 (размер тромба на 15 минуте, ротационная тромбоэластометрия) + LOT (время начала лизиса тромба, тромбодинамика) (рисунок 23).

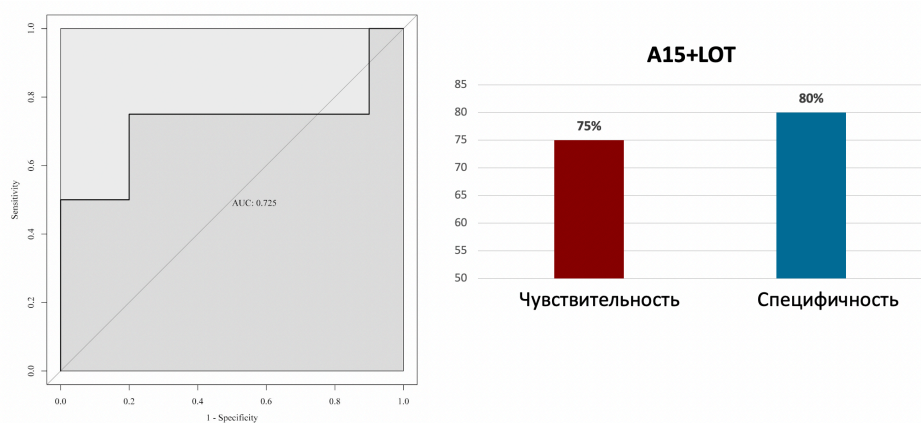


Рисунок 23 – Модель предсказания отдаленной ишемической точки A15+LOT

Перенесенная коронавирусная инфекция у пациентов с ОИМ, как было показано выше, достоверно увеличивала вероятность развития отдаленных ишемических осложнений (рисунок 24).

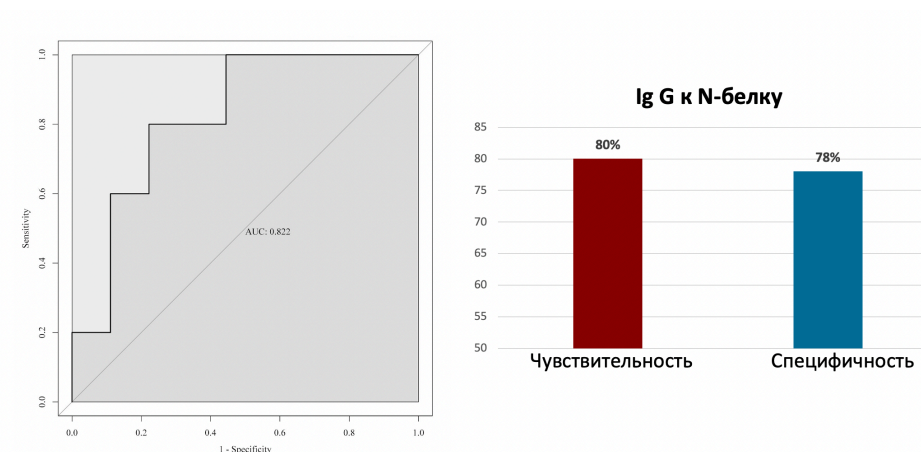


Рисунок 24 – Предиктор отдаленной ишемической точки – уровень Ig G к N-белку

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.

2) при значении Ig G к N-белку выше, чем 2,99 S/C значительно увеличивается вероятность отдаленной ишемической точки.

Прогнозирование отдаленных геморрагических осложнений у пациентов с ОИМ

Предикторы отдаленной ишемической точки приведены в таблице 6, а матрица корреляций и ROC-кривая для монопредиктора LOT (время начала лизиса тромба, тромбодинамика) на рисунке 25.

Таблица 6 – 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%

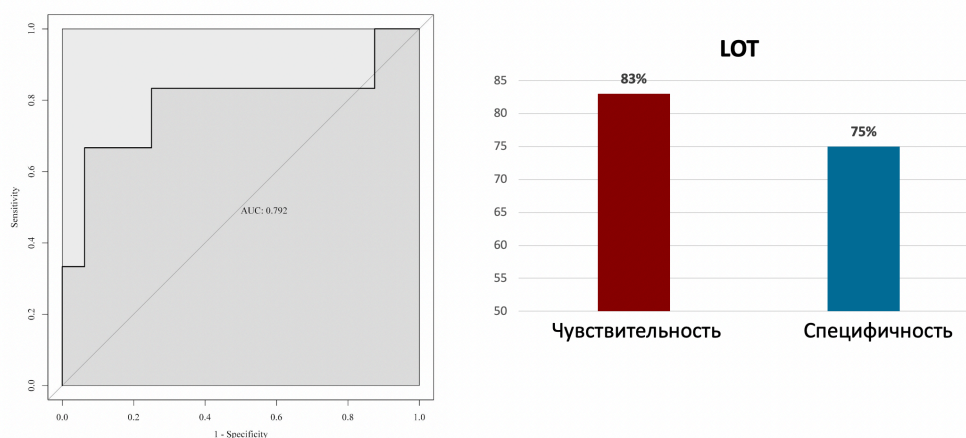


Рисунок 25 – Предиктор отдаленной геморрагической точки-LOT.

Алгоритм диагностики отдаленного геморрагического события: при значении LOT ниже 32,3 мин значительно увеличивается вероятность наступления отдаленной геморрагической точки.

Выводы

1. Пациенты с острым инфарктом миокарда с исходным кровотоком ТІМІ 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 ТІМІ 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 ТІМІ). 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. Выраженная 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 повышений 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 повышений 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 работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК

Минобрнауки России

1. **Калинская, А. И.** Особенности тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов с острым коронарным синдромом / **А. И. Калинская, П. П. Саввинова, Е. Ю. Васильева, А. В. Шпектор** // **Российский кардиологический журнал.** – 2018. – № 9. – С. 12–16.

2. Саввинова, П. П. Эндогенный фибринолиз и ишемическая болезнь сердца / П. П. Саввинова, **А. И. Калинская** // **Креативная кардиология.** – 2018. – № 4 (12). – С. 341–352.

3. Васильева, Е. Ю. Лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Организация работы «инфарктной сети» в Москве / Е. Ю. Васильева, Н. Ф. Плавунов, **А. И. Калинская, А. И. Сапина, Г. А. Введенский, А. Ю. Лебедева, Д. В. Скрыпник, А. В. Шпектор** // **Креативная кардиология.** – 2016. – № 12. – С. 48–53.

4. Васильева, Е. Ю. Организация «инфарктной сети» в Москве и результаты ее работы за пятилетний период / Е. Ю. Васильева, Н. Ф. Плавунов, **А. И. Калинская, П. П. Саввинова, А. И. Сапина, Г. А. Введенский, А. Ю. Лебедева, Д. В. Скрыпник, А. В. Шпектор** // **Эндоваскулярная хирургия.** – 2018. – № 2 (5). – С. 288–294.

5. **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.

6. 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.

7. **Калинская, А. И.** Тромбообразование и эндогенный фибринолиз в отдаленном периоде инфаркта миокарда / **А. И. Калининская**, О. А. Духин, Х. М. Ужахова, А. В. Шпектор, Е. Ю. Васильева // **Креативная кардиология**. – 2020. – Т. 14. – № 1. – С. 24–34.

8. 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.

9. Яковлев, С. А. Эхокардиографические особенности пациентов с COVID-19 без существенной исходной сердечно-сосудистой патологии / С. А. Яковлев, О. А. Духин, **А. И. Калининская**, Е. В. Рыжкова, Э. В. Андреева, А. Ю. Лебедева, Е. Ю. Васильева, А. В. Шпектор // **Креативная кардиология**. – 2021. – № 3 (15). – С. 367–376.

10. 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.

11. **Калинская, А. И.** Особенности гемостаза у пациентов с коронавирусной инфекцией / **А. И. Калининская**, 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.

12. Духин, О. А. Роль тромбина в патогенезе атеросклероза и его осложнений / О. А. Духин, **А. И. Калининская**, А. В. Шпектор, Е. Ю. Васильева // **Кардиология**. – 2022. – Т. 62. – № 3. – С. 73–81.

13. Духин, О. А. Состояние тромбоцитарного и плазменного гемостаза как предиктор состояния 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. – Т. 62. – № 7. – С. 31–37.

14. 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.

15. **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. – Vol. 13. – P. 837642–837642.

16. **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).

Опубликованные тезисы

1. Dukhin, O. Clot formation and endogenous fibrinolysis in ACS patients compared to patients with a history of ST elevation myocardial infarction / O. Dukhin, **A. Kalinskaya**, H. Uzhakhova, E. Vasilieva, A. Shpektor // **Atherosclerosis**. – 2020. – Vol. 315. – P. e233.

2. Dukhin, O. Peculiarities of clotting and endogenous fibrinolysis in patients with a history of spontaneous reperfusion of infarct-related artery / O. Dukhin, A. Kalinskaya, H. Uzhakhova, A. Shpektor, H. Vasilieva // *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care.* – 2020. – Vol. 9. – Iss. 2_suppl. – P. 28–29.

3. Dukhin, O. Enhanced plasma coagulation and platelet aggregation in patients with occlusion of infarct-related artery / O. Dukhin, A. Kalinskaya, E. Vasilieva, A. Shpektor // *Atherosclerosis.* – 2021. – Vol. 331. – P. e227.

4. Savvinova, P. Prediction of the thrombus formation in coronary arteries by the in vitro study / P. Savvinova, A. Kalinskaya, E. Vasilieva // *Atherosclerosis.* – 2019. – Vol. 287 – e141.

5. Savvinova, P. Endogenous fibrinolysis in patients with acute coronary syndrome and healthy volunteers / P. Savvinova, A. Kalinskaya, A. Shpektor // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis.* – 2018. – Vol. 2 – e162.

6. Kalinskaya, A. Clot formation and fibrinolysis in patients with acute coronary syndrome and healthy volunteers / A. Kalinskaya, P. Savvinova, E. Vasilieva // *Atherosclerosis Abstracts.* – 2018. – Vol. 275 – e87-88.

7. Kalinskaya, A. Endogenous fibrinolysis and endothelial function in patients with a history of ST-elevated myocardial infarction / A. Kalinskaya, K. Uzhakhova, E. Vasilieva, A. Shpektor // *Atherosclerosis.* – 2019. – Vol. 287 – e140-141.

8. Kalinskaya, A. Long-term differences in clot formation and endothelial function between STEMI patients with occlusion of infarct-related artery and those with spontaneous reperfusion / A. Kalinskaya, O. Dukhin, K. H. Uzhakhova, A. Shpektor, E. Vasilieva // *European Heart Journal.* – 2020. – Vol. 41. – No. Supplement_2. – P. 1549.

Список сокращений

Вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИСА – инфаркт-связанная артерия

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОИМбпST – острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST

ОИМпST – острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация

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

Tlag – инициация образования сгустка

TRAP-6 – агонист рецептора тромбина для пептида-6

Tsp – время появления спонтанных сгустков

V – скорость образования сгустка

Vi – начальная скорость образования сгустка

Подписано в печать: 24.04.2024
Заказ №19956. Тираж 100 экз.
Бумага офсетная. Формат 60x90/16.
Типография «11-й ФОРМАТ»
ИНН 7726330900
115230, Москва, Варшавское ш., 36
(977) 518-13-77 (499) 788-78-56
www.avtoreferat.ru riso@mail.ru