

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЮГО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

На правах рукописи

НЕГРЕБЕЦКИЙ

Виктор Анатольевич

**БИОМАРКЕРЫ РАННЕГО ПЕРИОДА РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ
ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
ПОСЛЕ COVID-19**

3.1.31. Геронтология и гериатрия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Агарков Николай Михайлович

Санкт-Петербург – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	4
ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1 НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ВОЗРАСТНЫЕ, ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1 Ишемическая болезнь сердца как независимый фактор риска новой коронавирусной инфекции в старших возрастных группах	15
1.2 Цитокиновый шторм – ведущее звено патогенеза и развития сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19	17
1.3 Изменения свёртывающей и антисвёртывающей систем организма вследствие новой коронавирусной инфекции и биомаркеры данных процессов у пациентов с ишемической болезнью сердца	21
1.4 Пациенты пожилого и старческого возраста, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений при новой коронавирусной инфекции	26
1.5 Ведущие клинические проявления COVID-19 у пациентов с ишемической болезнью сердца и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями в период реконвалесценции	29
1.6 Прогностические биомаркеры у пациентов с COVID-19 и ишемической болезнью сердца, определяющие неблагоприятные исходы и реконвалесценцию	33
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
2.1 Дизайн изучения биологических маркеров раннего реконвалесцентного периода пациентов зрелого и пожилого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца, после перенесенной новой коронавирусной инфекции	50

2.2 Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов зрелого и пожилого возраста с наличием ишемической болезни сердца и новой коронавирусной инфекции	52
2.3 Используемые лабораторные методы	56
2.4 Статистическая обработка полученных результатов	59
Глава 3 ВОЗРАСТНОЙ АНАЛИЗ ИНФОРМАТИВНОСТИ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОЖИЛОГО И ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА В РАННЕМ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТНОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	61
Глава 4 СОСТОЯНИЕ СИСТЕМНОГО ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ И КОАГУЛОГРАММЫ В РАННЕМ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТНОМ ПЕРИОДЕ ПАЦИЕНТОВ ЗРЕЛОГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	98
4.1 Показатели цитокинов крови и коагулограммы пациентов 45-59 лет и 60-74 лет с ишемической болезнью сердца после перенесенной новой коронавирусной инфекции через 3-4 недели выздоровления	98
4.2 Корреляционный анализ связей системных цитокинов и параметров коагулограммы среди пациентов зрелого и пожилого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца, и перенесших новую коронавирусную инфекцию	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	126
ВЫВОДЫ	144
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	146
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	147

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ** – артериальная гипертензия,
АСК – ацетилсалициловая кислота,
АФК – активные формы кислорода,
БКБ – блокаторы кальциевых каналов,
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения,
ВТЭ – венозная тромбоэмболия,
ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови,
ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента,
ИБС – ишемическая болезнь сердца,
ИМ – инфаркт миокарда,
КИ – критерий информативности,
ОИТ – отделение интенсивной терапии,
ОКС – острый коронарный синдром,
ОШ – отношение шансов,
ПК – прогностические коэффициенты,
СД – сахарный диабет,
СОЭ – скорость оседания эритроцитов,
ССО – сердечно-сосудистые осложнения,
ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии,
СРБ – С-реактивный белок,
ХБП – хроническая болезнь почек,
BNP – мозговой натрийуретический пептид,
COVID-19 – коронавирусная болезнь,
hs-CРБ – высокочувствительный С-реактивный белок,
hs-TnI – высокочувствительный тропонин,
IFN – интерферон,
IL – интерлейкин,
NLR – отношение нейтрофилов и лейкоцитов,
NT pro-BNP – N-терминальный натрийуретический пептид,
SARS-CoV-2 – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2,
TnI – тропонин I.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

К настоящему времени известно, что вследствие новой коронавирусной инфекции заболели 670 миллионов человек во всём мире и примерно 7 миллионов пациентов умерли [Vosco I. et al., 2023]. Проведенные исследования показали, что COVID-19 является мультисистемным заболеванием, поражающим различные органы и системы человеческого организма [Kaufmann C.C. et al., 2023], несмотря на то, что инфекция SARS-CoV-2 поражает преимущественно дыхательную систему, вызывая острое повреждение лёгких в результате развития острого респираторного дистресс-синдрома. Однако она также увеличивает риск развития различных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как миокардит, острый коронарный синдром, атеросклероз и сердечно-сосудистых осложнений (тромбоэмболия, аритмия, сердечная недостаточность) [Xanthopoulos A. et al., 2022] на фоне существующей у пациента сердечно-сосудистой патологии, среди которой наиболее распространена ишемическая болезнь сердца (ИБС) [Kurtipek E. et al., 2023]. ИБС встречается у 41,7% пациентов с новой коронавирусной инфекцией и считается наиболее частым сопутствующим заболеванием, существенно превышающим распространённость хронической обструктивной болезни лёгких (36,7%) и сахарного диабета (36,1%) [Kurtipek E. et al., 2023].

ИБС рассматривается как независимый фактор риска COVID-19 [Tajmirriahi T. et al., 2023] и ожидается увеличение тяжёлых случаев ИБС с одного до одиннадцати в 2019г. до одного из шести в 2050г. Поэтому в связи с высокой распространённостью ИБС и тем, что она выступает фактором риска тяжёлой формы COVID-19, изучение протекания новой коронавирусной инфекции и происходящих клиничко-лабораторных изменений у таких пациентов очень важно. Однако в ранее проведенных исследованиях изменения параметров крови, иммунного статуса, свёртывающей системы у пожилых пациентов с ИБС

и COVID-19 практически не изучались. Пожилой же возраст, как известно, у пациентов с сопутствующей ИБС, является дополнительным фактором риска неблагоприятного течения и исходов новой коронавирусной инфекции [Давыдова Е.П., 2023; Xanthopoulos A. et al., 2022] и более выраженных метаболических нарушений как в острой фазе заболевания, так и в период выздоровления. Уже на ранних этапах пандемии COVID-19 стало очевидным, что пожилые люди с сопутствующими заболеваниями, включая ожирение, сахарный диабет, ИБС, артериальную гипертензию, подвержены повышенному риску неблагоприятных исходов [Ameratunga R. et al., 2023]. Старение, инволютивные процессы на фоне сопутствующей ИБС вызывают более тяжёлое течение новой коронавирусной инфекции, и даже смерть [Tajmirriahi T. et al., 2023].

У выживших пациентов после COVID-19 часто сохраняются различные проявления в течение длительного времени или на всю оставшуюся жизнь [Vosco I. et al., 2023; Ameratunga R. et al., 2023] в виде клинических симптомов или метаболических нарушений. В частности, через 2 недели после выздоровления в плазме крови переболевших COVID-19 пациентов и имевших сопутствующую патологию, в том числе ИБС, выявляли более высокие уровни цитокинов, считающихся основным патогенетическим звеном COVID-19, таких как IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17 по сравнению со здоровыми лицами.

В одном из фундаментальных исследований, выполненных в ведущем научном медицинском учреждении – ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», показано достоверное снижение в плазме крови уровней 8 цитокинов из 46 исследованных у пациентов от 19 до 61 года после 30-100 дней выздоровления, обозначенных авторами фазой полного выздоровления, по сравнению со значениями контрольной группы [Арсентьева Н.А. и др., 2021]. При этом снижение присуще провоспалительным цитокинам: IL-1 α - в 2-4 раза ($p=0,0063$), IL-2 - в 3,9 раза ($p<0,0001$), IL-9 - в 2 раза ($p=0,0079$), IL-12(p40) - в 1,8 раза ($p<0,0001$). В зависимости от тяжести заболевания в группе реконвалесцентов, по сравнению с больными COVID-19, у которых заболевание протекало

со средней и тяжёлой/крайне тяжёлой формами течения, характерно достоверное снижение содержания интерлейкинов IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12(p40), IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17A/CTLA8, IL-17-E/IL-25, IL-18, IL-22, IL-27, IFN- α , IFN- γ и TNF- α . Кроме того, достоверных различий в концентрациях цитокинов плазмы крови реконвалесцентов через 30-100 дней в группах со средней и тяжёлой/крайне тяжёлой формами COVID-19 не выявлено.

Однако ограничением этих исследований являются не только гетерогенность пациентов с COVID-19 по возрастному составу, но и использование в качестве контроля здоровых лиц, не болевших COVID-19.

Данные об изменении других параметров системного метаболизма (липидный, белковый обмен, продукты эндогенной интоксикации, показатели коагулограммы) выздоравливающих пациентов с ИБС после COVID-19, в том числе пожилого возраста, в современных публикациях не представлены, что не позволяет объективно говорить о выздоровлении. Большинство же проводимых исследований сосредоточены на изучении лабораторных параметров в остром периоде COVID-19 и установлении зависимости между отклонением данных биомаркеров с риском смертности и прогнозировании различных сердечно-сосудистых осложнений. Выделение же биологических маркеров раннего периода реконвалесценции пациентов пожилого возраста с ИБС после перенесенного COVID-19 в сравнении с пациентами 45-59 лет с ИБС и COVID-19 вообще не выполнялось, что определяет актуальность настоящего исследования.

Степень разработанности темы

Изучение биомаркеров раннего реконвалесцентного периода пожилых пациентов с сочетанной ИБС после перенесённой новой коронавирусной инфекции до настоящего времени не проводилось. Известно об исследовании ряда цитокинов крови через 2 недели у пациентов, переболевших COVID-19, с полиморбидной соматической патологией, включая ИБС, в котором

установлены повышенные уровни IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17 относительно здоровых лиц [Zhang H.X. et. at., 2020].

Продемонстрировано, что у пациентов от 19 до 61 года после 30-100 дней выздоровления, обозначенных авторами фазой полного выздоровления, из 46 исследованных цитокинов крови наблюдалось статически значимое снижение 8 цитокинов по сравнению со здоровыми донорами крови.

Изучение рассмотренных и других показателей крови в ранние сроки выздоровления пациентов пожилого возраста с ИБС после COVID-19 по сравнению с пациентами зрелого возраста с ИБС и перенесённым COVID-19 не осуществлялось, несмотря на то, что пожилой возраст и происходящее старение выступают факторами риска тяжёлого течения этой инфекционной патологии и более длительного процесса реконвалесценции.

Цель исследования

Выделение биомаркеров раннего периода реконвалесценции пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца, перенёвших новую коронавирусную инфекцию средней тяжести.

Задачи исследования

1. Изучить информативность и прогностическую значимость показателей общего анализа крови у пациентов зрелого и пожилого возраста с сочетанной ишемической болезнью сердца через 3-4 недели после выздоровления от новой коронавирусной инфекции.

2. Определить содержание показателей воспаления и эндогенной интоксикации в системном кровотоке пациентов разного возраста с ишемической болезнью сердца, перенёвших COVID-19, в ранние сроки реконвалесценции для выделения ведущих биомаркеров.

3. Исследовать в качестве потенциальных биомаркеров раннего реконвалесцентного периода пациентов 60-74 лет, страдающих ишемической болезнью сердца, переболевших новой коронавирусной инфекцией, параметры липидного и белкового обмена.

4. Изучить изменения системных цитокинов у пациентов с ишемической болезнью сердца 45-59 лет и 60-74 лет в раннем периоде выздоровления после новой коронавирусной инфекции и выделить ассоциированные биомаркеры.

5. Оценить в зависимости от возраста показатели коагулограммы через 3-4 недели выздоровления от новой коронавирусной инфекции пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, и выделить среди них биомаркеры.

Научная новизна

Впервые выявлены возрастные особенности гемограммы в период ранней реконвалесценции пациентов 45-59 лет и 60-74 лет с ишемической болезнью сердца после COVID-19, а именно более повышенные уровни тромбоцитов, лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов в пожилом возрасте, но только содержание тромбоцитов идентифицировано в качестве гематологического биомаркера замедления выздоровления.

Впервые установлено повышенное содержание антистрептолизина-О, С-реактивного белка, высокочувствительного С-реактивного белка в крови пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца через 3-4 недели после перенесённой новой коронавирусной инфекции относительно лиц зрелого возраста с аналогичными заболеваниями.

В зависимости от возраста пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца и новой коронавирусной инфекцией, диагностированы в раннем реконвалесцентном периоде нарушения липидного и белкового обмена с повышенной фракцией γ -глобулина и низким уровнем β -глобулина, гипертриглицеридемией и повышенной фракцией аполипротеина-В в крови через 3-4 недели после выздоровления в когорте пожилых.

У пациентов пожилого возраста по сравнению с пациентами 45-59 лет с ишемической болезнью сердца, перенёвших новую коронавирусную инфекцию, установлены повышенное содержание в крови интерлейкина-6, интерлейкина-17 и фактора некроза опухоли- α в раннем реконвалесцентном периоде.

Впервые верифицированы возрастные различия в коагулограмме пациентов зрелого и пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и перенесённым COVID-19 с превышением среди последних содержания D-димера, фибриногена и активированного частичного тромбопластинового времени.

Теоретическая и практическая значимость работы

В зависимости от возраста пациентов с сочетанной ишемической болезнью сердца и новой коронавирусной инфекцией установлены особенности восстановления гемограммы, показателей эндогенной интоксикации, липидного и белкового обмена, системного цитокинового статуса и коагулограммы в раннем реконвалесцентном периоде. Определены информативность и прогностическая значимость данных параметров крови для оценки выздоровления пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца после перенесённой новой коронавирусной инфекции.

Выявлены корреляционные связи между ведущими биомаркерами общего анализа крови и эндогенной интоксикации, биомаркерами цитокинового профиля и коагулограммы через 3-4 недели после выздоровления от COVID-19 пациентов 45-59 лет и 60-74 лет с ишемической болезнью сердца, и доказано ослабление сопряжённости между указанными биомаркерами в группе зрелого возраста.

Выделены ведущие биомаркеры ранней реконвалесценции пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца и перенесённой новой коронавирусной инфекцией, свидетельствующие о замедлении восстановления показателей гемограммы, белкового и липидного обмена, системного цитокинового профиля и коагулограммы, а также снижение уровня эндогенной интоксикации по сравнению с пациентами 45-59 лет с ишемической болезнью

сердца и COVID-19, которые необходимо использовать для оценки выздоровления и коррекции среди таких пациентов. Полученные результаты указывают на необходимость продолжения медицинского наблюдения специалистами после выписки из стационара. Предложенные биомаркеры имеют практическое значение также для оценки выздоровления и реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца зрелого и пожилого возраста через 3–4 недели после завершения лечебных мероприятий.

Методология и методы исследования

Методологической основой являлось положение о влиянии возраста пациентов с ишемической болезнью сердца и перенесённой новой коронавирусной инфекцией на восстановление последствий патологических сдвигов клинических, биохимических и иммунологических параметров крови.

В исследовании использовались стандартный лабораторный анализ, биохимический анализ липидного и белкового обмена, метод проточной цитометрии, иммунотурбидиметрический метод.

Положения, выносимые на защиту

1. У пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца по сравнению с пациентами зрелого возраста с ишемической болезнью сердца в раннем реконвалесцентном периоде после перенесённой новой коронавирусной инфекции уровни тромбоцитов, антистрептолизина-О, С-реактивного белка, высокочувствительного С-реактивного белка в крови оставались статистически значимо выше в 1,5 раза, 1,7 раза, 1,7 раза, 1,8 раза соответственно.

2. Незавершённость раннего реконвалесцентного периода у пациентов 60-74 лет с ишемической болезнью сердца, переболевших новой коронавирусной инфекцией, установлена по повышенному содержанию в крови интерлейкина-6, интерлейкина-17, фактора некроза опухоли- α , фибриногена, D-димера, величине

протромбинового времени относительно пациентов 45-59 лет с аналогичной кардиологической и инфекционной патологией.

3. Ведущими биомаркерами оценки раннего реконвалесцентного периода пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и новой коронавирусной инфекцией в анамнезе являются: повышенные уровни тромбоцитов, антистрептолизина-О, С-реактивного белка, высокочувствительного С-реактивного белка, γ -глобулина, аполипротеина-В, триглицеридов, интерлейкинов-6,17, D-димера в системном кровотоке, протромбинового времени.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется репрезентативным объёмом пациентов пожилого и зрелого возраста с ишемической болезнью сердца и перенесённой новой коронавирусной инфекцией, применением современных и сертифицированных лабораторных методов, адекватной статистической обработкой данных.

Результаты исследования доложены и обсуждены на: Международной научно-практической конференции «Проблемы и успехи современной геронтологии и гериатрии» (г. Воронеж, 2019), IX Международной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (АПМНО-2023) (г. Пенза, 2023), VIII международной научно-практической конференции «Менеджмент в здравоохранении: вызовы и риски XXI века (Management in the Healthcare: Challenges and Risks in the 21st century)» (г. Волгоград, 2023).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», ОГБУЗ «Белгородская центральная районная больница» и образовательную деятельность

ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» и ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина».

Личный вклад автора

Автором самостоятельно определены цель и задачи исследования, проанализированы литературные данные по изучаемой проблеме, разработан дизайн исследования, методические подходы к проведению диссертационного исследования. Автор самостоятельно проводил выкопировку данных, статистическую обработку и обобщение полученных материалов, подготовку основных публикаций по выполненной работе, диссертации и автореферата.

Связь с научно-исследовательской работой института

Диссертационная работа выполнена по основному плану научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет»

Соответствие диссертации заявленной специальности

Диссертация «Биомаркеры раннего периода реконвалесценции пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца после COVID-19» соответствует паспорту специальности 3.1.31. Геронтология и гериатрия (биологические науки) и направлениям исследования: 1. Демографические, социологические, социально-гигиенические вопросы возраста, старости и старения. Разработка принципов и организация медицинской, медико-социальной и социальной помощи людям пожилого и старческого возраста. Статистическая отчетность и обработка статистических данных; 3. Морфологические и функциональные возрастные особенности органов и систем. Роль различных факторов в развитии возрастных

изменений в организме и механизмах формирования старческой поли- и коморбидности; 6. Особенности этиологии и патогенеза различных заболеваний и гериатрических синдромов, особенности клинических проявлений, методов диагностики болезней в пожилом и старческом возрасте с использованием клинических, лабораторных и других методов исследования. Дифференциальная диагностика различных заболеваний и гериатрических синдромов в старших возрастных группах.

Публикации

По теме исследования опубликовано 15 научных трудов, в том числе 3 статьи в журналах из перечня ВАК, 1 статья в журнале Scopus, 5 статей в других изданиях, 4 тезиса докладов научных конференций, 1 учебно-методическое пособие и получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из оглавления, введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы из 60 отечественных и 212 иностранных публикаций. Работа изложена на 178 страницах и содержит 20 таблиц и 34 рисунка.

Глава 1 НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ВОЗРАСТНЫЕ, ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Ишемическая болезнь сердца как независимый фактор риска новой коронавирусной инфекции в старших возрастных группах

Коронавирусная болезнь (COVID-19) — это новая и серьёзная угроза, которая привела к увеличению смертности во всем мире. COVID-19 – это тяжелое заболевание, вызванное коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), которое впервые возникло в Ухане (Китай) в конце 2019 года [Dhakal B.P. et al., 2020]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2021 г.), SARS-CoV-2 является высококонтагиозным и патогенным коронавирусом, вызывающим тяжелый острый респираторный синдром, который стал причиной более 2 миллионов смертей за первые 12 месяцев пандемии, в дополнение к значительным экономическим и социальным потрясениям во всем мире. Инфекция SARS-CoV-2 продолжает распространяться и уже подтверждено более 200 миллионов случаев и 223 пораженных стран, районов или территорий [Peperera G. et al., 2022].

В феврале 2020 года за 2 месяца с начала вспышки COVID-19 было зарегистрировано более 82 000 подтвержденных случаев и 2800 смертей, а с тех пор число COVID-19 растёт ежедневно [Dhakal B.P. et al., 2020; Wilder-Smith A. et al., 2020]. COVID-19 вызвал глобальную пандемию со значительным бременем для системы здравоохранения во всём мире и в США [Dehghani P. et al., 2020; Kadavath S. et al., 2020; Ya'Qoub L. et al., 2021], в Испании [Garcia J.E. et al., 2022]. Согласно официальным данным Национального статистического управления Испании, к 2020 году в стране было инфицировано почти 2 миллиона человек и более 50000 умерших от COVID-19 [Garcia J.E. et al., 2022]. В нашей стране

первичная заболеваемость COVID-19 составляла в 2020 г. 3384,5 случаев на 100000 населения или 4,46% от всех болезней в Российской Федерации [Хабриев Р.У. и др., 2023]. При этом наиболее высокие уровни впервые выявленной заболеваемости COVID-19 зарегистрированы в Москве – 6185,4 случаев на 100000 населения или 9,79% от всех болезней в данной территории и Московской области – 5295,4 случаев на 100000 населения или 7,04% от всех болезней в данной территории. Среди федеральных округов высокой первичная заболеваемость COVID-19 оказалась в Центральном федеральном округе – 4467,4 случаев на 100000 жителей или 35,47% от всей заболеваемости COVID-19 в Российской Федерации, а наиболее низкой в Северо-Кавказском федеральном округе – 2355,7 случаев или 4,71% соответственно. Разница наибольшего и наименьшего показателей частоты заболеваемости COVID-19 в субъектах Российской Федерации составила 16,8 раза. При этом смертность от болезней системы кровообращения составила 43,9% от общего числа умерших, рост показателя за год – на 11,6%. Первичная заболеваемость болезнями системы кровообращения в стране на этот период достигла 2931,9 случаев на 100000 населения, а смертность существенно увеличилась от ишемической болезни сердца (ИБС) – на 15% [Хромушин В.А. и др., 2022; Важенина А.А. и др., 2023; Хабриев Р.У. и др., 2023; Шайхлисламова Э.Р. и др., 2023]. Несмотря на это смертность от COVID-19 оказалась ниже количества умерших от болезней системы кровообращения за этот же временной период. На фоне снижения заболеваемости и смертности от COVID-19, острого инфаркта миокарда в течение последних лет [Mozaffarian D. et al., 2015; Cainzos-Achirica M. et al., 2021], ИБС продолжает оставаться ведущей причиной смертельных случаев в мире [Ahmed H. et al., 2020; Xiong T.Y. et al., 2020; O'Sullivan O., 2021].

К настоящему времени более 50 миллионов человек во всём мире были инфицированы SARS-CoV-2 и более 2230000 человек умерли от COVID-19 [Colling M.E. et al., 2020; Kurz, D.J. et al., 2020; Xanthopoulos A. et al., 2022]. Последние литературные данные показывают, что у пациентов с ИБС, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдается повышенная смертность.

Использование системного подхода для изучения механизмов взаимодействия между COVID-19 и его осложнениями при ИБС позволило интегрировать в ранее существовавшие модели ИБС все механизмы этого взаимодействия [Муминов Ш.К. и др., 2023; Meyer A.A. et al., 2022].

У пациентов с ИБС проникновение вируса SARS-CoV-2 вызывает повреждение эндотелия сосудов [Авдеев С.Н. и др., 2021; Bourgonje A.R. et al., 2020; Radenkovic D. et al., 2020]. Повреждение эндотелиальных клеток играет значительную роль в патологии COVID-19, особенно в клеточных стенках сосудов [Varga Z. et al., 2020]. Как и в случае с сердечно-сосудистой и легочной системами, эндотелий обладает высоким уровнем рецепторов АПФ 2, которые позволяют COVID-19 легко проникать в эндотелиальную систему [Soumya R.S. et al., 2021]. Поскольку эндотелиальная система в первую очередь функционирует для предотвращения попадания вредных веществ в нашу систему кровообращения, это делает системы многих органов уязвимыми для проникновения COVID-19 и инфекции [Zheng Y.Y. et al., 2020]. Несмотря на то, что АПФ 2 служит точкой проникновения этого вируса, АПФ 2 также защищает от легочных инфекций, указывая на то, что увеличение АПФ 2 является возможным вариантом лечения инфекций COVID-19 [Nagele M.P. et al., 2020].

1.2 Цитокиновый шторм – ведущее звено патогенеза и развития сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19

Многие исследования сосредоточены на ингибировании репликации вируса и подавлении чрезмерного иммунного ответа для лечения эндотелиального повреждения и дисфункции, вызванных COVID-19 [Guzik T.J. et al., 2020]. Дальнейшие исследования показали значительную перспективность использования ингибиторов ангиотензина II и статинов для улучшения функции эндотелия и обеспечения защитных эффектов. Эти классы лекарств обладают известными преимуществами для эндотелия, такими как подавление воспаления, устранение повреждения эндотелиальной ткани и предотвращение образования

тромбов [Nagele M.P. et al., 2020]. Неудивительно, что статины в настоящее время оцениваются на предмет их эффективности в уменьшении симптомов COVID-19, связанных с эндотелиальной дисфункцией, поскольку предыдущие исследования показали, что эти препараты могут быть перспективными вариантами лечения других вирусных инфекций, включая вирусную пневмонию и вирус гриппа [Fedson, D.S., 2006]. Прием этих препаратов не следует прекращать как минимум, поскольку у госпитализированных пациентов не было отмечено никакой пользы от прекращения приема этих препаратов, если только нет острых и специфических противопоказаний [Nagele M.P. et al., 2020]. Инфекция взаимодействует с АПФ 2 и частично снижает его функцию, что приводит к усилению эффектов ангиотензина II, включая среди прочего, усиленную воспалительную реакцию [Bourgonje A.R. et al., 2020; Liu P.P. et al., 2020], повышенное повреждение эндотелия [Huertas A. et al., 2020] и состояние гиперкоагуляции, наблюдаемое у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [Ackermann M. et al., 2020; Fox, S.E. et al., 2020; Lax S.F. et al., 2020; Varga Z. et al., 2020; Wichmann D. et al., 2020]. SARS-CoV-2 вызывает образование молекулярных паттернов, способствующих гипериммунному ответу со значительно повышенными уровнями провоспалительных цитокинов и хемокинов в сыворотке крови пациентов с ИБС [Catanzaro M. et al., 2020; Giamarellos-Bournoulis, E.J. et al., 2020; Qin C. et al., 2020; Ruan Q. et al., 2020]. Эта гиперпродукция провоспалительных цитокинов и хемокинов повреждает инфраструктуру лёгких и эндотелий сосудов [Zhang S. et al., 2008; Liu B. et al., 2020; Tay M.Z. et al., 2020]. В большинстве случаев происходит увеличение IL-6, IL-8 и TNF- α [Catanzaro M. et al., 2020; Qin C. et al., 2020; Ruan Q. et al., 2020], которые вызывают непосредственно воспаление. COVID-19 может вызвать серьезное, долговременное повреждение иммунной системы пациента, особенно связанное с гиперреакцией, называемой цитокиновым штормом [Wang C. et al., 2020]. Многие цитокины реагируют на вирус COVID-19, многие из которых являются провоспалительными. Некоторыми из первичных провоспалительных медиаторов, коррелирующих с инфекцией COVID-19, являются ферритин, С-

реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6, интерлейкин-1 β , интерферон- γ и фактор некроза опухоли- α [Colafrancesco S. et al., 2020; Azevedo R.B. et al., 2021; Soumya R.S. et al., 2021]. Этот цитокиновый шторм часто приводит к тяжелому воспалению, наряду с полиорганной недостаточностью, и, таким образом, предполагается, что он играет значительную роль в повышении смертности, связанной с инфекцией COVID-19 [Soumya R.S. et al., 2021].

Для лечения цитокинового шторма и избыточных уровней провоспалительных маркеров одним из основных направлений является нацеливание на интерлейкин-6, поскольку уровни интерлейкина-6 имеют положительную корреляционную связь со смертностью у пациентов с COVID-19 [Ruan Q. et al., 2020]. Многие исследователи поддерживают идею о том, что эта амплификация ИЛ-6 является основным механизмом, лежащим в основе, ответственным за выработку цитокинового шторма. Следовательно, лечение, направленное на снижение уровня ИЛ-6 в организме, было бы хорошим кандидатом для лечения [Литвиненко Р.И. и др., 2021; Ноҗуо S. et al., 2020]. В настоящее время тоцилизумаб одобрен для лечения синдрома высвобождения цитокинов и, следовательно, считается потенциальным вариантом лечения для смягчения вызванного COVID-19 цитокинового шторма [Le R.Q. et al., 2018]. Однако текущие рекомендации предостерегают от использования моноклональных антител к ИЛ-6, таких как тоцилизумаб, поскольку предварительные рандомизированные контролируемые испытания показали, что эти препараты не способны значительно уменьшить симптомы COVID-19 [Gulik R.M. et al., 2021].

Несмотря на неспособность этих препаратов уменьшить цитокиновый шторм, связанный с COVID-19, исследователи выявили другой класс лекарств, который показал многообещающие результаты в снижении риска развития тяжелого случая COVID-19 на 50% [Daniels L.B. et al., 2020]. Предполагается, что статины могут предотвращать и / или лечить цитокиновый шторм, связанный с COVID-19, путем ингибирования рекрутирования макрофагов и снижения последующей экспрессии цитокинов [Fedson D.S., 2006].

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 также может приводить к дисфункции миокарда, вызывая чрезмерную воспалительную реакцию, которая приводит к нарушению регуляции иммунного ответа и избыточному высвобождению цитокинов, что в конечном итоге, ведёт к цитокиновому шторму [Cizgici A.Y. et al., 2020; Liu B. et al., 2020]. Повышенная выработка цитокинов вызывает высвобождение активных форм кислорода (АФК), супероксиданиона и эндогенного оксида азота – все из которых способствуют повреждению миокарда, обычно наблюдаемому при тяжелых случаях COVID-19 [Sattar Y. et al., 2020]. По мере того, как миокард становится более поврежденным, он в конечном итоге высвобождает молекулярные белки, связанные с повреждением, которые усиливают провоспалительный ответ и еще больше повреждают кардиомиоциты. Этот порочный воспалительный цикл приводит к кардиомиопатии, наблюдаемой во многих тяжелых случаях COVID-19 [Kakihana Y. et al., 2016; Hendren N.S. et al., 2020]. При инвазии в кардиомиоциты SARS-CoV-2 вызывает гиперактивацию естественных клеток-киллеров, макрофагов и лимфоцитов, которые усугубляют миокардит и кардиомиопатию [Sattar Y. et al., 2020]. Вскрытия, проведенные у лиц, умерших от COVID-19, показали повышенную регуляцию провоспалительных генов [Lindner D. et al., 2020].

Аналогичным образом, эндомиокардиальная биопсия, проведенная у пациентов, выздоровевших после тяжелых случаев COVID-19, выявила лимфоцитарное воспаление [Puntmann V.O. et al., 2020]. Почти у одной четвертой из этих пациентов наблюдалось продолжающееся воспаление миокарда через три месяца после постановки диагноза COVID-19.

1.3 Изменения свёртывающей и антисвёртывающей систем организма вследствие новой коронавирусной инфекции и биомаркеры данных процессов у пациентов с ишемической болезнью сердца

Предполагается, что эти чрезмерные воспалительные реакции являются основным фактором, способствующим смертельным случаям COVID-19, когда иммунная система дает сбой и приводит к фатальным сердечно-сосудистым событиям [Tjaden K. et al., 2015; Becker R.C., 2020; Sattar Y. et al., 2020]. Кроме того, вышеназванные и другие цитокины могут также косвенно усиливать воспаление через нарушение регуляции тромбоцитарных факторов [Nicolai L. et al., 2020]. Повреждение эндотелия сосудов приводит к увеличению оттока лейкоцитов и тромбоцитов из сосудов и в результате жидкость из крови попадает в альвеолы, заполняя альвеолярное пространство, что, в свою очередь, снижает эффективность газообмена в лёгких [Millar F.R. et al., 2016; Tong M. et al., 2020]. Это препятствует поступлению в организм достаточного количества кислорода и приводит к различным уровням тяжести гипоксии.

С другой стороны, у пациентов с ИБС и COVID-19, вследствие коагуляции, возникающей в результате повреждения эндотелия сосудов, выделяются гликопротеины, участвующие в гемостазе, с которыми связываются тромбоциты. Следовательно, это повышает экспрессию тканевых факторов тромбоцитов, являющихся основными активаторами каскада свёртывания [Сытая Ю.С., 2021; Rober J.S. et al., 2007; Teuwen L.A. et al., 2020]. Сказанное выше приводит к высокой вероятности диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, закупорки мелких капилляров воспалительными клетками и тромбоза в более крупных сосудах [Zhang S. et al., 2008]. Застойные явления или закупорка лёгочных кровеносных сосудов могут усилить гипоксемию из-за несоответствия вентиляции/перфузии и низкого уровня кислорода в смешанной венозной крови [Sarkar M. et al., 2017]. Свёртывание повышается у пациентов с ИБС и COVID-19 пожилого возраста и вероятность венозной тромбоэмболии у человека старше 70 лет в три раза выше, чем у человека моложе 70 лет [Bizien N. et al., 2011].

Признаки коагулопатии присутствуют, по различным оценкам, в 20-55% случаев COVID-19, поступивших на госпитализацию [Lee S.G. et al., 2020]. К гиперкоагуляции при COVID-19 может привести множество факторов, не все из которых напрямую связаны с вирусом [Robba C. et al., 2021]. К ним относятся повышенный риск тромбоза глубоких вен в результате нарушений, связанных с карантином и изоляцией, и прямые последствия лечения, включая побочные эффекты противовирусной терапии [Бабкин М.О. и др., 2021; Loelius S.G. et al., 2018] и искусственной вентиляции легких [Slutsky A.S. et al., 2013].

Прогрессирование нарушения свертываемости крови, связанное с COVID-19, известно как COVID-19-ассоциированная коагулопатия. В раннем исследовании пациентов с COVID-19 было обнаружено, что два показателя свертывающей активности – D-димер и продукт распада фибрина – повышены [Tang N. et al., 2020]. D-димер образуется во время образования тромба и высвобождается при распаде тромбов. Аналогичным образом продукты распада фибрина представляют собой фрагменты, которые высвобождаются при разрушении тромба, но также могут возникать при нормальных физиологических обстоятельствах. Таким образом, именно сочетание двух маркеров указывает на патологическое образование тромба. У той же группы пациентов также наблюдалось удлинение протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени. Все четыре из этих маркеров были значительно выше при поступлении у пациентов, которые не выжили и оставались повышенными в течение прогрессирования заболевания [Бокерия Л.А. и др., 2023; Tang N. et al., 2020].

Более того, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) присутствовало более чем в 70% смертельных случаев в ранее упомянутом исследовании по сравнению с менее чем одним процентом выживших [Tang N. et al., 2020]. Однако при первоначальном проявлении было мало доказательств ДВС-синдрома, что позволяет предположить, что гиперкоагуляционное состояние развивается с течением времени [Бубнова М.Г. и др., 2020; Guan W.J. et al., 2020; Rezel-Potts E. et al., 2022; Wang W. et al., 2022; Xie

Y. et al., 2022]. Эти данные, вместе с ранее упомянутыми данными, отмечающими повышение уровней маркеров повреждения сердца с течением времени (наблюдаемых у пациентов, которые не выжили), предполагают, что прогрессирующее повреждение сердечно-сосудистой системы в ходе течения заболевания может помочь предсказать его исход [Объедкова Н.Ю. и др., 2023; Guo T. et al., 2020].

Данные о гиперкоагуляции и возможности образования тромбов привели к рекомендации тромбопрофилактики низкомолекулярным гепарином, нефракционированным гепарином или ингибитором фактора Ха фондапаринуксом для критически больных пациентов с COVID-19 [Власова В.П. и др., 2023; Rahi M.S. et al., 2021; Meyer A.A. et al., 2022].

Тромбоэмболические осложнения представляют распространенное осложнение при COVID-19, особенно в тяжелых случаях заболевания. Первоначальные исследования, проведенные в Китае, сообщили о распространенности тромбоза глубоких вен нижних конечностей у 46,1% из 143 госпитализированных COVID-19-положительных пациентов, что связано с трехкратным увеличением смертности у пациентов с тромбозом по сравнению с пациентами без тромбоза [Zhang L. et al., 2020; Sanders D.W. et al., 2021; Wang H. et al., 2021]. Другие исследования подтвердили эти данные о заболеваемости и смертности, дополнительно показав, что кумулятивная частота венозной тромбоэмболии может увеличиваться с увеличением продолжительности госпитализации (7 дней: 16%; 21 день: на 42%), несмотря на рутинную профилактику тромбоза, и что в отделении интенсивной терапии (ОИТ) тромбоэмболия была в пять раз выше по сравнению с обычными палатами [Klok F.A. et al., 2020; Klok F.A. et al., 2020; Middeldorp S. et al., 2020; Mitrani R.D. et al., 2020]. Общая частота артериальных тромбоэмболий составила 2%. Общий уровень смертности среди пациентов с тромбоэмболией или без нее составил 23% или 13% соответственно, а объединенные шансы смертности были на 74% выше среди пациентов с тромбоэмболией по сравнению с субъектами без тромбоэмболии [Malas M.V. et al., 2020]. Другой недавно опубликованный мета-

анализ 25 исследований и более чем 330 000 пациентов, оценивающий клинические исходы тромбоэмболии у госпитализированных пациентов с COVID-19, выявил смертность, связанную с COVID-19, и её увеличение в 2,48 и 2,16 раза при наличии венозной тромбоэмболии или тромбоэмболии легочной артерии соответственно [Xiao D. et al. 2022]. Таким образом, существуют убедительные доказательства того, что COVID-19 вызывает венозную тромбоэмболию и тем самым значительно увеличивает смертность, хотя обычно он служит диагностическим суррогатным маркером тромбоэмболии [Berger J.S. et al., 2020; Zhang L. et al., 2020; Sanders D.W. et al., 2021; Wang H. et al., 2021; Gorog D.A. et al., 2022].

Цитокины, вырабатываемые во время системной воспалительной реакции, индуцируют сверхэкспрессию сверхкрупных мультимеров фактора Виллебранда и тканевого фактора, которые участвуют в первичном и вторичном механизмах гемостаза соответственно [Helms J. et al., 2020; Tang N. et al., 2020; Zhang W. et al., 2020]. Эти факторы могут действовать как основные триггеры активации каскада свертывания, приводя к состоянию гиперкоагуляции, характеризующемуся повышенной выработкой тромбина [Lippi G. et al., 2020; Lippi G. et al., 2020; Panigada, M. et al., 2020]. Кроме того, наличие положительного антикоагулянта к системной красной волчанке может дополнительно способствовать развитию коагулопатии, связанной с SARS-CoV-2 [Helms J. et al., 2020; Huang C. et al., 2020; Tang N. et al., 2020].

Эта многофакторная коагулопатия оправдывает распространенность опасных для жизни тромботических осложнений, таких как венозная тромбоэмболия (ВТЭ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и острый коронарный синдром (ОКС) [Bangalore S. et al., 2020; Bikdeli B. et al., 2020; Clerkin K.J. et al., 2020; Masi P. et al., 2020; Scudiero F. et al., 2021]. Более конкретно, пациенты с ОКС и сопутствующим COVID-19 представляют собой особую клиническую ситуацию, характеризующуюся признаками повышенной тромбогенности [Орлова Н.В. и др., 2021; Лобанова М.А. и др., 2023; Dhakal B.P. et al., 2020; Mehta P. et al., 2020]. Исследователи сравнили пациентов с COVID-19

с инфарктом миокарда (ИМ) с контрольной группой пациентов с SARS-CoV-2-отрицательным тестом на ИМ и сообщили о более высокой частоте множественных тромботических поражений [Hof A.W. et al., 1998; Kimura T. et al., 2010; Souteyrand G. et al., 2016; Choudry F.A. et al., 2020; Rodriguez-Leor O. et al., 2021].

Повреждение эндотелия может быть вызвано как прямым вирусным воздействием, о чем свидетельствует присутствие вирусных элементов в эндотелии, так и накоплением воспалительных клеток, что приводит к венозному, артериальному и микрососудистому тромбозу [Giannakopoulos B. et al., 2013; Klok F.A. et al., 2020; Varga Z. et al., 2020]. По-видимому, в развитии эндотелиально-опосредованных осложнений COVID-19 участвуют несколько путей, хотя в физиологических условиях эндотелий сохраняет антикоагулянтные, антитромботические и профибринолитические характеристики [Карпова И.С. и др., 2023; Кузнецова А.М. и др., 2023; Kitta Y. et al., 2009; Gutierrez E. et al., 2013; Goshua G. et al., 2020; Libby P. et al., 2020].

Несмотря на скудость данных, можно выдвинуть гипотезу, что повреждение гликокаликса может способствовать прогрессированию эндотелиальной дисфункции при тяжелой форме COVID-19 с ожидаемыми последствиями для развития тромботических и сосудистых осложнений [Luscher T.F. et al., 1986; Wagner D.D., 1993; Croce K. et al., 2007; Gimbrone M.A. et al., 2016].

Все эти механизмы могут усиливаться в случае уже существующей эндотелиальной дисфункции, например, у пациентов с факторами риска ССЗ и ИБС, что приводит к повышенному риску ОКС и других тромботических осложнений [Орлова Н.В. и др., 2021; Орлова Н.В. и др., 2021; Любавин А.В. и др., 2022; Lubos E. et al., 2011]. Прогресс в понимании эндотелиальной дисфункции, связанной с SARS-CoV-2, помимо патофизиологических представлений, способствовал бы оценке полезности фармакологических методов лечения, воздействующих на эндотелий, таких как ингибиторы АПФ (ИАПФ) и статины, в крупных проспективных рандомизированных исследованиях

[Anderson, T.J. et al., 1995; Penny W.F. et al., 2001; Flammer A.J. et al., 2008; Shahin Y. et al., 2011].

1.4 Пациенты пожилого и старческого возраста, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений при новой коронавирусной инфекции

Пациенты с ССЗ, включая ИБС, подвержены повышенному риску развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) с учётом рассмотренных ранее патофизиологических механизмов [Крючкова О.Н. и др., 2021; Junior R.A. et al., 2021; Kaye A. et al., 2021; Aleksova A. et al., 2022; Pepera G. et al., 2022; Vosko I. et al., 2023] – аритмия, ОКС, ишемическая болезнь сердца, перикардит, миокардит, сердечная недостаточность, тромбоэмболия [Pennathur S. et al., 2007; Loffredo L. et al., 2019; Aleksova A. et al., 2022; Rusu I. et al., 2022; Xanthopoulos A. et al., 2022]. Причина, по которой пациенты с ИБС, как правило, склонны к развитию этих осложнений, заключается в уже имеющемся нарушении функции и активности эндотелия, ухудшении иммунного ответа и гиперактивности тромбоцитов [Бубнова С.С. и др., 2021; Xuan Y. et al., 2018; Aleksova A. et al., 2022]. Сообщается о непосредственном повреждающем воздействии SARS-CoV-2 на кардиомиоциты, вызывающем острое повреждение миокарда – ИМ [Rafnsson A. et al., 2020; Rusu I. et al., 2022]. COVID-19 вызывает ИМ через различные механизмы – прямо или косвенно. Первым механизмом может быть прямое повреждение клеток миокарда вследствие вирусной инвазии эндотелиальных клеток и кардиомиоцитов через АПФ 2. Другими возможными механизмами являются: снижение уровня ингибитора АПФ 2, цитокиновый шторм и гиперкоагуляция [Носкова Е.В., 2022; Goshua G. et al., 2020; Lalani K. et al., 2022]. В этих случаях наблюдались более высокие показатели смертности от ИБС по сравнению с контрольной группой. У лиц, поступивших в стационар с COVID-19, в качестве сопутствующего заболевания отмечались самые высокие показатели

ОКС и смертности от ИБС [Диль С.В. и др., 2022; Полякова О.А. и др., 2022; Raisi-Estabragh Z. et al., 2022].

ОКС встречается у 15,1% госпитализированных пациентов среди ССО у пожилых пациентов и старше 75 лет, но несмотря на многочисленные доказательства нет недостаточных данных, что оно обусловлено основным заболеванием или в результате прямого воздействия самого вируса на сердце. Лабораторные данные, такие как тропонин I (TnI), и клинические признаки боли в груди и одышка, наблюдаемые как в случаях миокардита, так и ИМ, также могут представлять собой ограничивающий фактор при постановке диагноза [Каменская О.В. и др., 2021; Yildirim E. et al., 2016; Langnau C. et al., 2021].

Согласно исследованию, проведенному среди 41 подтвержденного взрослого пациента в Ухане (Китай), у 12% было острое повреждение сердца, осложненное COVID-19, при котором уровень TnI, чувствительного маркера ОКС, был существенно высоким [Huang C. et al., 2020]. Протромботические факторы, такие как протромбиновое время и значение D-димера, были значительно высокими при поступлении в больницу, особенно те, которые требовали ведения в ОИТ. Эта группа пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии, также продемонстрировала значительно более низкую фракцию выброса левого желудочка, что было продемонстрировано их трансторакальной эхокардиографией [Никишин А.Г. и др., 2023; Huang C. et al., 2020; Savarrakhsh A. et al., 2022].

Другое ретроспективное исследование, проведенное в Индии среди 511 пациентов с положительным результатом теста на SARS-CoV-2, показало, что наиболее распространенным сердечным осложнением, особенно у госпитализированных пациентов с COVID-19, включая пациентов с ранее существовавшей ИБС в анамнезе (150 пациентов), было развитие ОКС. Наблюдаемые случаи ОКС в этом исследовании были определены в соответствии с четвертым универсальным определением ИМ, то есть при отборе

пациентов использовались повышенные уровни тропонина выше 99-го перцентиля от верхнего предела [Savarrakhsh A. et al., 2022].

Сообщается о худших исходах ОКС у пациентов с сопутствующим COVID-19 вследствие острого повреждения миокарда [Kite T.A. et al., 2022]. Однако точную степень и частоту острого повреждения миокарда у пациентов с COVID-19 и его взаимосвязь с сердечно-сосудистой системой было трудно точно определить. В, пожалуй, самом надежном исследовании сообщается об остром повреждении миокарда вследствие повышения уровня тропонина в сердце у 36% из 2736 пациентов, госпитализированных с COVID-19 [Чазова И.Е. и др., 2020; Lala A. et al., 2020]. Повышенные уровни коррелировали с тяжестью заболевания, поскольку концентрации тропонина, в 3 раза превышающие верхний предел, были связаны с трехкратным повышением риска смертности [Lala A. et al., 2020]. Было представлено множество гипотез о прямом воздействии SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему, начиная от ишемии, опосредованной несоответствием спроса и предложения, внутрисосудистого тромбоза и эндотелиита, системной гипоксии или прямого вирусного инсульта и травмы, каждая из которых является результатом системного воспалительного каскада, поскольку вирусный спайковый белок SARS-CoV-2 связывается с рецепторами АПФ 2.

Для изучения характеристик и исходов у пациентов с различными формами ИБС в Великобритании создан специальный регистр [Kite T.A. et al., 2022]. Кроме того, установлена роль COVID-19 в прогрессировании стабильной ИБС в ОКС при COVID-19 [Коков Л.С. и др., 2022; Shafeghat M. et al., 2021]. Возможными механизмами, способствующими трансформации ранее существовавшей стабильной ИБС в ОКС, авторы называют: системное воспаление и высвобождение цитокинов у критических пациентов, что приводит к полиорганным нарушениям и эндотелиальной дисфункции; разрыв бляшки и коронарный тромбоз, при которых воспаление создаёт прокоагулянтные факторы; нарушение регуляции цитотоксических Т-клеточных лимфоцитов превращает стабильную бляшку в подвижную. У пациентов с ИБС при COVID-19 выявлен

также повышенный уровень сердечного TnI по сравнению с пациентами без ИБС [Герасименко О.Н. и др., 2023; Сафронова Э.А. и др., 2023; Barman H.A. et al., 2021]. Среди пациентов с ИБС с повышенным уровнем сердечного тропонина летальные исходы достигали 69,44% против 7,62% без ССЗ и с нормальным уровнем сердечного тропонина [Lo Y.S. et al., 2022]. Авторы считают, что прогностическими показателями ССО у пациентов с COVID-19 обладает уровень сердечного тропонина, D-димера и N-терминального натрийуретического пептида (NT pro- BNP). Риски повреждения сердца, диагностируемые по повышенному уровню сердечного тропонина обнаружены у 22% пациентов, а в другом исследовании 2376 пациентов с COVID-19 – в 36% случаев [Lo Y.S. et al., 2022]. Повышенный уровень D-димера (более чем в 6 раз) является устойчивым предиктором тромботических осложнений и плохого общего прогноза. Уровень NT pro- BNP коррелирует с содержанием сердечного тропонина и поэтому повышенные его уровни несут прогностическую информацию. Прогностической значимостью среди инструментальных исследований обладает магнитно-резонансная томография [Camazon N.V. et al., 2022; Prabhakaran D. et al., 2022].

1.5 Ведущие клинические проявления COVID-19 у пациентов с ишемической болезнью сердца и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями в период реконвалесценции

ИБС, как показано ранее, представляет независимый фактор риска COVID-19, который может влиять на клинические проявления новой коронавирусной инфекции, степень тяжести данного заболевания и его продолжительность. Вместе с тем особенности клинического статуса пациентов с COVID-19 и ИБС, включающего симптоматику заболевания, лабораторные и инструментальные параметры, не анализировались как в остром периоде, так и в ранние сроки выздоровления [Shrestha, A.V. et al., 2023].

У 15% участников исследования были признаки миокардита на магнитно-резонансной томографии [Rajpal S. et al., 2021] и недавние исследования,

дополненные результатами эхокардиографии, выявили частоту ССО COVID-19, таких как недостаточность правого желудочка в 26,3%, недостаточность левого желудочка в 18,4%, диастолическая недостаточность в 13,2% и перфузия перикарда в 7,2% [Derace N.L. et al., 2022]. Однако неясно, сохраняются ли эти ССЗ у пациентов с длительным COVID-19 или проходят реверсивно после заражения. Другим аспектом, который следует учитывать, является выявление доклинического повреждения миокарда. Надежность определения структурных нарушений по УЗИ и лабораторным данным, таким как уровни тропонина, для отражения персистенции ССЗ требует дальнейшего изучения. Кроме того, актуальность рассмотрения сердечно-сосудистых исходов при синдроме после COVID-19 у пациентов с ранее существовавшими ССЗ приобрела важное значение для оказания качественной кардиологической помощи.

В исследованиях ранние стадии инфекции SARS-CoV-2 характеризовались легкими конституциональными симптомами и инфекцией верхних дыхательных путей. Наиболее распространенные симптомы на ранних стадиях заболевания в вирусной фазе включают лихорадку, кашель, боль в горле, одышку, недомогание, усталость и головную боль [Евневич Ю.В., 2023; Guo Y.R. et al., 2020; Lovato A. et al., 2020; Cainzos-Achirica M. et al., 2021]. Впоследствии могут возникнуть заложенность носа, ринорея и чихание [Adhikari S.P. et al., 2020; Chen N. et al., 2020; Meo S.A. et al., 2020; Singhal T., 2020; Cascella M. et al., 2023]. Фаза воспаления, которая обычно начинается на второй неделе заболевания, проявляется такими симптомами, как одышка, тахипноэ, гипоксемия, диарея и боли в животе [Huang C. et al., 2020; Guo Y.R. et al., 2020; Wang Y. et al., 2020; Cascella M. et al., 2023]. Эти симптомы обусловлены инфекцией и высвобождением цитокинов [Guan, W.J. et al., 2020; Lakhani H.V. et al., 2020; Singhal T., 2020; Ram-Mohan N. et al., 2022; Cascella M. et al., 2023]. Наличие симптомов вирусной фазы и воспалительной фазы у таких пациентов может быть объяснено тем, что пациенты не классифицировались в разное время – от появления симптомов до госпитализации.

В исследовании "случай-контроль" на 859 пациентах, 113 пациентах с заболеваниями сердца и 746 пациентах без заболеваний сердца, сообщается, что средний возраст пациентов с пороком сердца по сравнению с контрольной группой был значительно выше, 75,6 лет против 67 лет ($p < 0,001$) [Villalba G.C. et al., 2021]. Кроме того, случаев сахарного диабета (СД), хронической болезни почек (ХБП) и артериальной гипертензии (АГ) в анамнезе в группе с ССЗ было значительно больше, чем в группе без ССЗ (38,1 против 16,5%; 14,2 против 5,8%; 76,1 против 45,4%; $p < 0,001$).

Исследование Villalba G.C. et al показало, что кашель является единственным симптомом, который встречается значительно реже у пациентов с ССЗ. Что касается лихорадки и диареи, то не обнаружено какой-либо существенной разницы [Villalba G.C. et al., 2021]. Похоже, что эти симптомы не могли помочь в диагностике, поскольку пациенты с ССЗ обычно получают такие препараты, как ацетилсалициловая кислота (АСК) и блокаторы кальциевых каналов (БКК) – амлодипин, верапамил и дилтиазем в качестве вторичной профилактики. АСК обладает как противовоспалительным (высокие дозы), так и антитромботическим действием (низкие дозы) [Bianconi V. et al., 2020]. Однако АСК назначают в низких дозах – 80 мг/сут в случае вторичной профилактики у пациентов с ИБС. Таким образом, можно предположить, что АСК не влияет на уменьшение этих симптомов у пациентов. Кроме того, побочным эффектом блокаторов кальциевых каналов является запор, возникающий в результате угнетения моторной активности толстой кишки [Барбараш, О.Л. и др., 2020; Bassotti G. et al., 1998; Devasahayam J. et al., 2012; Depace N.L. et al., 2022; Scala I. et al., 2022]. Таким образом, пациенты, принимающие БКК, могут сообщать о диарее реже, чем здоровые люди.

Исследование пациентов с заболеваниями сердца не сообщило об отсутствии существенных различий в жалобах на одышку между группами [Nalbandian A. et al., 2021; Villalba G.C. et al., 2021]. Возникновение одышки и тахипноэ статистически значимо не отличалось у пациентов с ССЗ и без них. Хотя у пациентов с ССЗ сатурация кислорода была меньше, чем в контрольной группе,

жалобы на одышку не имели существенных различий. Тем не менее, нет надлежащего объяснения этому выводу. Точность этого вывода нуждается в дальнейшем изучении в будущем. Распространенность ИБС у пациентов с COVID-19 варьировала от 2,5 до 40% в предыдущих исследованиях [Guan W.J. et al., 2020; Lovato A. et al., 2020; Chioh F.W. et al., 2021; Gan J.M. et al., 2021]. В некоторых исследованиях указывалось на связь между ССЗ с тяжёлой формой COVID-19 в качестве вторичного результата их исследования. Показатели смертности пациентов с ИБС были значительно выше по сравнению с другими пациентами в исследовании Zhou F. et al (24% против 1%, $p < 0,0001$) и Wu Z. et al (10,5% против 2,3%, $p < 0,001$).

Исследования по этим темам могут послужить основой для эпиднадзора и лечения симптомов у пациентов, перенесших COVID-19 [Zuurbier C.J. et al., 2005; Uchimido R. et al., 2019; Buijsers B. et al., 2020; Rovas A. et al., 2021; Guo B. et al., 2023; Tajmirriahi M. et al., 2023].

Среди сердечных симптомов, согласно результатам мета-анализа, включающего 101 исследование и описывающего 49 долгосрочных сердечных симптомов, наиболее часто назывались десять таких, которые были указаны в пяти и более исследованиях, включая боль в груди ($n=70$), аритмию ($n=36$), гипертонию ($n=10$), нарушения сердечной деятельности ($n=10$), повреждение миокарда ($n=7$), тромбоэмболию ($n=6$), инсульт ($n=6$), сердечную недостаточность ($n=6$), ИБС ($n=5$) и миокардит ($n=5$). Значительная неоднородность в исследованиях наблюдалась по всем симптомам. Объединенная доля для каждого из симптомов с использованием модели случайных эффектов была следующей: боль в груди (10,06%), аритмия (9,80%), гипертония (6,07%), нарушения сердечной деятельности (0,05%), повреждение миокарда (2,63%), тромбоэмболия (2,68%), инсульт (0,71%), сердечная недостаточность (1,23%), ИБС (0,41%) и миокардит (0,62%) [Сидорович Э.К., 2021; Guo B. et al., 2023].

Отмечается также, что вышеперечисленные симптомы и ССО могут наблюдаться после COVID-19 даже у пациентов, у которых раньше не было ССЗ, сопутствующих заболеваний, и имевших низкий риск ССЗ. Постоянные боли в

груди и аритмия могут указывать на лежащие в основе сердечные аномалии и повреждения, возникающие в результате систематического гипервоспаления и/или вирусного миокардита, поражающего проводящую систему сердца. Для клиницистов крайне важно тщательно обследовать пациентов с долгосрочными сердечными симптомами после COVID-19, особенно для выживших с ранее существовавшими заболеваниями сердца и другими сопутствующими заболеваниями высокого риска [Романов Ю.А., 2022; Guo B. et al., 2023]. Причиной этого в некоторых случаях может служить изменение variability сердечного ритма вследствие вегетативной дисфункции у пациентов с COVID-19 [Газизянова В.М. и др., 2022; Silva R.B. et al., 2023]. По мнению авторов, variability сердечного ритма может служить маркером воспалительной реакции у пациентов с COVID-19.

1.6 Прогностические биомаркеры у пациентов с COVID-19 и ишемической болезнью сердца, определяющие неблагоприятные исходы и реконвалесценцию

Среди прогностических биомаркеров неблагоприятных исходов COVID-19 у пациентов с сопутствующими ССЗ, в том числе ИБС, в качестве наиболее доказанных различными исследователями называются: СРБ, высокочувствительный С-реактивный белок (hs-СРБ), гомоцистеин, прокальцитонин, тромбоциты, D-димеры, интерлейкин-6, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, высокочувствительный тропонин (hs-TNI), α -гидроксибутиратдегидрогеназа, креатинкиназа-MB, лактатдегидрогеназа [Карпова И.С. и др., 2022; Белая О.Л. и др., 2023; Li P. et al., 2021; Zdanyte M. et al., 2022; Kurtipek E. et al., 2023; Lin S.M. et al., 2023; Siregar J. et al., 2023]. В одноцентровом исследовании в Китае, в котором участвовало 3046 пациентов с подтвержденным COVID-19, была изучена эффективность использования сердечных маркеров, включая мозговой натрийуретический пептид (BNP), hs-TNI, α -гидроксибутиратдегидрогеназу, креатинкиназу-MB и лактатдегидрогеназу, для

прогнозирования смертности у пациентов с COVID-19 и ИБС и без нее [Li P. et al., 2021].

Установлено, что у пациентов с COVID-19 и ИБС в тяжелом / критическом состоянии чаще наблюдались значительно более высокие уровни СРБ, D-димера, IL-6, прокальцитонина и более высокий процент нейтрофилов в течение первой недели заболевания. Сывороточные сердечные биомаркеры, а именно BNP, hs-TNI, α -гидроксибутиратдегидрогеназа, креатинкиназа-MB и лактатдегидрогеназа также были резко повышены у тяжёлых / критических пациентов в течение первой недели заболевания. В целом, результаты показали более выраженную активацию патофизиологических путей при COVID-19 тяжелой степени. У пациентов с тяжёлыми / критическими случаями COVID-19 выявлены повышенные уровни в сыворотке крови BNP в 20,5%, hs-TNI – в 12,0%, α -гидроксибутиратдегидрогеназы – в 36,7%, креатинкиназы-MB – в 8,6% и лактатдегидрогеназы – в 3,1% [Li P. et al., 2021]. Такие результаты получены у пациентов с COVID-19 с ИБС.

Однако содержание сердечных биомаркеров на тот же период времени существенно различалось у 1515 пациентов с тяжелым / критическим COVID-19 и наличием ИБС по сравнению с 1350 пациентами того же возраста (50-68 лет) с тяжёлым / критическим COVID-19, не имевших ИБС. По сравнению с пациентами без ИБС, у пациентов с уже существующей ИБС был более высокий процент повышенного BNP у 52 больных (46,4%) против 119 (16,5%), hs-TNI у 24 больных (26,7%) против 55 (9,7%), α -гидроксибутиратдегидрогеназы у 86 больных (55,6%) против 443 (34,4%), креатинкиназы-MB у 27 больных (17,4%) против 97 (7,5%) и лактатдегидрогеназы у 65 больных (41,9%) против 382 (29,7%) во время госпитализации ($p < 0,01$ для всех результатов). По сравнению с пациентами с нормальными уровнями сердечных маркеров, у пациентов с аномальными уровнями BNP, hs-TNI, α -гидроксибутиратдегидрогеназы, креатинкиназы-MB и лактатдегидрогеназы во время госпитализации наблюдалась значительно более высокая смертность как в группах ИБС, так и без ИБС ($p < 0,001$ для всех результатов). Такая же тенденция наблюдалась и в отношении частоты

госпитализаций в ОИТ. Результаты показали, что BNP, α -гидроксибутиратдегидрогеназа, креатинкиназа-MB и лактатдегидрогеназа были значительно выше у не выживших, чем у выживших пациентов с уже существующей ИБС. У пациентов без ранее существовавшей ИБС все маркеры были значительно выше у не выживших, чем у выживших во время госпитализации [Li P. et al., 2021].

Результаты этого исследования показали, что BNP вместе с hs-TNI, α -гидроксибутиратдегидрогеназой, креатинкиназой-MB и лактатдегидрогеназой в течение первой недели после поступления могут быть использованы в качестве биомаркеров для прогнозирования у пациентов с COVID-19. Эти сердечные биомаркеры сильно коррелированы с маркерами воспаления, что указывает на то, что сердечные биомаркеры могут влиять на общую тяжесть заболевания и мультисистемную органную дисфункцию. Первая неделя госпитализации может стать переломной для наблюдения и раннего вмешательства, то есть пять маркеров будут предшествовать клиническому ухудшению пациентов [Li P. et al., 2021].

Прогностическими биомаркерами прогрессирования хронической ИБС у пожилых пациентов после перенесенного COVID-19 называются повышенные более одного месяца уровни СРБ, сердечного тропонина, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), D-димера [Карпова И.С. и др., 2022; Бохан Н.А. и др., 2023; Рыжков, И.М. и др., 2023]. Последний обладал наибольшей чувствительностью (91,7%) и специфичностью (94,7%) у пациентов в возрасте 18 лет и старше с COVID-19 [Siregar J. et al., 2023]. Кроме того, уровни сывороточного hs-СРБ, D-димера оказались значительно выше у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Другими лабораторными предикторами прогрессирования COVID-19 у пациентов от 48 до 71 лет выступают уровни СРБ, тромбоцитов [Lin S.M. et al., 2023]. У пациентов с прогрессированием заболевания наблюдалось снижение количества лимфоцитов и тромбоцитов, повышенный уровень СРБ. Риск прогрессирования COVID-19 существенно повышает наличие ИБС (ОШ=4,15) и цереброваскулярная атака (ОШ=12,98%).

Данные свидетельствуют о том, что количество тромбоцитов независимо связано с тяжестью заболевания и риском смертности в ОИТ [Hui P. et al., 2011]. Ранее низкое количество тромбоцитов было связано с повышенным риском тяжелого течения заболевания и смертности в случаях COVID-19, что означает, что оно может служить предиктором обострения заболевания во время госпитализации [Lippi G. et al., 2020]. Поврежденная легочная ткань и легочные эндотелиальные клетки могут активировать тромбоциты в легких, что приводит к агрегации и образованию микротромбов, ведущих к увеличению потребления тромбоцитов [Xu P. et al., 2020]. Сывороточный СРБ является одним из наиболее важных реагентов острой фазы, который обычно быстро повышается после начала воспаления, повреждения клеток или тканей. Большинство заболеваний легких, характеризующихся признаками воспаления, сопровождаются повышенным уровнем циркулирующего СРБ в ответ на воспалительные цитокины, такие как IL-6, IL-1 и TNF- α [Давыдова Е.П., 2023; Marnell L. et al., 2005]. Прямые атаки SARS-CoV-2 и повреждения органов, вызванные чрезмерной воспалительной реакцией, могут быть ответственны за патогенез прогрессирования заболевания COVID-19 [Huang C. et al., 2020]. Таким образом, заметно повышенный уровень СРБ в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 может свидетельствовать о чрезмерном воспалительном стрессе, способствующему прогрессированию заболевания, и плохим клиническим исходам [Мареев В.Ю. и др., 2020; Luo X. et al., 2020].

Инфекция SARS-CoV-2 часто приводит к повреждению многих органов, сопровождающаяся экспрессией медиаторов воспаления в сыворотке крови, что указывает на то, что COVID-19 является системным воспалительным заболеванием, а не просто заболеванием легких [Puccetti L. et al., 1999; Wang T. et al., 2020; Lopez-Leon S. et al., 2021]. Анализ корреляции между показателями воспаления в сыворотке крови и прогрессированием заболевания у пациентов в зависимости от тяжести заболевания может расширить наше понимание роли иммунной системы хозяина в патогенезе и прогрессировании COVID-19. У тяжёлых / критических пациентов без прогрессирования заболевания

медицинское вмешательство обычно приводит к постепенному уменьшению уровня СРБ и снижению количества лимфоцитов. У тяжёлых/критических пациентов с прогрессированием заболевания часто наблюдаются устойчиво высокие уровни СРБ и стойкая лимфопения на протяжении всего течения заболевания. У пациентов с лёгкой / умеренной степенью тяжести с прогрессированием заболевания и без него не наблюдалось устойчивых изменений ни в одном из этих биомаркеров на протяжении всего периода исследования. Последовательное измерение вирусной нагрузки продемонстрировало аналогичную вирусную нагрузку у пациентов с прогрессированием заболевания или без него, особенно у тяжёлых / критических пациентов. Среди пациентов лёгкой / умеренной степени тяжести, у пациентов с прогрессированием заболевания наблюдалась устойчиво более высокая вирусная нагрузка по сравнению с пациентами без прогрессирования. В совокупности представляется, что прогрессирование COVID-19 у тяжёлых / критических пациентов, возможно, может быть опосредовано стойкой воспалительной реакцией, тогда как устойчиво повышенная вирусная нагрузка может играть роль в опосредовании прогрессирования заболевания у пациентов лёгкой / умеренной степени тяжести. Вирусная нагрузка и системный воспалительный ответ могут играть особую роль в опосредовании прогрессирования заболевания у пациентов, независимо от тяжести заболевания [Datta S.D. et al., 2020; Wang T. et al., 2020].

Существует острая потребность в надежных биомаркерах, связанных с прогрессированием заболевания COVID-19, с помощью которых можно стратифицировать пациентов высокого риска. Быстрое распространение заболевания требует немедленной категоризации пациентов для обеспечения оптимального распределения ресурсов. Исследование продемонстрировало, что пациенты с сопутствующей патологией ИБС и ССЗ, повышенным уровнем СРБ и / или сниженным количеством тромбоцитов являются сильными кандидатами на прогрессирование заболевания, и поэтому им следует уделять приоритетное внимание при распределении ресурсов. Включение этих переменных в

клинические и лабораторные алгоритмы, возможно, могло бы быть использовано для будущих исследований [Lin, S.M. et al., 2023].

Лабораторные параметры (сердечные и воспалительные маркеры) показали хорошую прогностическую эффективность ($AUC > 0,7$) для комбинированной конечной точки, смертности от всех причин, венозной / артериальной тромбоэмболии и искусственной вентиляции легких при краткосрочном наблюдении и ССО (миокардит, ОКС, сердечная недостаточность и нарушения ритма) при 12-месячном наблюдении, тогда как независимые факторы сердечно-сосудистого риска / сопутствующие заболевания и эхокардиографические параметры не позволили определить конечные точки исследования [Юлдашева Г.Б., 2022; Zdanyte M. et al., 2022]. Однако объединение лабораторных и демографических данных, эхокардиографических параметров и сердечно-сосудистых факторов риска/сопутствующих заболеваний выявило несколько моделей с очень хорошим ($AUC > 0,8$) различием комбинированной конечной точки, смертности, искусственной вентиляции легких, миокардита и ОКС, а также хорошими ($AUC > 0,7$) прогностическими показателями венозной/артериальной тромбоэмболии, сердечной недостаточности и нарушений ритма. Однако прогностические показатели миокардита следует интерпретировать с осторожностью из-за очень низкого числа ($n=2$) событий, наблюдавшихся в когорте. Созданные модели оценки риска включали возраст, сниженную фракцию выброса левого желудочка, сниженную функцию правого желудочка, умеренную/тяжелую трикуспидальную регургитацию, систолическое давление в легочной артерии, АГ, D-димер, СРБ, TnI, лактатдегидрогензу, NT pro- BNP. В контексте других оценок риска, разработанных для пациентов с COVID-19, модели риска показали аналогичную эффективность прогнозирования. По сравнению со шкалой смертности, основанной на когорте из более чем 57 000 пациентов в Соединенном Королевстве и разработанной для прогнозирования внутрибольничной смертности ($AUC=0,79$), созданная модель немного лучше предсказывала смертность через 30 дней ($AUC=0,827$) [Knight S.R. et al., 2020]. Однако быстрый индекс тяжести COVID-19 может немного лучше

прогнозировать 24-часовую смертность и госпитализацию в ОИТ (AUC=0,89 по сравнению с AUC=0,827) [Haimovich A.D. et al., 2020]. Другой показатель, COVID-19, который предсказывает комбинированную конечную точку, включающую госпитализацию в ОИТ, инвазивную вентиляцию легких и / или смерть, достиг AUC=0,88, тогда как созданные модели почти так же хорошо предсказывали как смертность, так и механическую вентиляцию легких (AUC=0,827 и 0,862 соответственно) [Liang W. et al., 2020].

Поскольку ассоциации между сопутствующими заболеваниями сердца и плохим прогнозом COVID-19 очевидны, СРБ оказывает значительное влияние на исходы. Однако только АГ была идентифицирована как значимый предиктор смертности и искусственной вентиляции легких. Оценка, проведенная Galloway J.V. et al и King J.T. et al, также определила СД как хороший маркер для прогнозирования поступления в ОИТ. Однако ни одна из моделей оценки риска, разработанных для прогнозирования неблагоприятных исходов при COVID-19, не включает специфические биомаркеры миокарда, например, TnI, NT pro- BNP и эхокардиографические параметры.

Вывод о том, что помимо параметров воспаления также сердечные биомаркеры и эхокардиографические параметры могут служить значимыми предикторами плохих исходов, соответствует текущим данным, свидетельствующим о том, что дисфункция правого желудочка связана с худшим прогнозом при COVID-19 [Petersen-Uribe A. et al., 2021]. Однако фракция выброса левого желудочка или сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса показали низкую эффективность в качестве индивидуальных дискриминаторов при прогнозировании исходов COVID-19 в этой когорте. Это подтверждает тот факт, что правожелудочковая недостаточность, вызванная ОРДС и / или ТЭЛА, является фактором риска, приводящим к худшим исходам при COVID-19 [Zdanyte M. et al., 2022].

Для определения критериев (показателей) прогнозирования COVID-19 у 1516 пациентов с сопутствующей и доминирующей АГ (41,0%) и ИБС (41,7%) со средним возрастом 73 года, проходивших стационарное лечение в больницах

Турции, изучены показатели крови – лейкоциты, СРБ, ферритин и некоторые другие, являющиеся одними из показателей воспалительной реакции и, следовательно, возможно могут быть использованы с прогностической целью [Kurtipek E. et al., 2023]. В рамках этого исследования авторы стремились выяснить прогностическую способность нейтрофилов, лимфоцитов, альбуминов и других лабораторных параметров влиять на продолжительность пребывания в больнице и смертность при COVID-19, поскольку заблаговременное прогнозирование на основе биомаркеров случаев тяжелой новой коронавирусной инфекции важно для лечения в ранний период заболевания. Установлено, что значения соотношения нейтрофилов к лимфоцитам и альбуминов крови были значительно выше у тех, кто умер в первые 10 дней госпитализации по сравнению с другой группой, пациенты которой умерли в более позднем периоде (свыше 10 дней) ($p < 0,02$ и $p < 0,001$ соответственно). Кроме того, уровни лейкоцитов, СРБ и D-димера среди умерших в первые 10 дней статистически значимо выше, чем во второй группе ($p < 0,05$) [Kurtipek E. et al., 2023].

Продемонстрировано, что соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR) является важным показателем как смертности, так и тяжести заболевания [Imran M.M. et al., 2021]. NLR – это легкодоступный и недорогой параметр, который дает представление о клеточном иммунитете и системном воспалительном ответе. Показано, что NLR полезен, особенно в случаях тяжелой пневмонии с прогрессированием до «цитокинового шторма» и ОРДС, вызванного чрезмерной стимуляцией иммунной системы [Simadibrata D.M. et al., 2022; Murat Y. et al., 2022]. Врачам следует иметь в виду, что NLR может быть ранним индикатором клинического ухудшения и, следовательно, более внимательно необходимо наблюдать за пациентами. Было обнаружено, что у подавляющего большинства пациентов с COVID-19 уровень СРБ высок и связан с тяжестью заболевания [Malik P. et al., 2021; Yildiz H. et al., 2021]. В ретроспективном исследовании, проведенном в Китае, высказано предположение, что уровень СРБ при поступлении важен для определения тяжести заболевания [Luo X. et al., 2020]. В другом исследовании Zhang J.J. et al. показано, что высокий уровень СРБ на

момент госпитализации выступает независимым фактором риска смертности у пациентов с COVID-19. С другой стороны, СРБ может быть позиционирован как ранний маркер смертности.

СРБ, являющийся маркером воспаления, что ценно при изучении смертности у пациентов, получающих интенсивную терапию, ассоциирован с COVID-19 [Park J.E. et al., 2018]. Спектр распространения COVID-19 у отдельных лиц варьирует от легких случаев до тяжелой дыхательной недостаточности и смертности. На данном этапе значимость СРБ гораздо важнее, поскольку прогнозирование заболевания можно достичь даже при ограниченных медицинских ресурсах. СРБ может быть использован в качестве прогностического биомаркера для дифференциации пациентов с COVID-19, у которых могут развиваться очень тяжёлые заболевания, и прогнозирования смертности среди последних [Zuurbier C.J. et al., 2005; Rubio-Gayosso I. et al., 2006; Nieuwdorp M. et al., 2009; Park J.E. et al., 2018].

Выявление различных биомаркеров у пациентов с COVID-19 и ИБС имеет не только теоретическое и научное значение, но важно и для понимания механизмов воздействия COVID-19 на сердечно-сосудистую систему [Степченко, А.А. и др., 2022; Степченко, А.А. и др., 2022]. В качестве биомаркеров такого воздействия называются прежде всего цитокины. После выздоровления 20 пациентов, госпитализированных ранее в 2020г. с COVID-19 в Национальный институт кардиологии в Рио-де-Жанейро, были обследованы через 12-15 месяцев после острой фазы заболевания и установлены значительно низкие уровни провоспалительных цитокинов и хемокинов: IL-1 α , IL-15, IL-17, IFN- α 2, IL-2p40, MIP-1 β , а также противовоспалительных цитокинов IL-5 и IL-10 [Sabioni L. et al., 2023]. На основании этих результатов авторы сделали вывод о том, что цитокины являются важными параметрами при оценке COVID-19 как в острой фазе, так и при оценке прогрессирования заболевания, и при выздоровлении. Понимание качественной, количественной и временной эволюции экспрессии цитокинов имеет важное значение для лучшего понимания заболевания. Интересно, что в этом исследовании уровни IL-10 в сыворотке крови при последующей оценке

были выше, чем во время острой фазы COVID-19. Экспрессия IL-10 отличается при COVID-19 по сравнению с другими вирусными инфекциями, где она временно индуцируется, в то время как при первом она часто оставалась повышенной. Повышенный IL-10 может быть признаком тяжёлой коронавирусной инфекции, поскольку он также был обнаружен при инфекции SARS-CoV-2 [Sabioni L. et al., 2023].

Однако, по данным другого исследования [Chioh F.W. et al., 2021], у пациентов с сопутствующими ССЗ в период выздоровления после COVID-19 отмечалась стойкая продукция цитокинов. Для исследования связи между реакцией цитокинов и сердечно-сосудистыми рисками, уровни цитокинов и хемокинов сравнивались между пациентами с COVID-19 с риском ССЗ и без него во время острой и реконвалесцентной фаз заболевания. Обнаружено, что уровни провоспалительного IL-1 β в плазме крови (медиана концентрации 4,95 против 3,51 пг/мл, $p=0,026$), IL-17A (медиана концентрации 3,12 против 0,09 пг/мл, $p=0,003$), IL-2 (медиана концентрации 48,82 против 27,07 пг/мл, $p=0,007$) и RANTES (медиана концентрации 105,00 против 72,47 пг/мл, $p=0,037$) были значительно выше у пациентов с сердечно-сосудистым риском, чем у пациентов без него на ранней стадии выздоровления (первый образец плазмы, взятый после выписки из больницы, медиана через 7 дней после выписки из больницы, IQR 3-12). Примечательно, что уровни провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-17A, IL-2 и RANTES, оставались повышенными у пациентов с COVID-19 на ранней стадии выздоровления, особенно у пациентов с предшествующим сердечно-сосудистым риском, по сравнению со здоровыми контрольной группы. Результаты простого линейного регрессионного анализа показали, что возраст был в значительной степени связан с наличием сердечно-сосудистых рисков у пациентов с COVID-19. После корректировки на возраст с помощью множественного линейного регрессионного анализа уровни цитокинов на ранней стадии выздоровления были достоверно связаны с сердечно-сосудистыми рисками [Мамедов С.Ф. и др., 2022; Chioh F.W. et al., 2021].

Среди цитокинов в качестве биомаркеров течения ССЗ у пациентов с COVID-19 предлагается использовать IL-32 и IL-34 [Kaufmann C.C. et al., 2023]. Выдвинута гипотеза о потенциальной роли IL-32, IL-34 и IL-37 в проявлении ССО при COVID-19 [Law S.S. et al., 2021]. Однако авторами анализировались пациенты с ССЗ, которые были значительно старше и в 48,8% случаев имелась ИБС. Уровни IL-32 и IL-34 в плазме крови не сопоставимы у пациентов с ССЗ по сравнению с пациентами без этой патологии – IL-32: 2,2 пг/мл против 6,7 пг/мл и IL-34: 11,1 пг/мл против 9,6 пг/мл. Однако ни один из рассмотренных интерлейкинов у пациентов с ССЗ не имел значимой корреляции с другими маркерами – тропонином, NT pro- BNP. Не выявлено также какой-либо ассоциации IL-32 и IL-34 с краткосрочной (в течение 28 дней) смертностью пациентов с COVID-19 и ССЗ [Kaufmann C.C. et al., 2023].

Установлены биомаркеры, связанные с неблагоприятным прогнозом у пациентов с COVID-19, страдающих ОКС [Намитоков А.М. и др., 2020; Brojakowska A. et al., 2021]. Наиболее часто используемые показатели крови для пациентов с COVID-19 с ССЗ: NT pro- BNP, тропонин, D-димер, прокальцитонин, показатели общего анализа крови, IL-6 и ферритин. Биомаркеры, указывающие на быстрое ухудшение состояния пациентов с COVID-19, в основном представлены TnI, СРБ, СОЭ, D-димером, прогрессирующим ухудшением количества лимфоцитов и повышением маркеров воспаления (IL-6, TNF- α). Цитокиновый шторм характеризуется повышенным уровнем цитокинов, в основном интерлейкинов IL-6, IL-7 и IL-22 [Brojakowska A. et al., 2021].

Высокие уровни IL-6, IL-1 β и IL-8 были связаны с нестабильностью бляшек и повышенным риском тромбообразования, способствуя развитию ОКС. В тяжелых случаях COVID-19 высокие уровни TNF- α , IL-1 и IL-6 связаны с активацией свертывания крови и образованием тромбина, что приводит к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови или тромботическим осложнениям. Наиболее важными биомаркерами, используемыми для мониторинга клинического прогрессирования и их связи с

различными типами ССО у пациентов с COVID-19, являются среди интерлейкинов крови: IL-1 β , IL-8, IL-1, IL-6, а также СРБ, хемокин CXCL10. Однако ассоциации IL-7 и IL-22, связанных с поражением сердечно-сосудистой системы у пациентов с COVID-19, не выявлено [Цапаева Н.Л. и др., 2021; Brojakowska A. et al., 2021].

Среди иммунологических биомаркеров тяжёлой формы COVID-19 называется селективный дефицит IgA [Ameratunga R. et al., 2023]. Такие пациенты и с сопутствующей ИБС, АГ, СД 2-го типа при дефиците IgA имеют повышенный риск неблагоприятных исходов. Исследование показывает, что у большинства таких пациентов нет симптомов COVID-19, но пациенты с низким содержанием IgA подвержены высокому риску тяжёлой формы COVID-19. Показано участие дефицита клеточного иммунитета в развитии осложнений при COVID-19.

Важными биомаркерами течения COVID-19 у пациентов с ИБС, безусловно, называются показатели эндотелиальной дисфункции [Chioh F.W. et al., 2021; Plazak W. et al., 2023; Sabioni L. et al., 2023]. Оценка эндотелий-зависимой микрососудистой реактивности посредством лазерного доплеровского мониторинга перфузии с локальной термической гиперемией показала, что она значительно увеличена через 12-15 месяцев после выздоровления по сравнению со значениями, полученными во время острой фазы COVID-19, и аналогична таковым здоровых людей. Исходные значения микрососудистого кровотока не различались между периодом выздоровления и острой фазой COVID-19 – 12,5 против 9,5 ($p=0,52$) [Sabioni L. et al., 2023]. Наконец, сравнение эндотелий-зависимой микрососудистой реактивности у пациентов с симптомами и без них после выздоровления от COVID-19 выявило отсутствие различий между этими группами.

У выздоравливающих пациентов с сердечно-сосудистым риском после COVID-19 признаки активации эндотелия более выражены, чем у пациентов без COVID-19 с соответствующим сердечно-сосудистым риском [Chioh F.W. et al., 2021]. При этом параметры эндотелиальной дисфункции коррелировали с некоторыми провоспалительными и активированными цитокинами.

Существует вероятность того, что лица, выздоровевшие от COVID-19, могут быть восприимчивы к повреждению сосудов из-за цитотоксичности эффекторных Т-клеток. Тем не менее эти результаты остаются ассоциативными, и требуются дальнейшие эксперименты для установления повреждения эндотелия, вызванного цитотоксичностью у реконвалесцентов COVID-19 [Chioh F.W. et al., 2021]. Дисфункция эндотелия формирует основу для возникновения и прогрессирования атеросклероза, тромбоза у пациентов с COVID-19 [Plazak W. et al., 2023].

Более высокое количество циркулирующих эндотелиальных клеток было описано у пациентов с COVID-19, особенно у тех, кто поступил в ОИТ. Их уровень положительно коррелировал с растворимым VCAM-1 [Guervilly C. et al., 2020]. В другом исследовании описано увеличение циркулирующих эндотелиальных клеток и более высокий уровень растворимых ICAM-1 и VCAM-1 [Falcinelli E. et al., 2021]. В исследовании 30 пациентов после COVID-19, наблюдавшихся в течение 90 дней после заражения, по сравнению с пациентами без COVID-19 с сердечно-сосудистыми факторами риска или без них [Литвиненко Р.И. и др., 2023; Chioh F.W. et al., 2021], количество циркулирующих эндотелиальных клеток значительно увеличилось по сравнению с пациентами без COVID-19 без сердечно-сосудистых факторов риска. В том же исследовании ICAM-1 уровни оставались повышенными после заражения COVID-19. Однако уровень циркулирующих эндотелиальных клеток у пациентов с ИБС в период выздоровления от COVID-19 не анализировался.

У пациентов с ИБС наблюдается дефицит витамина D₂, ассоциируемый с повышенным риском смертности пациентов с COVID-19 [Durmus M.E. et al., 2023]. После поправки на потенциальные факторы дефицит витамина D (<10нг/мл), по-видимому, выступает независимым предиктором смертности. При этом относительный риск смертности при дефиците витамина D<10нг/мл составляет 1,91 (95% доверительный интервал=1,12-3,29). Кроме того, обнаружено, что возраст, ИБС, аритмии, анемия или деменция в значительной степени связаны со смертностью.

Однако прогностические биомаркеры раннего постковидного периода у пожилых пациентов с ИБС в настоящее время практически неизвестны. Кроме того, связь между биомаркерами сыворотки крови и дефицитарными синдромами, функциональной активностью пациентов с ИБС, перенёсших COVID-19, через 3-4 недели после выздоровления не установлена.

Несмотря на важность изучения деменции и других психологических дефицитов у пациентов с COVID-19 они представлены в современных публикациях в незначительном количестве [Wu M. et al., 2022], и особенно у пациентов с ИБС после выздоровления от COVID-19, которые сохраняются долго, а иногда даже навсегда [Ameratunga R. et al., 2023]. Ограничены данные о распространённости тревоги и депрессии у пациентов с ССЗ в постпандемическом периоде [Wu M. et al., 2022].

При обследовании 435 пациентов с АГ в 48,05% случаев и с ИБС в 14,48% случаев в Китае в постпандемический период установлено, что распространённость тревоги и депрессии составила 11,72% и 9,20% соответственно [Wu M. et al., 2022]. Как тревога, так и депрессия чаще встречались у пациентов, прервавших лечение во время пандемии [Есина Е.Ю. и др., 2021]. Однако, как в данном исследовании, так и в других рассматривается влияние пандемии COVID-19 или карантинных мер на частоту изменения тревожно-депрессивного статуса пациентов с сердечно-сосудистой патологией и без таковой.

В исследовании, выполненном в Германии среди 15704 жителей в возрасте от 18 лет и старше, выявлено значительное повышение распространенности психологических дефицитов и симптомов: тревоги до 44,9%, депрессии до 14,3%, психологического дистресса до 65,2%, страха, связанного с COVID-19, до 59,0 % [Bauerle A. et al., 2020]. Обнаружены значимые отрицательные корреляции между симптомами генерализованной тревоги ($r=-0,153$, $p<0,001$), симптомами депрессии ($r=-0,117$, $p<0,001$) и психологическим дистрессом ($r=-0,154$, $p<0,001$). Не наблюдалось значимой корреляции между доверием к действиям правительства по борьбе с COVID-19 и страхом, связанным с COVID-19 ($r=-0,013$,

$p=0,104$). Достоверные отрицательные корреляции между субъективным уровнем информации о COVID-19 и симптомами генерализованной тревоги ($r=-0,102$, $p<0,001$), симптомами депрессии ($r=-0,096$, $P<0,001$) и психологическим дистрессом ($r=-0,097$, $p<0,001$). Кроме того, наблюдалась положительная корреляция между субъективным уровнем информации о COVID-19 и страхом, связанным с COVID-19 ($r=0,107$, $p<0,001$).

В другом исследовании, проведенном также в Германии, установлено превышение порогового значения для потенциальной депрессии по шкале PHQ-9 ≥ 10 среди 31,1% обследованных, для тревожного расстройства по шкале GAD-7 среди 21,1%, пороговое значение тревоги по поводу здоровья среди 20,4%, а 26,5% сообщили о психосоциальном дистрессе от умеренного до тяжелого в период пандемии COVID-19 [Боярская Л.А. и др., 2022; Venke C. et al., 2020]. Пандемия COVID-19 негативно влияет на психологический статус пациентов с ИБС [Maehl N. et al., 2021]. Пациенты с прогрессированием хотя бы одного симптома ИБС (боль в груди, одышка, потоотделение или тошнота без видимой причины) после пандемии демонстрировали более высокие показатели депрессии и тревожности. Фактором, оказывающим наибольшее влияние на отношение к своему здоровью у пациентов с ИБС, оказалось социальное дистанцирование [Kim K. et al., 2023].

Новая коронавирусная инфекция влияет не только на распространенность дефицитарных состояний, но и на ведение пациентов с ИБС и COVID-19 [Конради А.О. и др., 2022]. Пациенты, перенесшие это заболевание, должны наблюдаться участковым терапевтом, и для этого в нашей стране создана программа диспансеризации такого контингента. Показано также влияние COVID-19 на приверженность пациентов со стабильной ИБС к лечению [Марцевич С.Ю. и др., 2021].

COVID-19, безусловно, влияет на качество жизни пациентов с ССЗ, но об этом мало еще известно [Боярская Л.А. и др., 2022; Lim S.L. et al., 2020; Oliveira T.C. et al., 2022; Wu D. et al., 2022; Mastroiosa I. et al., 2023]. После выздоровления от COVID-19 пациентов с ССЗ, как сообщается в единичных публикациях

[Калинина В.Л. и др., 2023; Lim S.L. et al., 2020], около 30% и 38% указали на проблемы, по крайней мере, с одним из параметров по шкале EQ-5D до пандемии и во время пандемии соответственно. Наибольшее увеличение проблем со здоровьем было зарегистрировано в связи с тревогой/депрессией – 12,5% до пандемии против 23,5% во время пандемии ($p=0,035$) со средним баллом от $1,12\pm 0,33$ до $1,25\pm 0,46$ ($p=0,012$). Значимых изменений в других параметрах качества жизни, а также в общем уровне качества жизни, связанного со здоровьем, не произошло. Незначительные изменения наблюдались в физическом компоненте качества жизни, что частично отражало стабильность течения ССЗ.

После 12 месяцев после COVID-19 у пациентов по анкете SF-36 и EQ-VAS средние баллы были существенно ниже значений пациентов, не болевших COVID-19 [Mastrososa I. et al., 2023]. Качество жизни оставалось стабильным с течением времени, за исключением психического компонента в SF-36 и EQ-VAS, по которым он имел более низкие оценки в последних наблюдениях. По мнению исследователей, это связано с наличием сопутствующих заболеваний и лечением кортикостероидами во время острого периода COVID-19 [Полякова О.А. и др. 2022]. У выздоравливающих после перенесенного COVID-19 пациентов сохраняется плохое физическое здоровье, психологический стресс [Wu D. et al., 2022]. Однако в исследовании [Ouanes S. et al., 2021] балл по шкале HRQoL был выше у госпитализированных с COVID-19 по сравнению с контрольной группой пациентов, не госпитализированных с COVID-19.

Таким образом, проведенное изучение научных трудов по проблеме заболеваемости новой коронавирусной инфекцией пациентов с ИБС и другими ведущими ССЗ выявило дефицит исследований, относящихся к периоду их выздоровления. Более широко представлены в публикациях осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и патологические изменения в остром периоде заболевания. Вместе с тем, как следует из проанализированных научных источников, указанные изменения и осложнения могут возникать или сохраняться и после выздоровления от COVID-19. В частности, сообщается об ухудшении гериатрического статуса пациентов с ИБС в различные периоды выздоровления.

Депрессия и тревога у пациентов с ИБС ухудшают течение соматической патологии, но эти аспекты в раннем реconvalesцентном периоде ограничены. Неопределенность сохраняется и в отношении биомаркеров у пациентов 60-74 лет с ИБС после выздоровления от COVID-19. Выделение же биомаркеров важно для обоснования геронтоореабилитационных мероприятий в постковидном периоде. Отсутствуют также исследования по прогностической значимости обсуждаемых в отечественных и зарубежных публикациях биомаркеров.

Проведённый анализ отечественных и зарубежных публикаций по проблеме новой коронавирусной инфекции свидетельствует о нерешённости различных вопросов, представляющих научный и практический интерес для современной геронтологии и гериатрии. В частности, изучение биомаркеров раннего реconvalesцентного периода пожилых пациентов с сочетанной ИБС после перенесённой новой коронавирусной инфекции до настоящего времени не проводилось. Известно об исследовании ряда цитокинов крови через 2 недели у пациентов, переболевших COVID-19, с полиморбидной соматической патологией, включая ИБС, в котором установлены повышенные уровни IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17 относительно здоровых лиц [Zhang H.X. et al., 2020].

Продемонстрировано, что у пациентов от 19 до 61 года после 30-100 дней выздоровления, обозначенных авторами фазой полного выздоровления, из 46 исследованных цитокинов крови наблюдалось статически значимое снижение 8 цитокинов по сравнению со здоровыми донорами крови.

Изучение рассмотренных и других показателей крови в ранние сроки выздоровления пациентов пожилого возраста с ИБС после COVID-19 в сравнении с пациентами зрелого возраста с ИБС и перенесённым COVID-19 не осуществлялось, несмотря на то, что пожилой возраст и происходящее старение, выступают факторами риска тяжёлого течения этой инфекционной патологии и более длительного процесса реconvalesценции.

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн изучения биологических маркеров раннего реконвалесцентного периода пациентов зрелого и пожилого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца, после перенесенной новой коронавирусной инфекции

В соответствии с разработанным дизайном для выделения биологических маркеров раннего реконвалесцентного периода сформировано две группы с одинаковой сердечно-сосудистой патологией – ишемической болезнью сердца, перенесших новую коронавирусную инфекцию, но различающихся по возрасту. Первая группа – контрольная или группа сравнения – представлена 58 пациентами зрелого возраста (45-59 лет), страдающих ИБС, которые перенесли новую коронавирусную инфекцию средней степени тяжести – штамм SARS-CoV-2 Omicron. Вторая группа (основная) представлена 62 пациентами пожилого возраста, страдающих ИБС, которые перенесли новую коронавирусную инфекцию средней степени тяжести – штамм SARS-CoV-2 Omicron. Все пациенты двух сформированных групп прошли многоплановое лабораторное обследование через 3-4 недели после выздоровления температурой тела ниже 37°C, двумя отрицательными тестами на COVID-19 через сутки и сатурацией более 94% в областном бюджетном учреждении здравоохранения «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» в 2021-2022гг. (рисунок 1).

Для оценки раннего периода реконвалесценции выкопировывались из медицинских карт стационарного пациента показатели, патологически ассоциированные с COVID-19 и ИБС в зрелом и пожилом возрасте, и представленные в временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10» [Авдеев С.Н. и др., 2021]: общий анализ крови, биохимический анализ крови на липиды, биохимический анализ изучения уровней параметров воспаления и эндогенной интоксикации, биохимический анализ изучения фракций белков или

параметров белкового обмена, определение широкого спектра системных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, определение основных параметров свёртывающей и антисвёртывающей систем в крови.

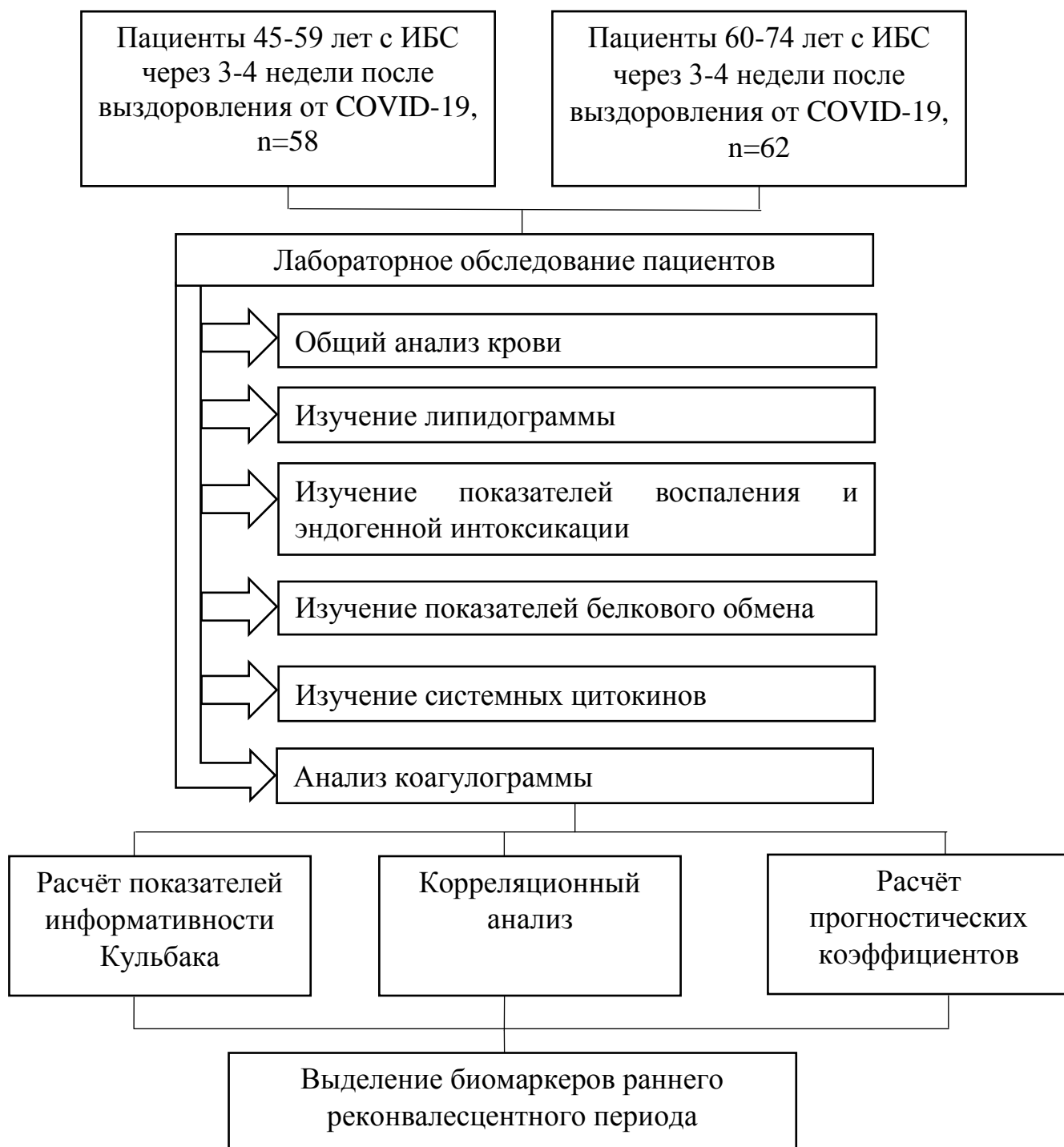


Рисунок 1. – Дизайн исследования биологических маркеров раннего реконвалесцентного периода пациентов зрелого и пожилого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца, после перенесенной новой коронавирусной инфекции

После завершения указанных выше лабораторных исследований в группе пациентов зрелого и пожилого возраста с наличием ИБС и новой коронавирусной инфекции в анамнезе производилась группировка данных и статистическая обработка с целью выделения биомаркеров раннего реконвалесцентного периода с применением таких методов статистического анализа:

- определение информативности Кульбака,
- расчёт прогностических коэффициентов,
- выполнение корреляционного анализа между изученными лабораторными параметрами крови.

2.2 Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов зрелого и пожилого возраста с наличием ишемической болезни сердца и новой коронавирусной инфекции

Для достижения цели и задач исследования сформировано две группы пациентов различного возраста – зрелого и пожилого с наличием ИБС и новой коронавирусной инфекции в анамнезе. В связи с этим основными критериями включения являлись:

- возраст 45-59 лет,
- возраст 60-74 лет,
- наличие ИБС,
- наличие перенесенной новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести за последний месяц.

Критерии исключения представлены следующими признаками:

- возраст до 45 лет,
- возраст старше 74 лет,
- перенесенные за последние полгода острые респираторные инфекции,
- перенесенные за последние полгода герпесные инфекции,
- перенесенные за последние полгода различные формы вирусного гепатита,
- перенесенный за последние полгода вирус иммунодефицита человека,

- синдром старческой астении,
- выраженные когнитивные нарушения,
- перенесенный за последние полгода острый инфаркт миокарда,
- наличие аутоиммунных заболеваний.

Пациенты в основную и контрольную группы включались после получения письменного информированного согласия. Исследование осуществлялось с соблюдением общепринятых этических норм.

Основные медико-демографические характеристики обследованных групп пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1

Основные медико-демографические характеристики обследованных групп пациентов

Медико-демографический критерий	Пациенты 45-59 лет с ИБС через 3-4 недели после выздоровления от COVID-19, n=58	Пациенты 60-74 лет с ИБС через 3-4 недели после выздоровления от COVID-19, n=62	p
Возраст, лет	54,8±2,3	67,7±2,2	<0,01
Мужчины, %	58,6±6,5	51,6±6,3	>0,05
Женщины, %	41,4±6,5	48,4±6,3	>0,05
Продолжительность заболевания ИБС, лет	5,2±0,8	8,5±0,9	<0,01
Артериальная гипертензия, %	34,5±6,2	40,3±6,2	>0,05
Метаболический синдром, %	15,5±4,7	17,7±4,8	>0,05
Неврологические заболевания, %	5,2±2,9	8,1±3,5	>0,05
Заболевания почек, %	6,8±3,2	6,5±3,2	>0,05
Бронхиальная астма, %	5,2±2,9	4,8±2,7	>0,05
Сахарный диабет, %	27,5±5,9	30,6±5,9	>0,05
Заболевания желудочно-кишечного тракта, %	3,4±2,2	3,2±2,2	>0,05

Как видно из данных, приведенных в таблице 1, статистически значимо пациенты различались по возрасту и продолжительности заболевания ИБС. По последней характеристике пациенты пожилого возраста, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, статистически достоверно превышали таковой показатель пациентов зрелого возраста, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Кроме того, среди пациентов 60-74 лет, страдающих ИБС, и перенесших новую коронавирусную инфекцию, выше распространённость артериальной гипертензии, но данный показатель не достиг статистически значимой разницы ($p > 0,05$). Среди представителей основной группы также незначительно выше среди сопутствующих соматических заболеваний распространённость метаболического синдрома и сахарного диабета, но, как и в предыдущем случае, без статистически значимых различий.

Среди пациентов зрелого и пожилого возраста с наличием ИБС и перенесших COVID-19 практически в одинаковой степени встречались такие соматические заболевания как заболевания почек, неврологические заболевания, бронхиальная астма. Крайне редко среди обследованных обеих групп зарегистрированы заболевания желудочно-кишечного тракта ($p > 0,05$). Не установлено среди пациентов 45-59 лет и 60-74 лет, страдающих ИБС, и перенесших новую коронавирусную инфекцию, гендерных различий. Все сопутствующие соматические заболевания находились в стадии компенсации, что исключало их воздействие на результаты настоящего диссертационного исследования. Это позволяет утверждать о сопоставимости сформированных двух групп различного возрастного ценза с ИБС и обследованных через 3-4 недели после выздоровления от новой коронавирусной инфекции.

Диагностика ИБС выполнялась специалистами по совокупности результатов электрокардиографического, эхокардиографического и лабораторных исследований с наличием патогномоничных нарушений в содержании сердечного тропонина, энзимных показателей. В анамнезе пациентов 45-59 лет и 60-74 лет наблюдались ранее перенесённые случаи острого инфаркта миокарда, стенокардии покоя и напряжения, острого коронарного синдрома. При

верификации ИБС руководствовались критериями, изложенными в Клинических рекомендациях «Стабильная ишемическая болезнь сердца», подготовленной специалистами Российского кардиологического общества [Барбараш О.Л. и др., 2020].

Сведения о ИБС и новой коронавирусной инфекции заимствованы из официальной медицинской документации обследованных пациентов зрелого и пожилого возраста с ИБС, выданной пациентам после обследования и лечения в стационарных условиях. В исследование включались только пациенты с отрицательным тестом ПЦР на РНК SARS-CoV-2 в крови через 3-4 недели после выздоровления. При этом при оценке степени тяжести новой коронавирусной инфекции придерживались шкалы оценки клинического состояния (ШОКС-КОВИД), предложенной Мареевым В.Ю. и др., предусматривающей в зависимости от количества набранных баллов выделение следующих групп пациентов по степени тяжести:

- лёгкая степень – 1-2 балла,
- умеренная степень – 3-5 баллов,
- средняя степень – 6-9 баллов,
- тяжёлая степень – 10-14 баллов,
- крайне тяжёлая – свыше 14 баллов.

Уровень тревоги и депрессии определялся по госпитальной шкале тревоги и депрессии – Hospital anxiety and depression scale (HADS) [Агарков Н.М. и др., 2021]. При анализе результатов данной шкалы придерживались следующих критериев: 0-7 баллов – отсутствие тревоги и депрессии, 8-10 баллов – субклиническая тревога и депрессия, 11 баллов и более – клинически выраженная тревога и депрессия.

Среди пожилых пациентов с ИБС, перенёвших новую коронавирусную инфекцию, диагностирована по шкале HADS в ранний период выздоровления клинически выраженная тревога и депрессия. Вместе с тем среди пациентов пожилого возраста с ИБС после перенесённой новой коронавирусной инфекции в ранний период выздоровления достоверно ниже проявляется отсутствие тревоги и

субклинической тревоги. Наряду с этим у пациентов пожилого возраста доминируют лица с клинически выраженной тревогой, которые составляют более половины от общего числа со статистически значимым различием ($p < 0,001$).

2.3 Используемые лабораторные методы

Забор венозной крови для выполнения лабораторных исследований, указанных в дизайне исследования, проводился медицинскими сёстрами в утренние часы до приёма пищи путём венепункции из поверхностных вен предплечья в специальные пробирки Vacutainer с активатором свёртываемости.

Общий анализ крови выполнялся с соблюдением общепринятых требований и включал определение уровней:

- эритроцитов в $10^{12}/л$,
- гемоглобина в г/л,
- гематокрита в %,
- тромбоцитов в $10^9/л$,
- лимфоцитов в $10^9/л$,
- лейкоцитов в $10^9/л$,
- нейтрофилов в $10^9/л$,
- сегментоядерных нейтрофилов в %,
- палочкоядерных нейтрофилов в %,
- эозинофилов в %,
- моноцитов в %,
- лимфоцитов в %,
- СОЭ в мм/час.

Изучение вышеперечисленных показателей общего анализа крови выполнено на автоматическом гематологическом анализаторе Quintus (Швеция).

Среди показателей воспаления и эндогенной интоксикации у пациентов зрелого и пожилого возраста, страдающих ИБС, и перенесших новую

коронавирусную инфекцию, для выделения в последующем среди них потенциальных биологических маркеров определяли:

- С-реактивный белок,
- высокочувствительный С-реактивный белок,
- серомукоид,
- мочевины,
- билирубин,
- креатинин,
- антистрептолизин-О,
- сиаловые кислоты.

Уровень С-реактивного белка и высокочувствительного С-реактивного белка в крови исследовали с помощью экспресс-анализатора «Никомед-ридер», а антистрептолизина-О – посредством иммунотурбидиметрического метода на анализаторе Cobas 600 (Швейцария). Уровень в крови билирубина, мочевины, креатинина и сиаловых кислот изучали на биохимическом анализаторе ROKI.

Среди показателей белкового обмена у обследованных пациентов зрелого и пожилого возраста, страдающих ИБС, и перенесших новую коронавирусную инфекцию, через 3-4 недели после выздоровления для выделения потенциальных биологических маркеров определяли:

- альбумин,
- глобулин,
- α_1 -глобулин,
- α_2 -глобулин,
- β -глобулин,
- γ -глобулин,
- общий белок.

Указанные выше показатели белкового обмена определяли на биохимическом автоанализаторе «KoneLab».

Для оценки протекания раннего реконвалесцентного периода среди обследованных пациентов зрелого и пожилого возраста, страдающих ИБС, и

перенесших новую коронавирусную инфекцию, через 3-4 недели после выздоровления для выделения потенциальных биологических маркеров определяли:

- аполипротеин-А,
- аполипротеин-В,
- триглицериды,
- общий холестерин,
- ЛПНП,
- ЛПОНП.

Указанные выше показатели липидного обмена определяли на биохимическом автоанализаторе «KoneLab».

При оценке раннего периода выздоровления пациентов 45-59 лет и 60-74 лет с наличием ИБС и переболевших новой коронавирусной инфекцией по прошествии 3-4 недель исследовали показатели системного цитокинового профиля с выделением среди последних возможных биологических маркеров. В плазме крови изучали содержание следующих провоспалительных и противовоспалительных цитокинов:

- IL-2,
- IL-3,
- IL-4,
- IL-6,
- IL-7,
- IL-10,
- IL-15,
- IL-17,
- IL-18,
- TNF- α ,
- IFN- α ,
- IFN- γ .

Содержание системных цитокинов определяли аппаратом «Beckton Dickinson FACS Canto 2 (USA)» методом проточной цитометрии с применением специальных наборов CBA (BO Biosciences, USA).

Протекание раннего периода реконвалесценции после перенесенной новой коронавирусной инфекции у выздоравливающих пациентов 45-59 лет и 60-74 лет с ИБС анализировали также по параметрам коагулограммы, рассматривая при этом:

- фибриноген,
- антитромбин III,
- протромбиновый индекс,
- протромбиновое время,
- тромбиновое время,
- АЧТВ,
- D-димер.

Уровень последнего оценивали посредством иммунотурбидиметрии, а другие вышеназванные параметры коагулограммы в указанных двух группах – на автоматическом коагулометре «Sysmex CA-660».

2.4 Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка результатов исследования выполнена на ЭВМ типа «Pentium» с использованием стандартного прикладного пакета «Statistica 10.0».

При анализе результатов исследования и выделении биомаркеров раннего реконвалесцентного периода пациентов 45-59 лет и 60-74 лет, страдающих ИБС, после перенесенной новой коронавирусной инфекции рассчитана информативность Кульбака по общепринятой формуле [Айвазян С.А. и др., 2001]:

$$J = 10 \lg \frac{P_1}{P_2} \times 0,5 \times (P_1 - P_2),$$

где J – информативность рассматриваемого биологического показателя;

P_1 – частота данного биологического показателя в группе пациентов 45-59 лет с ИБС после COVID-19;

P_2 – частота данного биологического показателя в группе пациентов 60-74 лет с ИБС после COVID-19.

Кроме того, для оценки протекания раннего реконвалесцентного периода пациентов зрелого и пожилого возраста с наличием ИБС после перенесенной коронавирусной инфекции определялись прогностические коэффициенты (ПК) по общепринятой формуле [Айвазян С.А. и др., 2001]:

$$ПК = 10 \lg \frac{P_1}{P_2},$$

где ПК – прогностический коэффициент;

P_1 – частота данного биологического показателя в группе пациентов 45-59 лет с ИБС после COVID-19;

P_2 – частота данного биологического показателя в группе пациентов 60-74 лет с ИБС после COVID-19.

При выявлении сопряжённости анализируемых биологических маркеров у пациентов различного хронологического возраста с ИБС после выздоровления от новой коронавирусной инфекции использовался корреляционный метод [Агарков Н.М. и др., 2021] и одноимённый модуль программы «Statistica 10.0». Выделялись по направлению корреляционной связи прямая и обратная связи, а также оценивалась сила корреляционной связи от слабой до сильной или функциональной. Корреляционный анализ проводился между биологическими показателями отдельно в когорте пациентов зрелого возраста с ИБС после выздоровления от COVID-19. Аналогично выполнялся корреляционный анализ между биологическими показателями отдельно в когорте пациентов пожилого возраста с ИБС после выздоровления от COVID-19.

Результаты исследования оценивались по критерию X^2 с учётом числа степеней свободы и различие принималось статистически значимым при $p < 0,05$.

**Глава 3 ВОЗРАСТНОЙ АНАЛИЗ ИНФОРМАТИВНОСТИ И
ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
СЕРДЦА ПОЖИЛОГО И ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА В РАННЕМ
РЕКОНВАЛЕСЦЕНТНОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Среди обследованных пациентов в возрасте 60-74 через 3-4 недели после выздоровления от новой коронавирусной инфекции с сочетанной ИБС в общем анализе крови выявлены существенные и значимые изменения относительно представителей зрелого возраста с перенесённой новой коронавирусной инфекцией и ИБС (таблица 2).

Таблица 2

Изменения показателей общего анализа крови среди пациентов с ИБС в возрасте 45-59 лет и 60-74 лет через 3-4 недели после выздоровления от новой коронавирусной инфекции (M±m)

Показатели общего анализа крови, единица измерения	Референсный уровень	Пациенты 45-59 лет с ИБС через 3-4 недели после COVID-19	Пациенты 60-74 лет с ИБС через 3-4 недели после COVID-19
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,8-5,8	4,8±0,2	4,1±0,3*
Уровень гемоглобина, г/л	117,0-174,0	118,5±4,1	92,6±2,8*
Гематокрит, %	35,0-51,0	38,6±1,4	30,7±0,9*
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	180,0-320,0	177,8±3,4	359,3±3,8* [#]
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	1,2-3,0	2,6±0,1	2,1±0,2*
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,5-11,3	7,4±0,2	9,2±0,3*
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$	1,6-7,9	4,9±0,1	5,6±0,2*
Сегментоядерные нейтрофилы, %	47,0-72,0	55,8±2,1	62,4±1,8*
Палочкоядерные, %	0,0-5,0	3,4±0,2	3,5±0,1
Эозинофилы, %	1,0-5,0	2,0±0,2	2,1±0,3
Моноциты, %	3,0-8,0	6,7±0,1	6,4±0,2
Лимфоциты, %	20,0-40,0	32,1±0,9	25,6±0,7*
СОЭ, мм/час	0,0-30,0	10,2±0,3	13,6±0,4*

* $p < 0,01$ между группами, [#] $p < 0,01$ относительно референсного уровня

В частности, у пациентов 60-74 лет через 3-4 недели после выздоровления сохранялись значимые изменения показателей красной крови – снижение содержания в периферической крови эритроцитов в 1,2 раза, гемоглобина в 1,3 раза и гематокрита в 1,3 раза. Несмотря на это показатели крови в обеих группах не выходили за границы референсных значений, за исключением тромбоцитов.

Одновременно установлены статистически значимые другие отклонения среди обследованных пациентов с ИБС в возрасте 60-74 лет через 3-4 недели после перенесённой новой коронавирусной инфекции. Наиболее выражено наблюдалось повышенное содержание тромбоцитов в 1,5 раза, достигающее $359,3 \pm 3,8 \times 10^9/\text{л}$ и превысившее референс (рисунок 2).

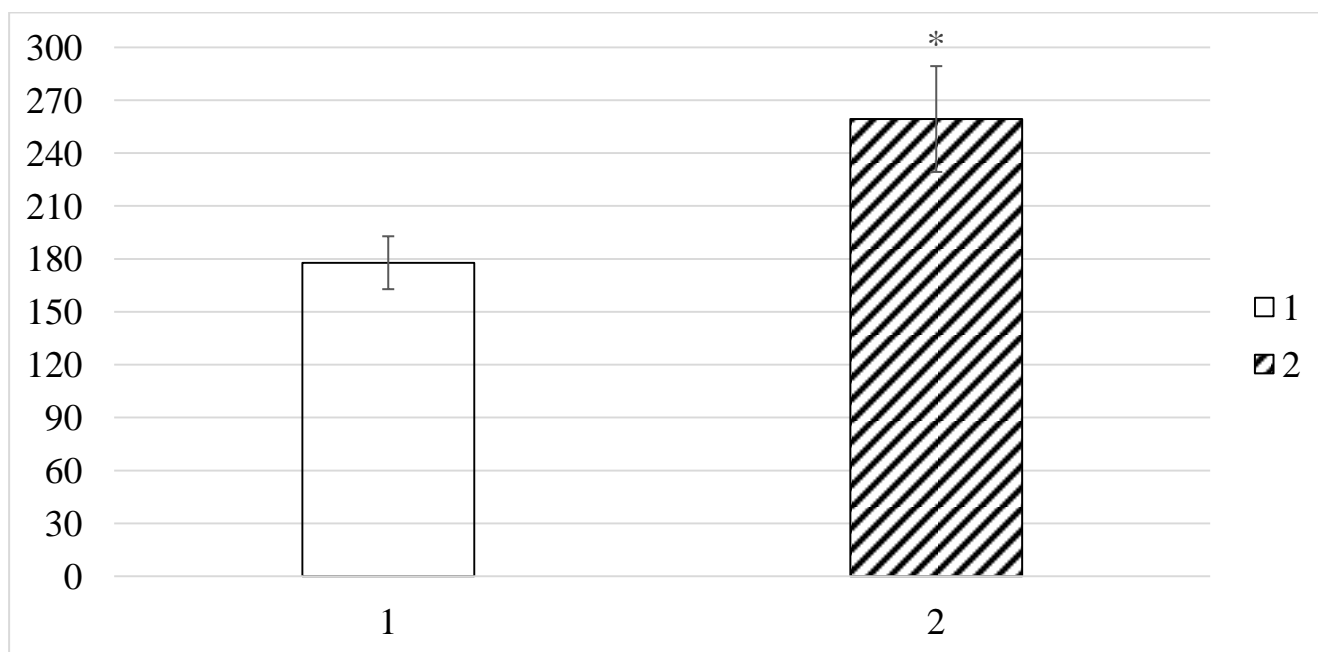


Рисунок 2. – Содержание тромбоцитов в периферической крови пациентов с ИБС среднего (1) и пожилого (2) возраста через 3-4 недели после перенесённой новой коронавирусной инфекции

(Примечание: по оси абсцисс изображены сравниваемые группы обследованных, по оси ординат – уровень тромбоцитов в периферической крови; 1 – контрольная группа, 2 – основная группа; *статистически репрезентативное различие в сопоставляемых группах)

У пожилых пациентов с ИБС, перенёвших новую коронавирусную инфекцию, через 3-4 недели отмечался также повышенный относительно группы

сравнения уровень лейкоцитов в 1,2 раза, нейтрофилов в 1,1 раза, сегментоядерных нейтрофилов в 1,1 раза и СОЭ в 1,3 раза. Всё это подчёркивает сохраняющийся в реконвалесцентном периоде незначительный воспалительный процесс. Вместе с тем в периферической крови пожилых пациентов с ИБС после перенесённой новой коронавирусной инфекции зарегистрированы статистически значимо сниженные уровни лимфоцитов, но указанное снижение не выходило за границы референсных величин (рисунок 3).

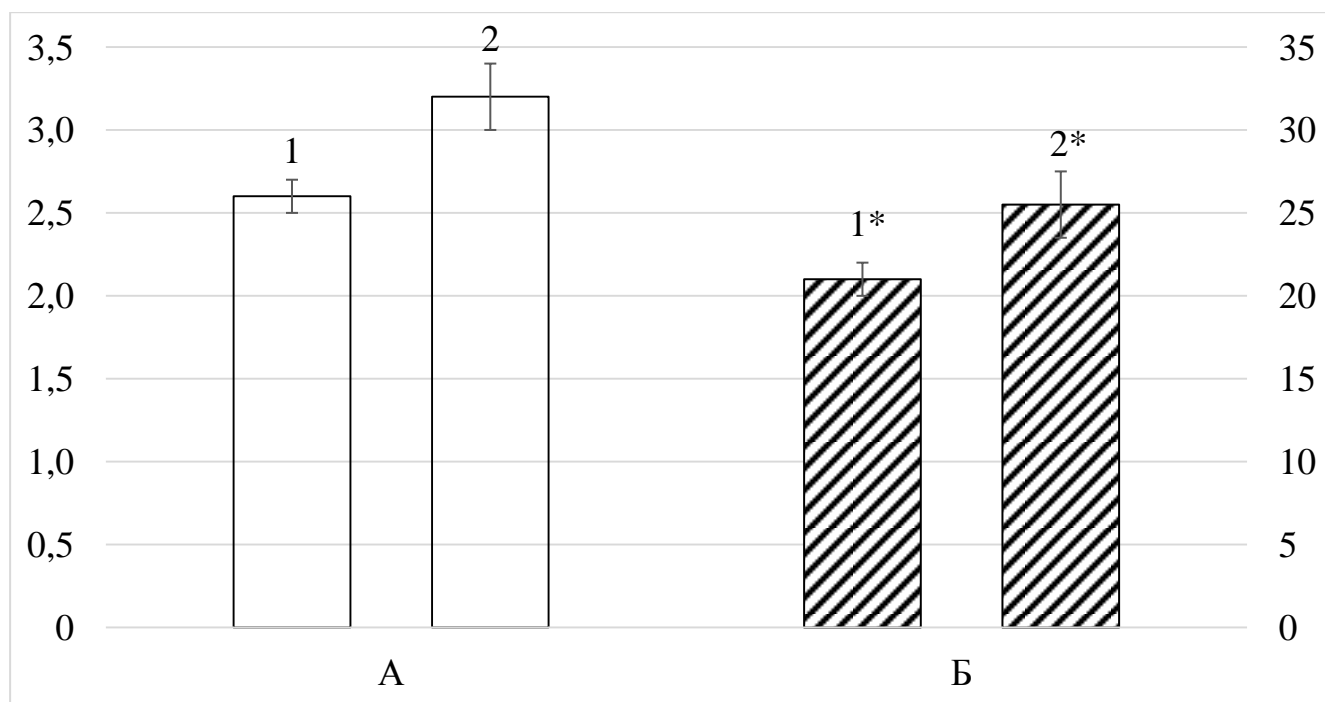


Рисунок 3. – Абсолютное и относительное количество лимфоцитов в периферической крови пациентов с ИБС среднего и пожилого возраста через 3-4 недели после перенесенной новой коронавирусной инфекции (Примечание: по оси абсцисс изображены сравниваемые группы обследованных, по оси ординат – абсолютное (1) и относительное (2) количество лимфоцитов; А – контрольная группа, Б – основная группа; *статистически репрезентативное различие в сопоставляемых группах)

При этом пониженные уровни абсолютного и относительного количества лимфоцитов среди представителей с ИБС пожилого возраста в раннем реконвалесцентном периоде, помимо статистически репрезентативных различий в обоих случаях по отношению к пациентам с ИБС зрелого возраста с новой

коронавирусной инфекцией, имели приблизительно равное уменьшение – в среднем в 1,2–1,3 раза без выхода за границы нормы.

Следует обратить внимание, что в раннем периоде реконвалесценции пациентов с ИБС пожилого возраста с перенесённой новой коронавирусной инфекцией была повышена статистически значимо величина СОЭ в 1,3 раза, но без превышения референсного уровня, что подтверждает ранее указанный вывод о сохраняющемся воспалительном процессе (рисунок 4).

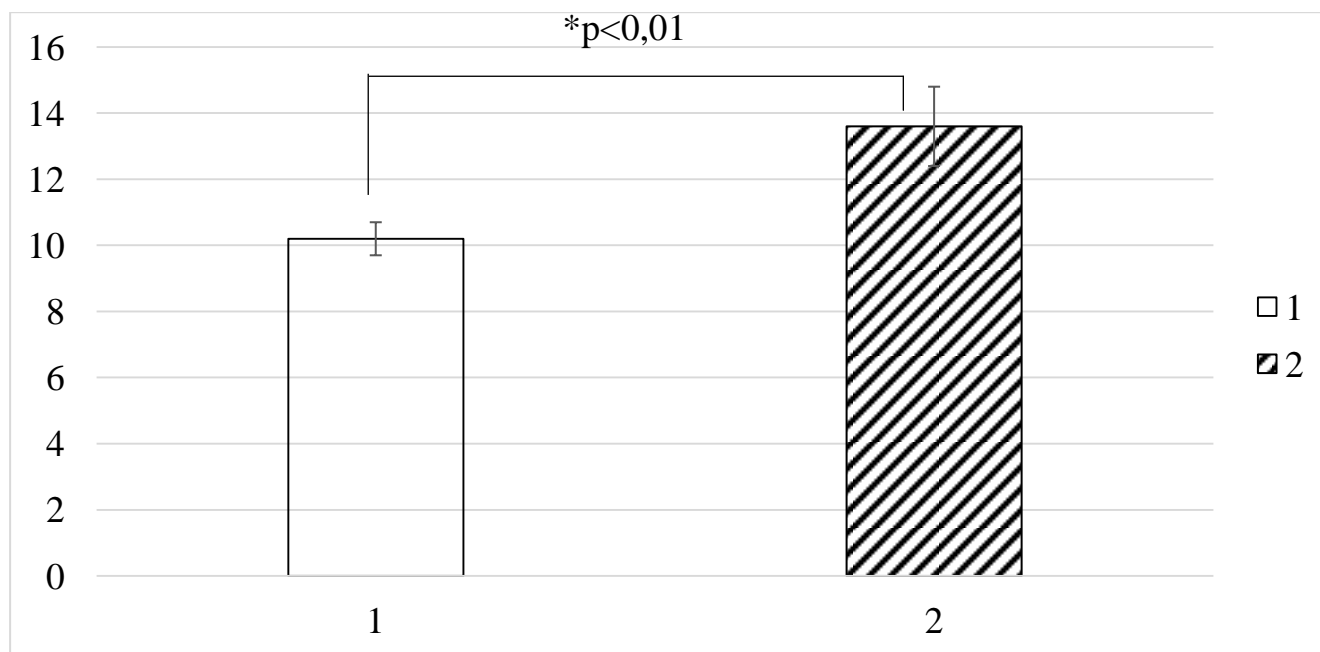


Рисунок 4. – Показатели скорости оседания эритроцитов у пациентов с ИБС 60-74 лет в раннем периоде реконвалесценции после новой коронавирусной инфекции (2) по отношению к пациентам 45-59 лет с ИБС и новой коронавирусной инфекцией (1)

(Примечание: по оси абсцисс изображены сравниваемые группы обследованных, по оси ординат – величина СОЭ, мм/час; *статистически репрезентативное различие в сопоставляемых группах)

Определение соотношения абсолютного числа нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов у пациентов с ИБС в пожилом возрасте через 3-4 недели после выздоровления от новой коронавирусной инфекции не выявило статистически значимых различий относительно представителей контрольной группы (рисунок 5).

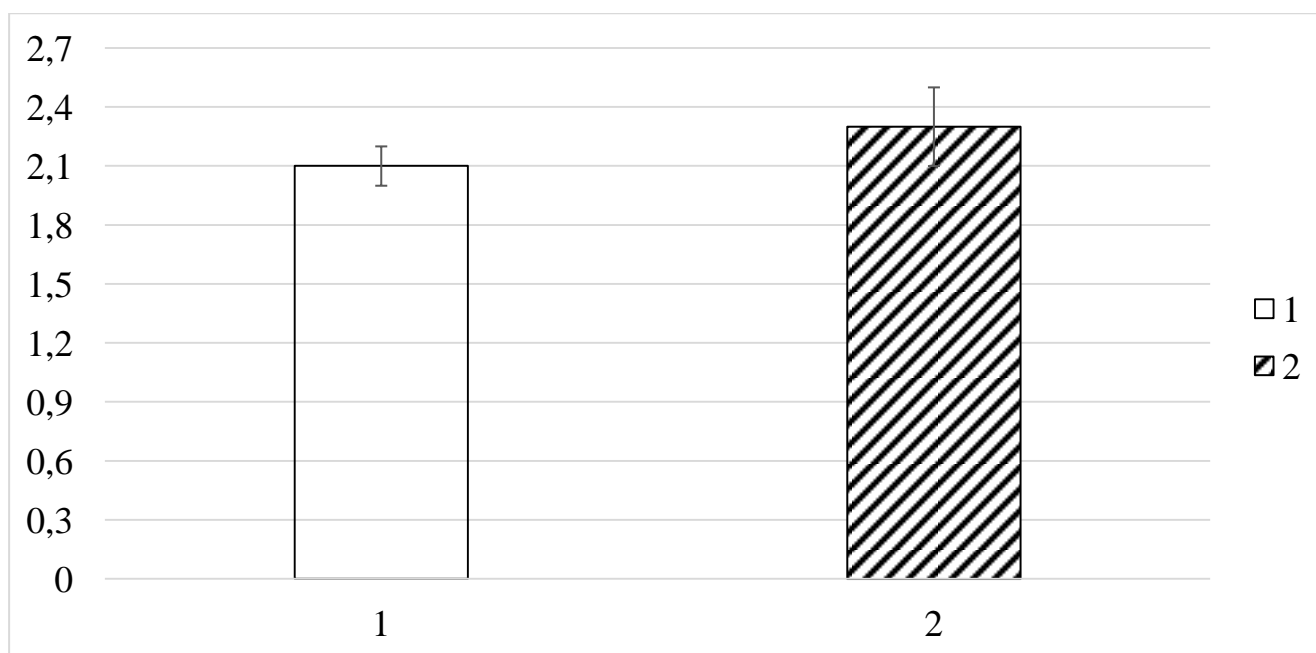


Рисунок 5. – Соотношение количества нейтрофилов к количеству лимфоцитов крови у пациентов с ИБС после 3-4 недель заболевания новой коронавирусной инфекцией

(Примечание: на оси абсцисс представлены сравниваемые когорты пациентов, на оси ординат – величина соотношения количества нейтрофилов к количеству лимфоцитов; 1 – пациенты контрольной группы, 2 – пациенты основной группы)

Полученные результаты свидетельствуют о быстром приближении к границам нормы данного индекса у обследованных пациентов после перенесённого COVID-19 средней степени тяжести.

Проведя оценку информативности по рассчитанным показателям Кульбака исследованных параметров общего анализа крови, установлена наибольшая информативность для тромбоцитов и СОЭ. При этом величина информативности Кульбака, установленная для СОЭ у пациентов с ИБС в пожилом возрасте в раннем периоде реконвалесценции после перенесённой новой коронавирусной инфекции, существенно ниже, чем для уровня тромбоцитов. Существенной является величина информативности Кульбака для содержания лейкоцитов в периферической крови, которая незначительно ниже такого параметра, установленного для СОЭ среди рассматриваемой когорты обследованных (таблица 3).

Таблица 3

Показатели критерия информативности (КИ) для параметров общего анализа крови у пациентов с ИБС в возрасте 60-74 лет через 3-4 недели после выздоровления от новой коронавирусной инфекции

Показатели общего анализа крови, единица измерения	Критерий информативности	Порядковое место при математическом ранжировании
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	1,9	7
Уровень гемоглобина, г/л	2,3	6
Гематокрит, %	1,7	9
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,2	1
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,6	10
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	3,1	3
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	2,4	5
Сегментоядерные нейтрофилы, %	1,8	8
Палочкоядерные, %	0,3	12
Эозинофилы, %	0,2	13
Моноциты, %	0,4	11
Лимфоциты, %	2,7	4
СОЭ, мм/час	3,4	2
Всего	26,0	-

Далее в порядке уменьшения информативности среди параметров общего анализа крови следует информативность относительного содержания лимфоцитов и абсолютного числа нейтрофилов. Информативными для оценки протекания раннего реконвалесцентного периода пациентов с ИБС в пожилом возрасте после новой коронавирусной инфекции являются также показатели красной крови – эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита. Неинформативными же среди полученных показателей общего анализа крови следует считать относительное количество эозинофилов, моноцитов и палочкоядерных нейтрофилов в крови обследованных.

Данные показатели периферической крови (эозинофилы, моноциты и палочкоядерные нейтрофилы) у пациентов с ИБС пожилого возраста после перенесённой новой коронавирусной инфекции обладали не только низкой информативностью, но и низкой прогностической значимостью, которая варьировала от -0,2 для палочкоядерных нейтрофилов до -0,9 – для моноцитов (таблица 4).

Таблица 4

Показатели прогностических коэффициентов изученных параметров общего анализа крови у обследованных пациентов с ИБС пожилого возраста в раннем реконвалесцентном периоде после выздоровления от новой коронавирусной инфекции

Показатели общего анализа крови, единица измерения	Величина прогностического коэффициента	Ранговое место
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	-2,4	5
Уровень гемоглобина, г/л	-3,1	4
Гематокрит, %	-1,3	8
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	-3,9	1
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	-1,1	9
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	-3,6	2
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	-1,8	7
Сегментоядерные нейтрофилы, %	-1,0	10
Палочкоядерные, %	-0,2	13
Эозинофилы, %	+0,3	12
Моноциты, %	+0,9	11
Лимфоциты, %	-2,0	6
СОЭ, мм/час	-3,2	3
Всего	-22,4	-

Однако полученные результаты прогностических коэффициентов свидетельствуют о том, что для прогнозирования протекания раннего

реконвалесцентного периода наибольшее и практическое значение имеют такие показатели общего анализа крови как уровень тромбоцитов, лейкоцитов, СОЭ и гемоглобина, поскольку их высокие отрицательные значения указывают на их негативный вклад в восстановление данных показателей крови и выздоровление обсуждаемой категории пациентов спустя 3-4 недели после COVID-19, но границы референсных значений превысило только содержание тромбоцитов, которые следует считать биомаркером раннего периода реконвалесценции.

Вклад других показателей общего анализа крови, согласно рассчитанных величин прогностических коэффициентов, в процесс ранней реконвалесценции пациентов с ИБС в возрасте 60-74 лет существенно ниже, чем рассмотренных ранее, но также существенен. Сказанное относится к содержанию эритроцитов в крови, относительному количеству лимфоцитов, абсолютному числу нейтрофилов.

Таким образом, среди проанализированных показателей общего анализа крови наибольшей информативностью и прогностической значимостью в отношении протекания раннего реконвалесцентного периода пациентов с ИБС пожилого возраста, переболевших новой коронавирусной инфекцией, обладают тромбоциты, которые предлагается использовать в геронтологической практике в качестве биомаркеров раннего реконвалесцентного периода пожилых пациентов с COVID-19 в анамнезе.

Оценка восстановительного периода пациентов с ИБС в пожилом возрасте через 3-4 недели после выздоровления от новой коронавирусной инфекции по показателям воспаления и эндогенной интоксикации свидетельствует о том, что многие вышеназванные показатели по прошествии заболевания оставались выше аналогичных показателей контрольной группы со статистически значимым различием. Так, среди обследованных представителей основной группы на момент проведения лабораторных исследований значимо и наиболее существенно был повышен уровень антистрептолизина-О в 1,7 раза и высокочувствительного С-реактивного белка в 1,7 раза. Референсный уровень достоверно превышало содержание С-реактивного белка, высокочувствительного С-реактивного белка в

обеих группах и содержание антистрептолизина-О у пациентов 60-74 лет (таблица 5).

Таблица 5

Показатели воспаления и эндогенной интоксикации в раннем периоде выздоровления пациентов с перенесённым COVID-19 и сочетанной ИБС

Исследуемый показатель, единица измерения	Референсный уровень	Пациенты среднего возраста с ИБС после COVID-19	Пациенты пожилого возраста с ИБС после COVID-19
С-реактивный белок, мг/л	0,0-5,0	16,4±0,9**	27,6±1,2* [#]
Высококочувствительный С-реактивный белок, мг/л	0,0-1,0	3,2±0,4**	5,6±0,3* [#]
Серомукоид, Ед	0,5-1,2	0,17±0,1	0,25±0,2
Мочевина, ммоль/л	3,0-9,2	3,6±0,9	3,9±1,1
Билирубин, мкмоль/л	0,0-21,0	9,7±0,5	11,5±0,4
Креатинин, мкмоль/л	62,0-106,0	61,4±2,2	71,3±2,4*
Антистрептолизин-О, МЕ/мл	<200,0	120,9±3,5	208,1±3,2* [#]
Сиаловые кислоты, ммоль/л	2,0-3,3	1,9±0,2	1,8±0,3

* $p < 0,01$ между группами, ** $p < 0,01$ относительно референсного уровня, # $p < 0,01$ относительно референсного уровня

Уровень антистрептолизина-О у пациентов с ИБС пожилого возраста после выздоровления оставался повышенным в 1,7 раза относительно пациентов 45-59 лет с ИБС и новой коронавирусной инфекцией в анамнезе и на момент обследования. Содержание антистрептолизина-О варьировало в диапазоне от

120,9 МЕ/мл до 208,1 МЕ/мл. Референсный уровень статистически значимо превышало содержание С-реактивного белка, высокочувствительного С-реактивного белка в обеих группах и содержание антистрептолизина-О у пациентов 60-74 лет (рисунок 6).

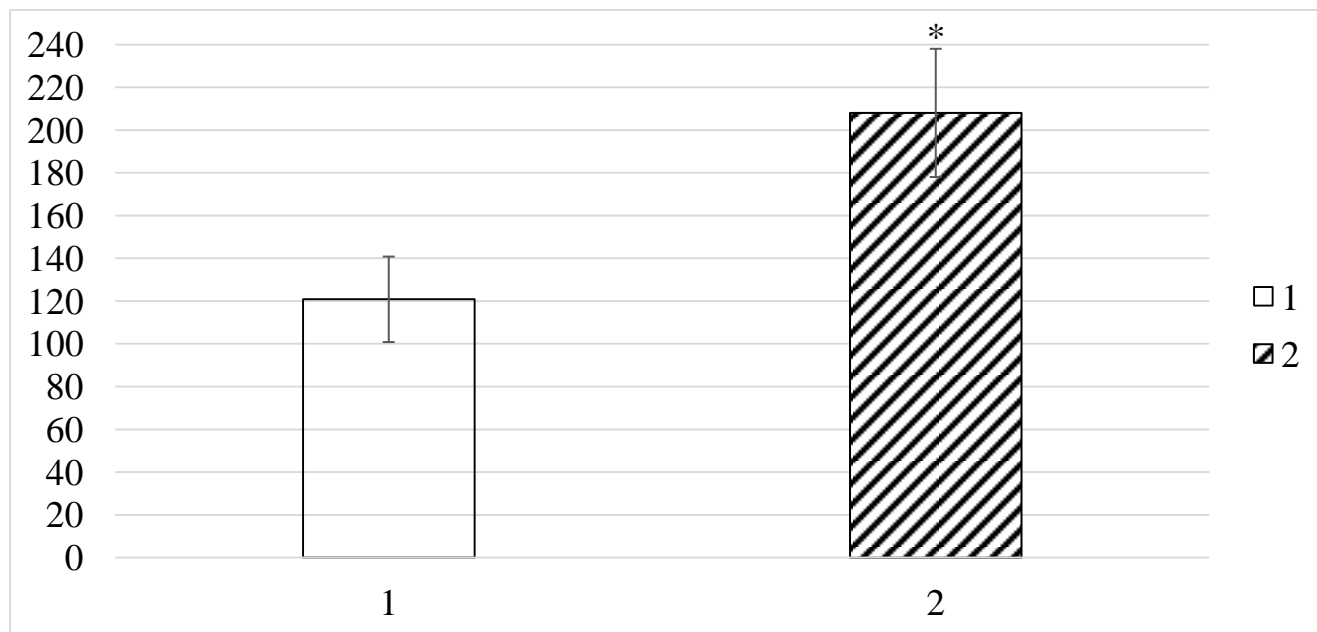


Рисунок 6. – Содержание антистрептолизина-О в крови пациентов с наличием ИБС в раннем периоде реконвалесценции после новой коронавирусной инфекции (2) по отношению к пациентам зрелого возраста с ИБС и новой коронавирусной инфекцией (1)

(Примечание: по оси абсцисс изображены сравниваемые группы обследованных, по оси ординат – величина антистрептолизина-О, МЕ/мл; *статистически репрезентативное различие в сопоставляемых группах)

Существенными изменениями среди рассматриваемых параметров воспаления и эндогенной интоксикации у пациентов с ИБС в пожилом возрасте в процессе выздоровления от новой коронавирусной инфекции сопровождалось изменение содержания в периферической крови высокочувствительного С-реактивного белка. Его уровень варьировал в диапазоне от 3,2 мг/л до 5,6 мг/л, что также, как по отношению к антистрептолизину-О, указывает на сопряжённость данного параметра воспаления и эндогенной интоксикации с

новой коронавирусной инфекцией и ранним периодом восстановления после этого заболевания (рисунок 7).

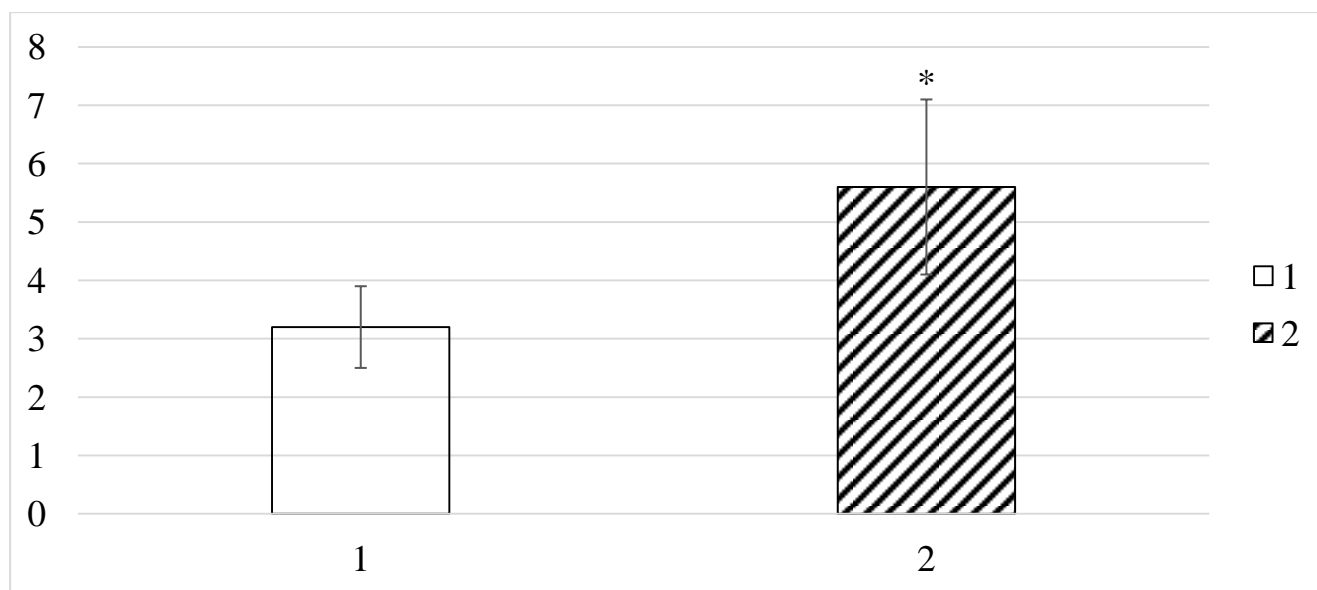


Рисунок 7. – Содержание высокочувствительного С-реактивного белка в крови пациентов с наличием ИБС в раннем периоде реконвалесценции после новой коронавирусной инфекции (2) по отношению к пациентам зрелого возраста с ИБС и новой коронавирусной инфекцией (1)

(Примечание: по оси абсцисс изображены сравниваемые группы обследованных, по оси ординат – величина высокочувствительного С-реактивного белка, мг/л; *статистически репрезентативное различие в сопоставляемых группах)

Значительным оказалось различие и в содержании в крови обследованных после выздоровления уровня С-реактивного белка с повышенной концентрацией в 1,7 раза в основной группе. В меньшей степени сопоставляемые когорты различались достоверно по уровню серомукоида в 1,5 раза, билирубина в 1,2 раза и креатинина в 1,2 раза. Кроме того, у пациентов с ИБС пожилого возраста, перенёвших новую коронавирусную инфекцию средней степени тяжести, относительно когорты лиц с ИБС среднего возраста и наличием COVID-19 в анамнезе не выявлено значимых различий в уровне мочевины и сиаловых кислот в крови.

Таким образом, у пациентов с ИБС пожилого возраста в раннем реконвалесцентном периоде сохраняются после перенесённой новой

коронавирусной инфекции по сравнению с пациентами среднего возраста с ИБС, переболевшими COVID-19, существенные изменения параметров воспаления и эндогенной интоксикации и особенно антистрептолизина-О и высокочувствительного С-реактивного белка.

Количественная оценка информативности обсуждаемых показателей выявила, что она наиболее значительна для высокочувствительного С-реактивного белка и антистрептолизина-О с небольшими параметрами в разнице информативности Кульбака между этими двумя показателями (таблица 6).

Таблица 6

Показатели критерия информативности для параметров воспаления и эндогенной интоксикации у пациентов с ИБС в возрасте 60-74 лет через 3-4 недели после выздоровления от новой коронавирусной инфекции

Показатели воспаления и эндогенной интоксикации, единица измерения	Критерий информативности	Порядковое место при математическом ранжировании
С-реактивный белок, мг/л	3,8	3
Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л	4,1	2
Серомукоид, Ед	0,8	6
Мочевина, ммоль/л	0,3	7
Билирубин, мкмоль/л	1,1	5
Креатинин, мкмоль/л	1,2	4
Антистрептолизин-О, МЕ/мл	4,6	1
Сиаловые кислоты, ммоль/л	0,2	8
Всего	16,1	-

Несколько уступает по величине информативности Кульбака исследованный нами и широко используемый в клинической практике

С-реактивный белок, величина информативности которого значительно ниже таковой антистрептолизина-О, но менее существенно отличается от информативности, установленной для С-реактивного белка.

Среди анализированных параметров воспаления и эндогенной интоксикации у обследованных пациентов с ИБС в раннем реконвалесцентном периоде после заболевания новой коронавирусной инфекцией информативными показателями являются также, наряду с указанными выше, содержание в периферической крови креатинина и билирубина. Однако уровень мочевины, серомукоида и сиаловых кислот в периферической крови рассматриваемой группы пожилых пациентов не обладает информативностью.

С информативностью изученных показателей воспаления и эндогенной интоксикации коррелирует во многом прогностическая значимость для оценки восстановительного периода пациентов с ИБС в пожилом возрасте, перенёвших новую коронавирусную инфекцию (таблица 7).

Таблица 7

Показатели прогностических коэффициентов изученных параметров воспаления и эндогенной интоксикации у обследованных пациентов с ИБС пожилого возраста в раннем реконвалесцентном периоде после выздоровления от новой коронавирусной инфекции

Показатели воспаления и эндогенной интоксикации, единица измерения	Величина прогностического коэффициента	Ранговое место
С-реактивный белок, мг/л	-2,9	3
Высококчувствительный С-реактивный белок, мг/л	-5,3	2
Серомукоид, Ед	-0,4	6
Мочевина, ммоль/л	-0,1	8
Билирубин, мкмоль/л	-0,6	5
Креатинин, мкмоль/л	-0,8	4
Антистрептолизин-О, МЕ/мл	-5,7	1
Сиаловые кислоты, ммоль/л	+0,2	7
Всего	-15,6	-

Как видно из представленных в таблице 7 результатов наибольшей прогностической значимостью обладает содержание в периферической крови антистрептолизина-О. Второе ранговое место среди этой группы показателей по прогностической значимости принадлежит высокочувствительному С-реактивному белку. Вместе с тем, несмотря на достаточную прогностическую значимость, ниже относительно ранее указанных параметров воспаления и эндогенной интоксикации, прогностический коэффициент для С-реактивного белка. Низкой прогностической значимостью, как и информативностью, оказалась для серомукоида, мочевины, билирубина.

На основании полученных результатов к биомаркерам раннего реконвалесцентного периода пациентов с ИБС, переболевших новой коронавирусной инфекцией, следует отнести антистрептолизин-О, высокочувствительный С-реактивный белок и С-реактивный белок.

Корреляционный анализ между наиболее информативными и прогностически значимыми показателями общего анализа крови и показателями воспаления, эндогенной интоксикации, зарегистрированными у пациентов с ИБС пожилого возраста через 3-4 недели после выздоровления от новой коронавирусной инфекции, показал наличие ассоциаций между различными исследованными показателями. Так, между уровнем тромбоцитов и содержанием антистрептолизина-О в крови существует в раннем реконвалесцентном периоде умеренная прямая корреляция. Это указывает на то, что в ранний период выздоровления пациентов пожилого возраста, страдающих ИБС, и перенесших новую коронавирусную инфекцию, в периферической крови остаётся повышенный уровень антистрептолизина-О и уровень тромбоцитов. Сопряжённость между указанным показателем общего анализа крови и параметром эндогенной интоксикации и воспаления значительная. Напротив, в контрольной группе корреляционная связь слабее.

У пациентов, имевших в анамнезе COVID-19, корреляция тромбоцитов в крови с уровнем антистрептолизина-О в крови по величине коэффициента корреляции соответствует умеренной связи. Среди пациентов с ИБС 45-59 лет,

имевших в анамнезе COVID-19 через 3-4 недели, несмотря на более низкое значение коэффициента корреляции, связь, как и в предыдущем случае, является умеренной и статистически значимой в обеих группах (рисунок 8).

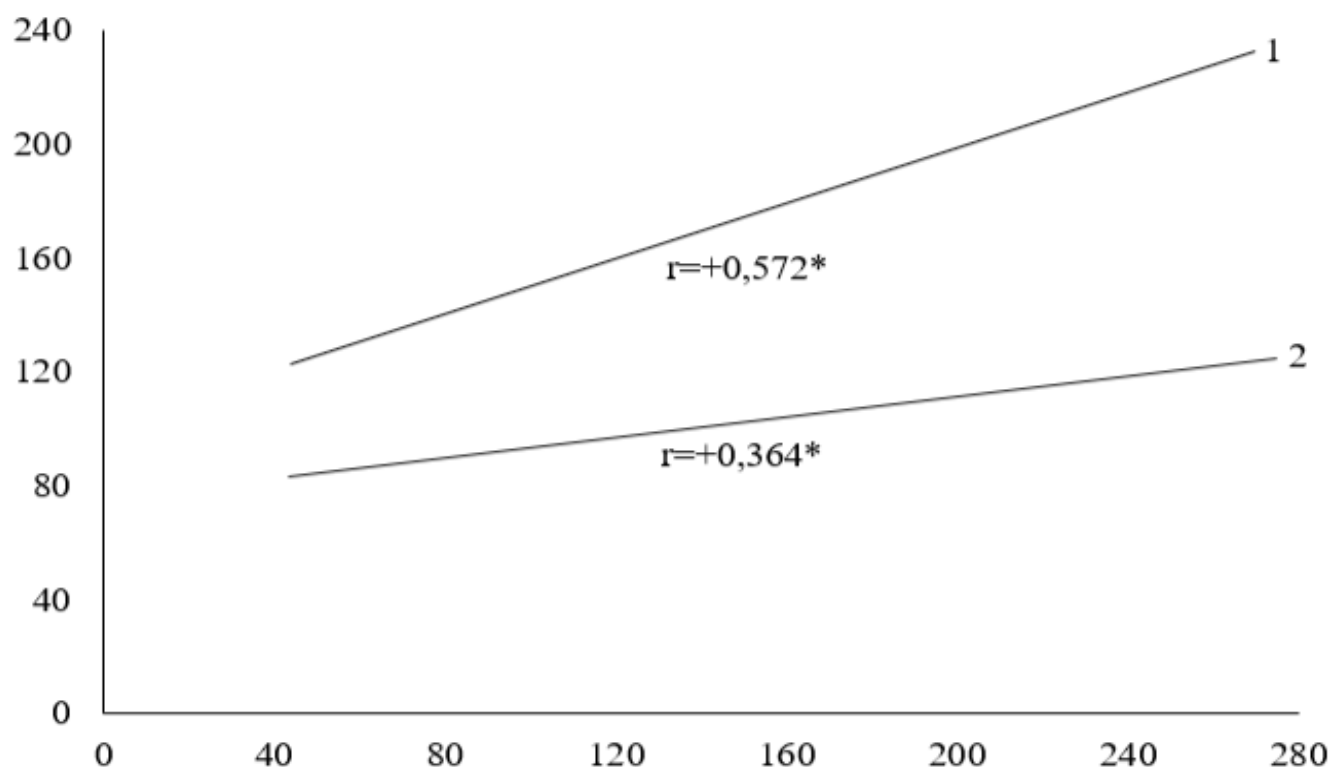


Рисунок 8. – Корреляционная связь между содержанием в периферической крови тромбоцитов и антистрептолизина-О в ранний период выздоровления пациентов пожилого возраста, страдающих ИБС, и перенесших новую коронавирусную инфекцию (1) и в контрольной группе (2)

(Примечание: по оси абсцисс изображено содержание тромбоцитов в крови, а по оси ординат – содержание антистрептолизина-О в крови; *статистически значимая величина коэффициента корреляции)

Между уровнем СОЭ и антистрептолизина-О в периферической крови пациентов пожилого возраста, страдающих ИБС, и имевших в анамнезе COVID-19, установлена средняя прямая корреляционная связь в раннем реконвалесцентном периоде. У пациентов с ИБС зрелого возраста, имевших в анамнезе COVID-19, через 3-4 недели и на момент обследования связь, как и в предыдущем случае, несмотря на более низкое значение коэффициента корреляции, является умеренной и статистически значимой (рисунок 9).

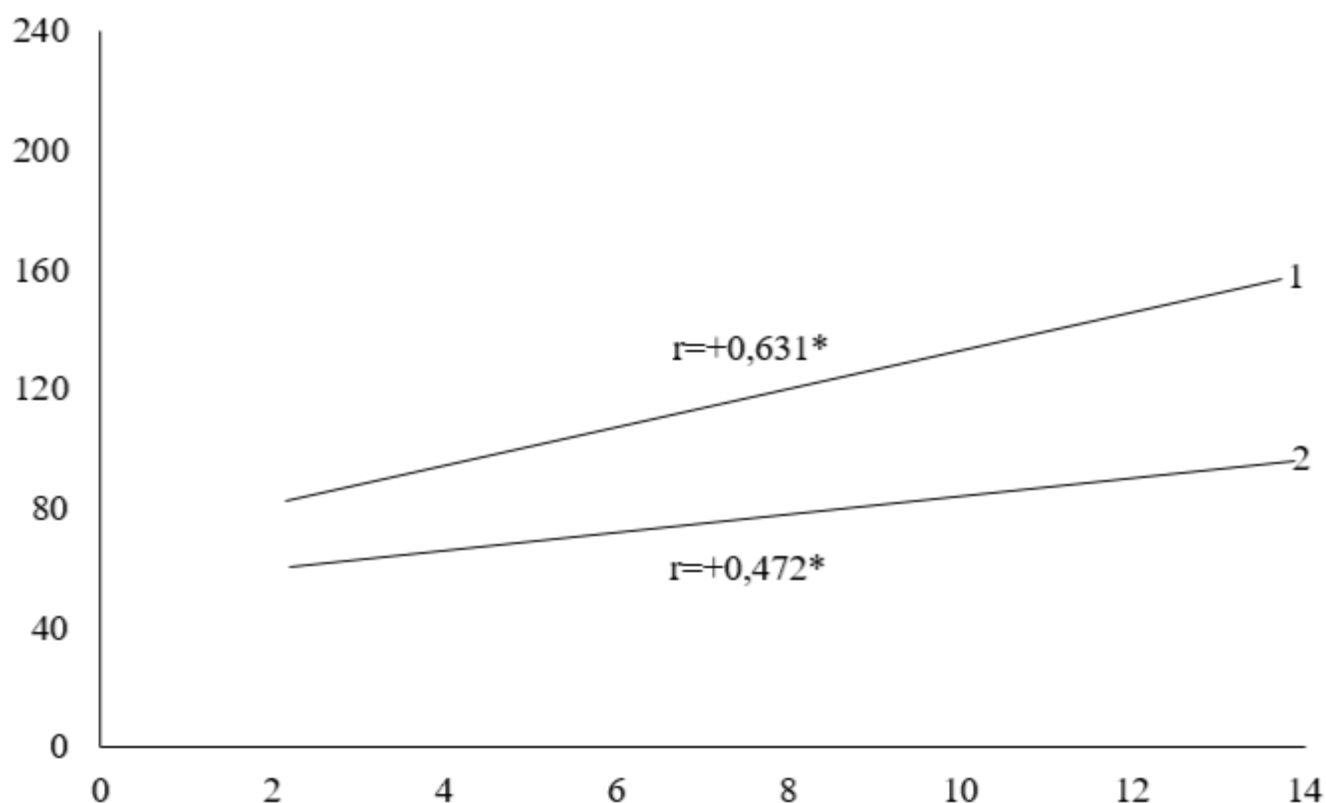


Рисунок 9. – Корреляционная связь между уровнем СОЭ и антистрептолизина-О в ранний период выздоровления пациентов пожилого возраста, страдающих ИБС, и перенесших новую коронавирусную инфекцию (1) и в контрольной группе (2) (Примечание: на оси абсцисс изображен уровень СОЭ, а по оси ординат – содержание антистрептолизина-О в крови; *статистически значимая величина коэффициента корреляции)

Корреляционное соотношение между уровнем СОЭ и антистрептолизина-О в периферической крови пожилых пациентов, страдающих ИБС, и имевших в анамнезе новую коронавирусную инфекцию, указывает на то, что в ранний период выздоровления в исследуемом биологическом материале (в периферической крови) остаётся повышенный уровень СОЭ и антистрептолизина-О. Это необходимо учитывать при обследовании таких пациентов после выздоровления от COVID-19 и для оценки перечня программы реабилитационных мероприятий.

Направление корреляционной связи между параметрами общего анализа крови и параметрами воспаления, эндогенной интоксикации у пожилых

пациентов, страдающих ИБС, и переболевших новой коронавирусной инфекцией через 3-4 недели после выздоровления изменилось для соотношения уровня гемоглобина в крови и антистрептолизина-О (рисунок 10).

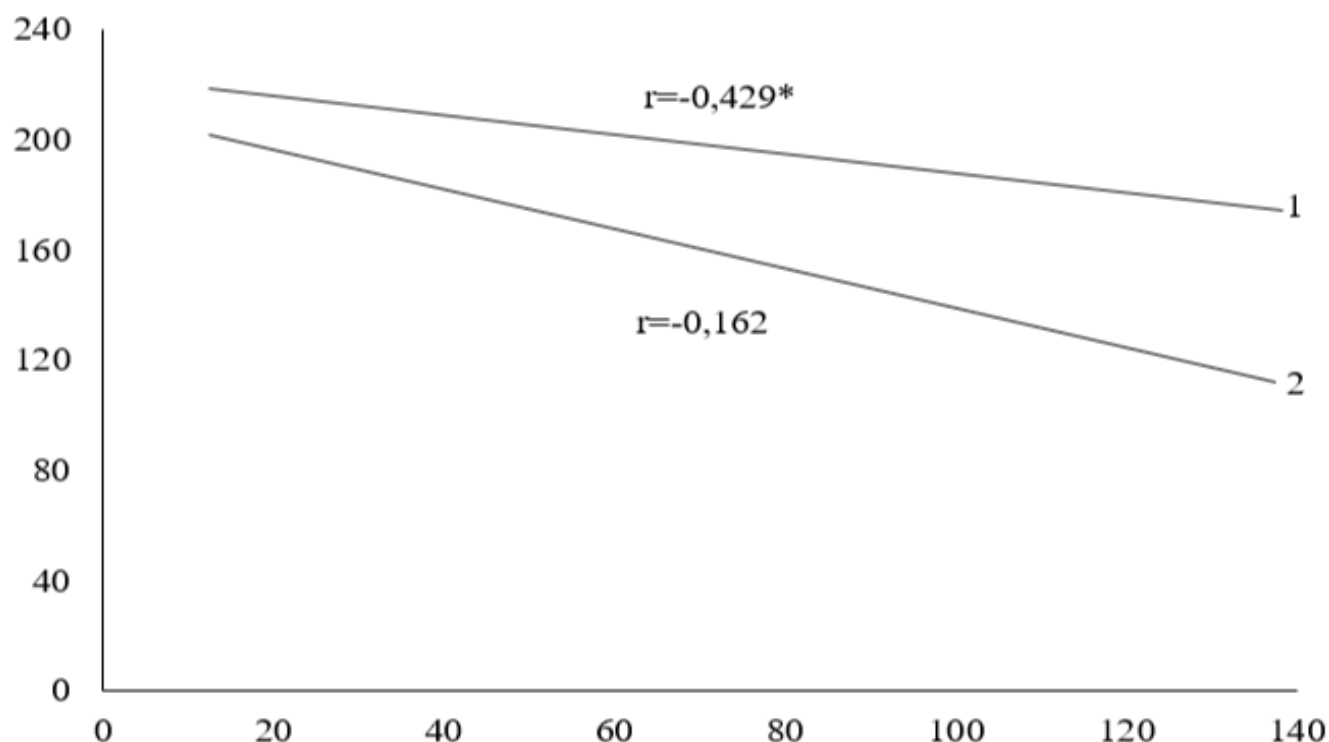


Рисунок 10. – Корреляционная связь между уровнем гемоглобина и антистрептолизина-О в ранний период выздоровления пациентов пожилого возраста, страдающих ИБС, и перенесших новую коронавирусную инфекцию (1) и в контрольной группе (2)

(Примечание: по оси абсцисс изображен уровень гемоглобина, а на оси ординат – содержание антистрептолизина-О в крови; *статистически значимая величина коэффициента корреляции)

Корреляция между названными выше параметрами периферической крови среди представителей основной группы характеризуется обратной средней связью. Это указывает на то, что по мере выздоровления пациентов после COVID-19 снижение содержания антистрептолизина-О в крови сопровождается статистически значимым увеличением уровня гемоглобина. Среди пациентов зрелого возраста корреляционная связь имела идентичную направленность и, несмотря на ослабление силы связи, была слабой и недостоверной.

Статистически значимые корреляционные связи установлены и для других высокоинформативных параметров крови. Высококчувствительный С-реактивный белок находился в прямой умеренной связи с содержанием в периферической крови тромбоцитов у обследованных пациентов пожилого возраста, страдающих ИБС, и переболевших новой коронавирусной инфекцией, через 3-4 недели после выздоровления (рисунок 11).

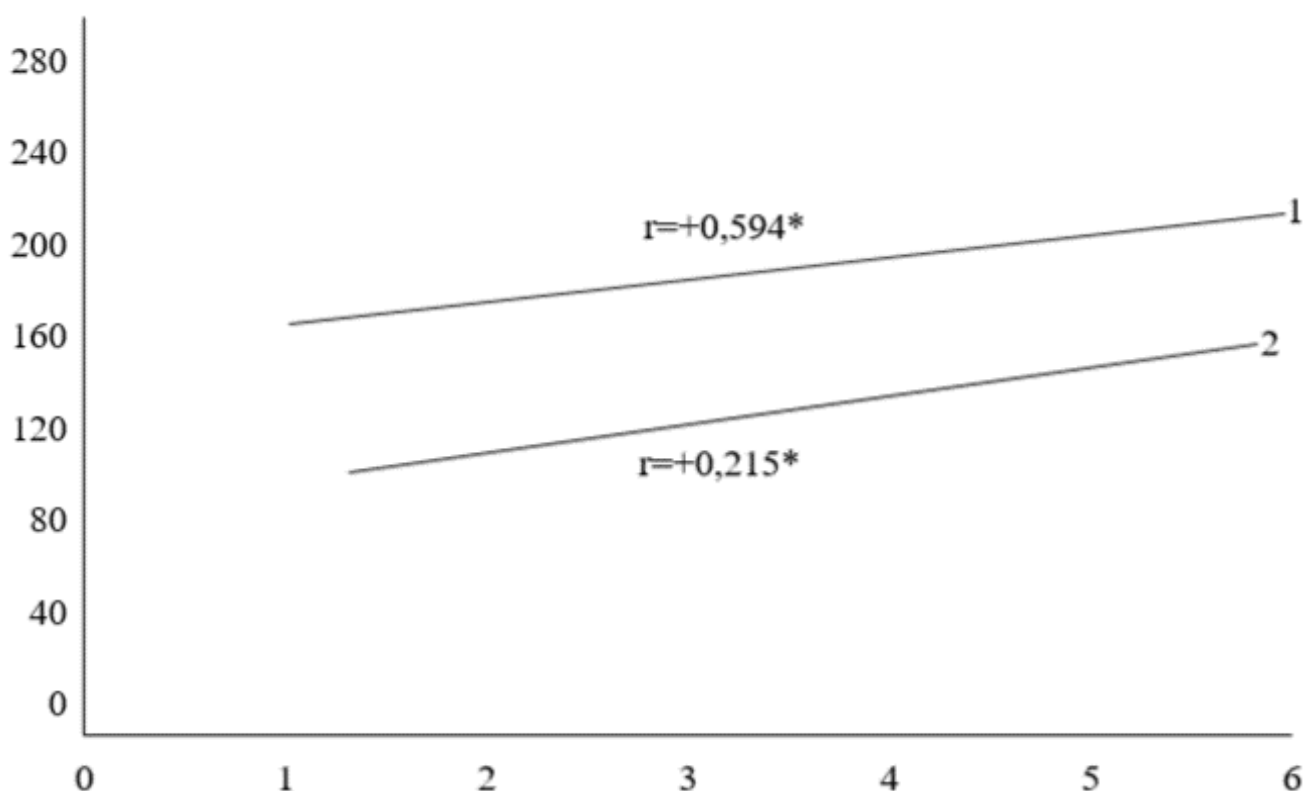


Рисунок 11. – Корреляционная связь между содержанием в периферической крови тромбоцитов и высокочувствительного С-реактивного белка в ранний период выздоровления пациентов пожилого возраста, страдающих ИБС, и перенесших новую коронавирусную инфекцию (1) и в контрольной группе (2) (Примечание: по оси абсцисс изображено содержание высокочувствительного С-реактивного белка, а по оси ординат – содержание тромбоцитов в крови; *статистически значимая величина коэффициента корреляции)

Среди пациентов зрелого возраста с ИБС с наличием в анамнезе перенесенного COVID-19 через 3-4 недели и на момент обследования корреляция содержания высокочувствительного С-реактивного белка и тромбоцитов крови по

величине коэффициента корреляции была ниже, но, в соответствии с общепринятой градацией, сила связи оказалась слабой, в отличие от основной когорты.

С уровнем высокочувствительного С-реактивного белка в крови пациентов пожилого возрастного ценза, страдающих ИБС, и переболевших новой коронавирусной инфекцией, через 3-4 недели после выздоровления коррелировало количество лейкоцитов в аналогичном биоматериале с умеренной прямой связью (рисунок 12).

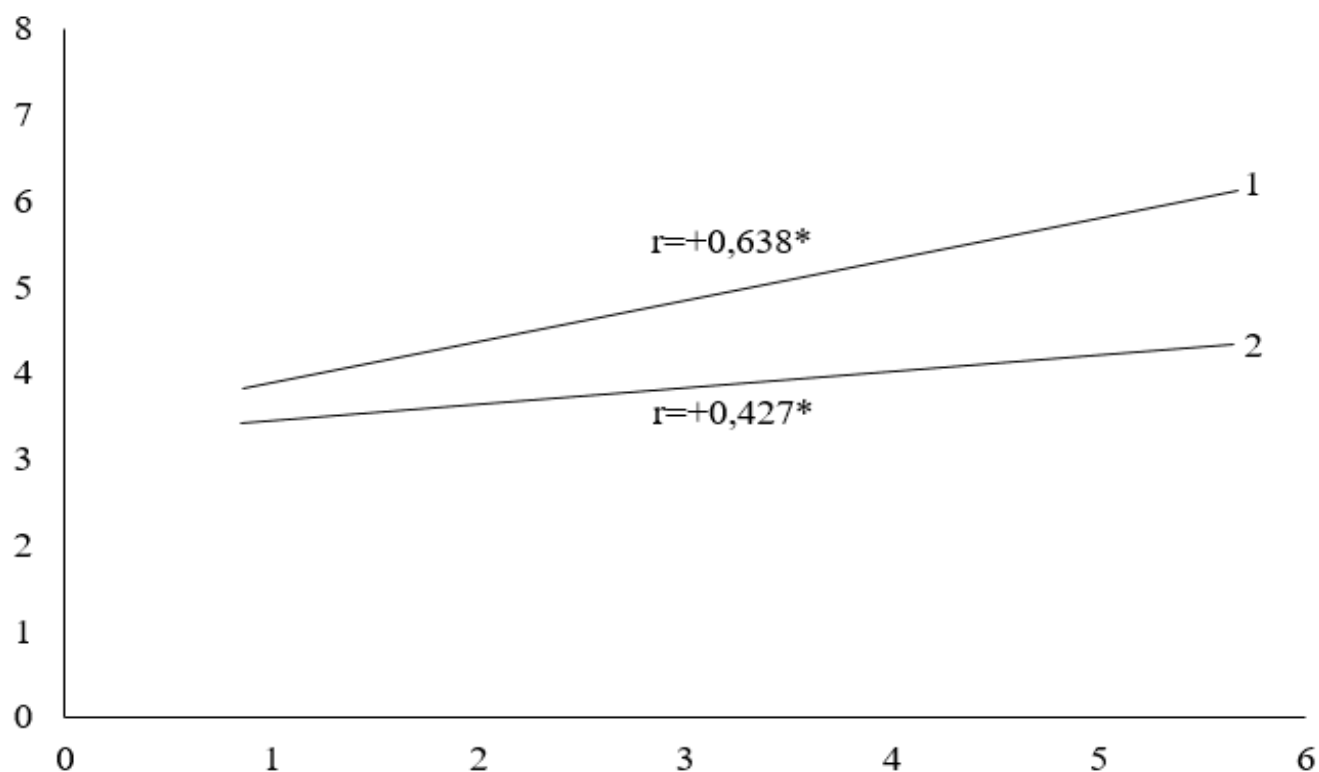


Рисунок 12. – Корреляционная связь между содержанием в периферической крови лейкоцитов и С-реактивного белка в ранний период выздоровления пациентов пожилого возраста, страдающих ИБС, и перенесших новую коронавирусную инфекцию (1) и в контрольной группе (2)

(Примечание: по оси абсцисс изображено содержание высокочувствительного С-реактивного белка в крови, а по оси ординат – содержание лейкоцитов крови; *статистически значимая величина коэффициента корреляции)

Среди пациентов зрелого возраста с ИБС с наличием в анамнезе перенесенного COVID-19 через 3-4 недели и на момент обследования корреляция

содержания высокочувствительного С-реактивного белка и лейкоцитов была несколько ниже, но, в соответствии с общепринятой градацией, сила связи оказалась также умеренной, как и в основной группе, и статистически достоверной.

Содержание высокочувствительного С-реактивного белка в раннем реконвалесцентном периоде пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию в пожилом возрасте, с сочетанной ИБС находилось в прямой умеренной связи с величиной СОЭ (рисунок 13).

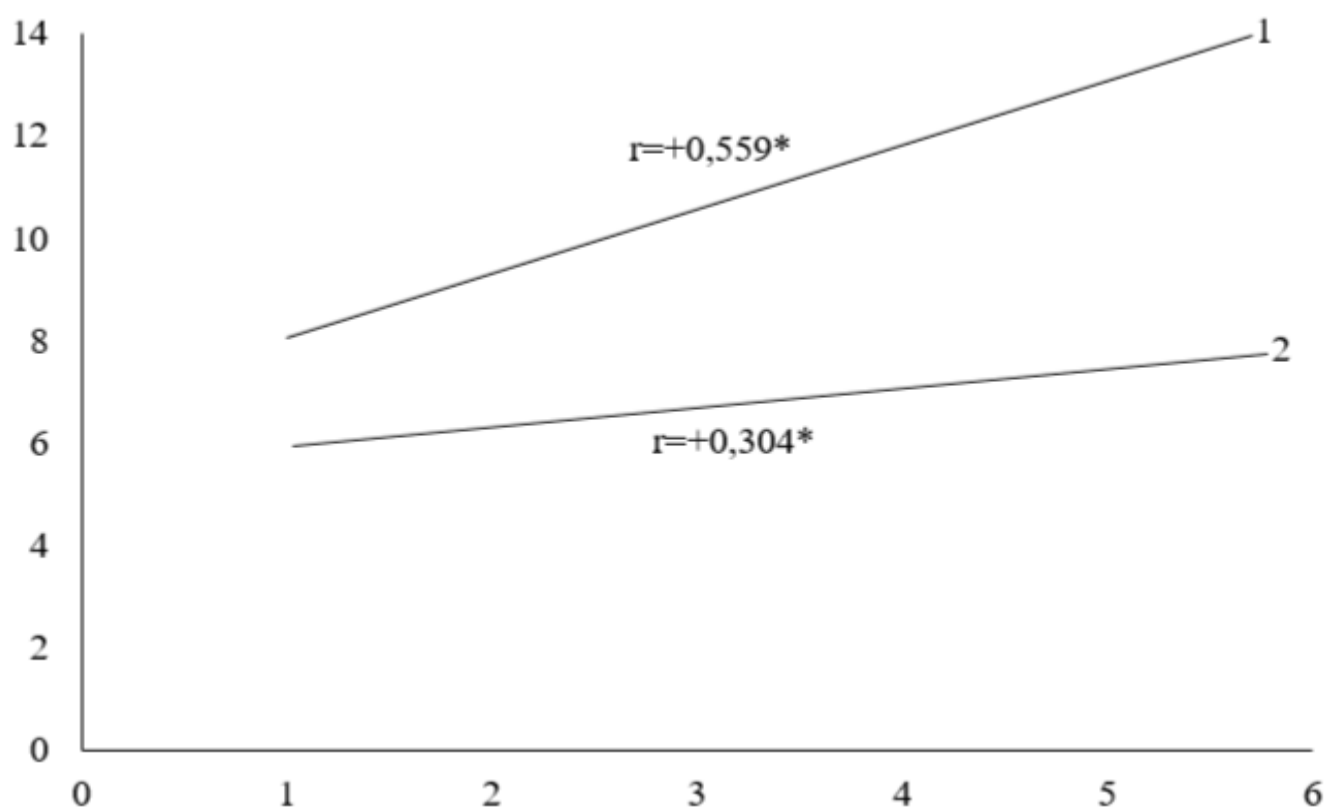


Рисунок 13. – Соотношение высокочувствительного С-реактивного белка и СОЭ в крови пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию в пожилом возрасте, с сочетанной ИБС (1) и пациентов 45-59 лет с ИБС и COVID-19 в анамнезе через 3-4 недели (2)

(Примечание: на оси абсцисс представлено значение высокочувствительного С-реактивного белка, на оси ординат – значение СОЭ; *репрезентативный коэффициент корреляции)

Такая выраженная и статистически значимая корреляция между вышеперечисленными показателями периферической крови свидетельствует о продолжающемся восстановлении параметров гемограммы обследованных. Высококчувствительный С-реактивный белок и СОЭ в группе пациентов 45-59 лет с положительным тестом на COVID-19, но болеющих той же сердечно-сосудистой патологией, коррелировал с умеренной прямой и статистически значимой связью. По сравнению с основной группой наблюдалось ослабление корреляционной связи рассматриваемых показателей в контрольной группе.

Уровень высококчувствительного С-реактивного белка в раннем реконвалесцентном периоде пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию в пожилом возрасте, с сочетанной ИБС находился в прямой умеренной связи с содержанием антистрептолизина-О (рисунок 14).

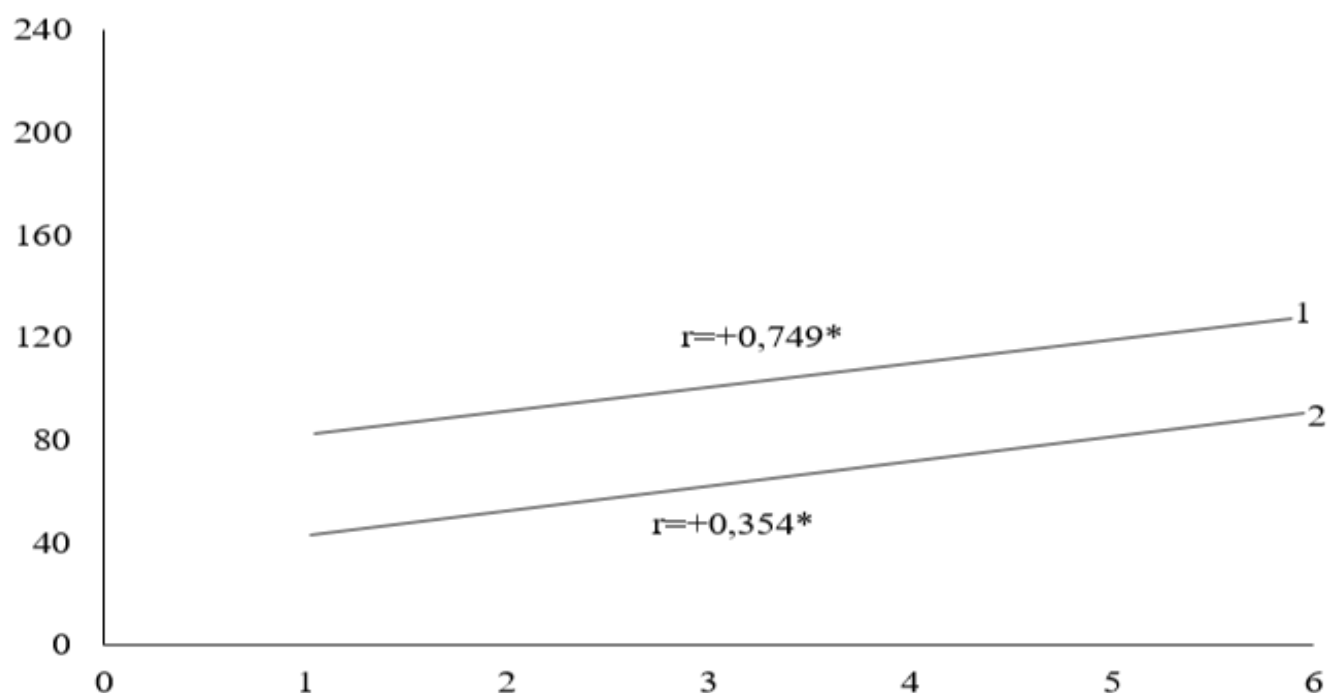


Рисунок 14 – Соотношение высококчувствительного С-реактивного белка и антистрептолизина-О в крови пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию в пожилом возрасте, с сочетанной ИБС (1) и пациентов 45-59 лет с ИБС и COVID-19 в анамнезе через 3-4 недели (2)

(Примечание: на оси абсцисс представлено значение высококчувствительного С-реактивного белка, на оси ординат – уровень антистрептолизина-О; *репрезентативный коэффициент корреляции)

Между вышеперечисленными показателями, согласно величин коэффициентов корреляции, выявлены выраженная и статистически значимая корреляция, свидетельствующая о продолжении восстановления параметров гемоглобина обследованных через 3-4 недели после выздоровления. Высококчувствительный С-реактивный белок и антистрептолизин-О в группе пациентов 45-59 лет с положительным тестом на COVID-19, но болеющих той же сердечно-сосудистой патологией, коррелировал с умеренной прямой и статистически значимой связью. Однако по сравнению с основной группой в контрольной группе наблюдалось ослабление соотношения рассматриваемых параметров крови.

Менее выраженные ассоциации, по сравнению со связью между высококчувствительным С-реактивным белком и антистрептолизин-О, установлены между содержанием высококчувствительного С-реактивного белка и тромбоцитов крови в раннем реконвалесцентном периоде пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию в пожилом возрасте, с сочетанной ИБС.

Однако высококчувствительный С-реактивный белок и уровень тромбоцитов имели прямую слабую и статистически незначимую корреляцию в группе пациентов 45-59 лет с положительным тестом на COVID-19, но болеющих той же сердечно-сосудистой патологией, тогда как в когорте обследованных пожилых с ИБС спустя 3-4 недели после выздоровления от COVID-19 между этими же параметрами гемограммы выявлена прямая умеренная связь с репрезентативной величиной коэффициента корреляции. Такие закономерности в ассоциации уровня тромбоцитов и высококчувствительного С-реактивного белка у пожилых представителей основной группы через 3-4 недели показывают, что на момент обследования обсуждаемые показатели крови отличались существенно от группы возрастного контроля 45-59 лет, страдающих ИБС, и перенесших новую коронавирусную инфекцию (рисунок 15).

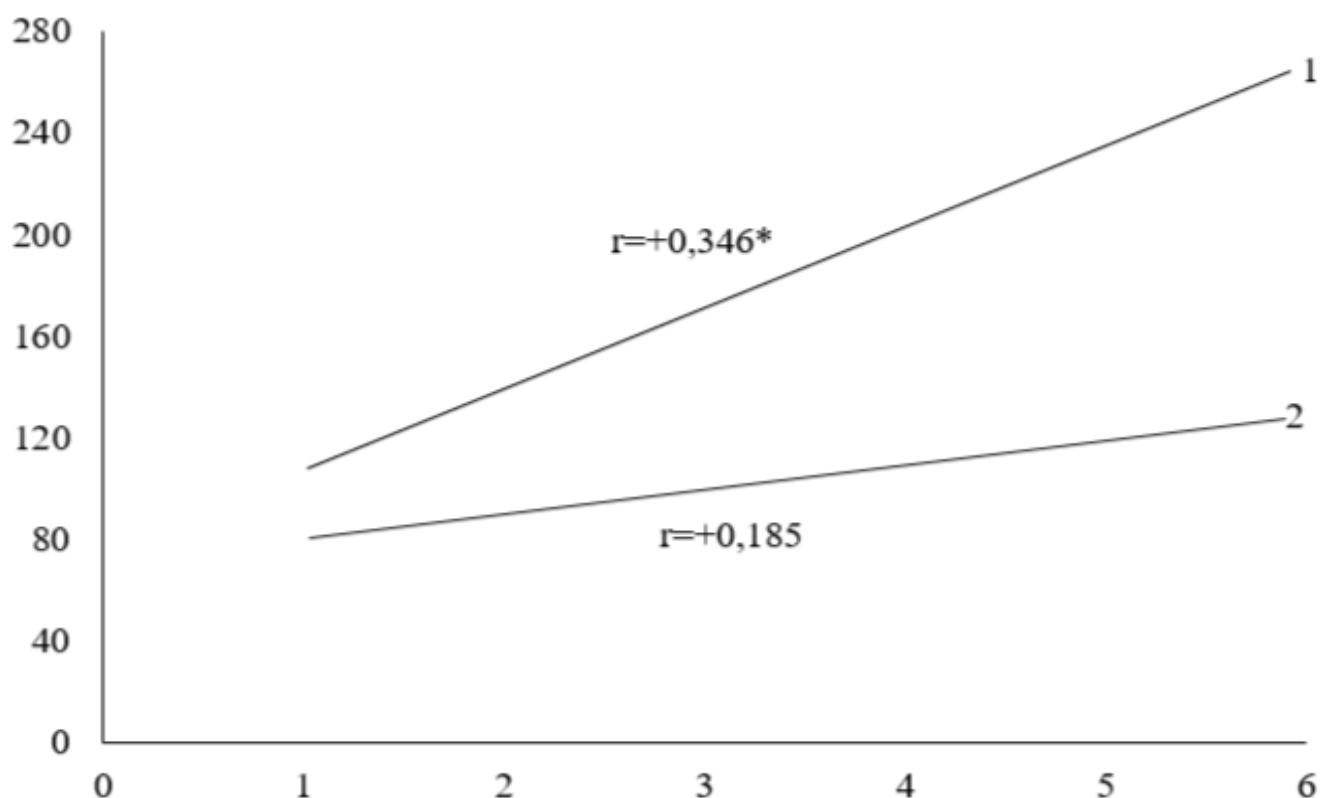


Рисунок 15. – Соотношение высокочувствительного С-реактивного белка и тромбоцитов в крови пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию в пожилом возрасте, с сочетанной ИБС (1) и пациентов 45-59 лет с ИБС с положительным тестом на COVID-19 (2)

(Примечание: на оси абсцисс представлено значение высокочувствительного С-реактивного белка, на оси ординат – содержание тромбоцитов; *репрезентативный коэффициент корреляции)

Обследование переболевших новой коронавирусной инфекцией пациентов пожилого возраста с сопутствующей ИБС по изучению белковых фракций и их соотношения в крови выявило, что в указанной группе статистически значимо ниже уровень как альбуминов в 1,1 раза, так и глобулинов в 1,2 раза против лиц 45-59 лет. При этом более сниженным оказалось содержание глобулинов, но вместе с тем их содержание было выше в данной группе пациентов относительно контрольной группы со статистически достоверным различием. Уровень альбуминов в крови среди представителей основной группы был значительно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). При этом содержание глобулина, α_1 -

глобулина и γ -глобулина превышало референсную величину у пациентов 60-74 лет (таблица 8).

Таблица 8

Соотношение альбуминов и глобулинов в периферической крови пациентов с ИБС через 3-4 недели выздоровления после COVID-19 средней степени тяжести (M \pm m)

Название фракции белка, единица измерения	Референсный уровень	Пациенты с ИБС 45-59 лет с новой коронавирусной инфекцией через 3-4 недели	Пациенты с ИБС 60-74 лет через 3-4 недели после выздоровления от COVID-19
Альбумин, %	55,8-66,1	61,2 \pm 1,6	54,7 \pm 1,7*
Глобулин, %	33,9-44,2	38,8 \pm 1,0	45,3 \pm 1,4* [#]
α_1 -глобулин, %	2,9-4,1	4,2 \pm 0,5	4,8 \pm 0,4 [#]
α_2 -глобулин, %	7,1-11,8	9,7 \pm 0,4	10,2 \pm 0,3
β -глобулин, %	8,0-18,0	12,3 \pm 0,3	8,5 \pm 0,4
γ -глобулин, %	11,1-18,8	12,6 \pm 1,2	21,8 \pm 1,6* [#]
Общий белок, г/л	64,0-83,0	73,5 \pm 2,3	63,8 \pm 1,9

* $p < 0,01$ между группами, ** $p < 0,01$ относительно референсного уровня, # $p < 0,01$ относительно референсного уровня

Некоторые же фракции глобулинов в крови не имели достоверных различий относительно контрольной группы, а некоторые существенно различались. Последнее относится к β -глобулинам и γ -глобулинам, но их содержание у пациентов с ИБС пожилого возраста через 3-4 недели после выздоровления отличалось различной направленностью сдвигов. Так, содержание β -глобулинов в крови вышеуказанной группы пациентов снижено статистически значимо в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой. Напротив, уровень γ -глобулинов среди

представителей основной группы статистически значимо был выше в 1,7 раза против пациентов с ИБС в зрелом возрасте, болевших COVID-19. Однако обследованные сопоставляемых геронтологических групп не имели существенных различий по содержанию в крови α_1 -глобулинов и α_2 -глобулинов. Уровень общего белка статистически значимо ниже в 1,2 раза в периферической крови пациентов с сопутствующей ИБС и перенесших новую коронавирусную инфекцию в 60-74 лет (рисунок 16).

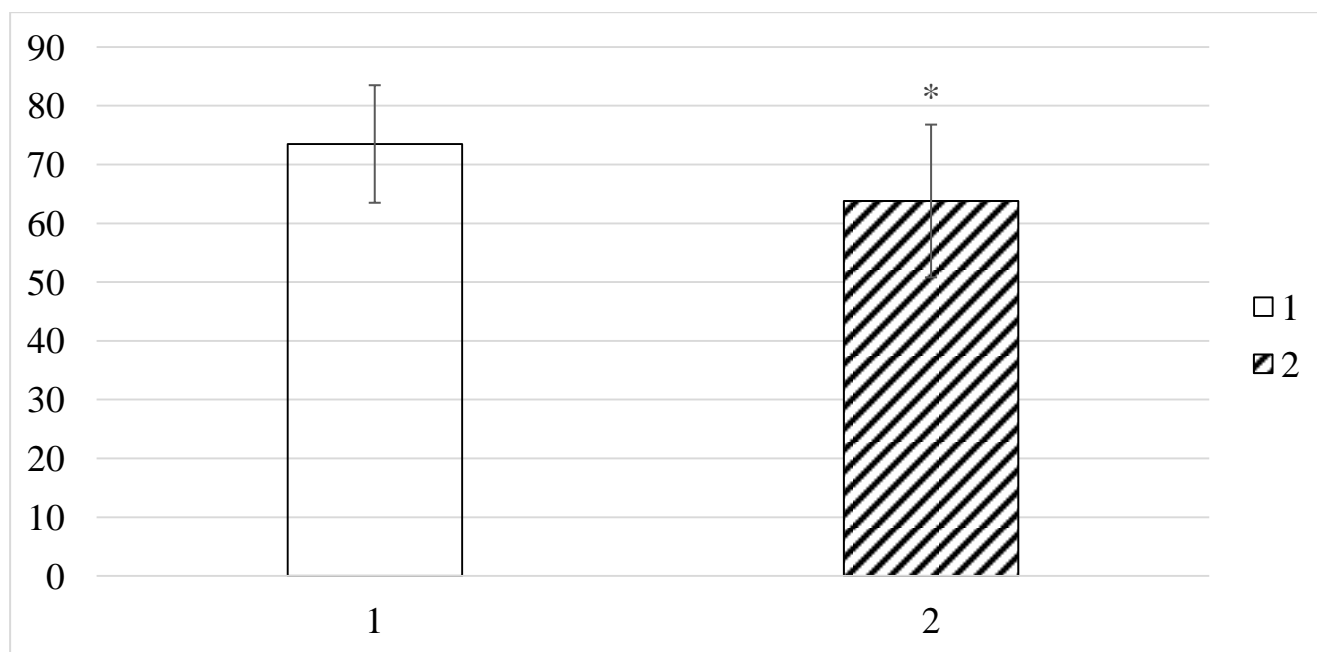


Рисунок 16. – Уровень общего белка в крови пациентов с ИБС пожилого и зрелого возраста, перенесших новую коронавирусную инфекцию, через 3-4 недели после выздоровления ($M \pm m$)

(Примечание: по оси абсцисс изображены сравниваемые группы, а по оси ординат – уровень белка в крови в г/л; 1 – пациенты контрольной группы, 2 – пациенты основной группы; *статистически значимое различие)

Статистически значимые различия в белковом обмене пациентов сравниваемых групп подтверждаются, как отмечалось ранее, содержанием основных фракций – альбуминов и глобулинов (рисунок 17). В раннем реконвалесцентном периоде пациентов пожилого возраста с ИБС после перенесенной новой коронавирусной инфекции обращает внимание, прежде всего, гипоальбуминемия с репрезентативным различием к одноименному

параметру представителей контрольной группы, которая, на наш взгляд, в большей степени отражает процесс восстановления нарушенного белкового обмена вследствие обсуждаемой вирусной инфекции. Напротив, содержание глобулинов в периферической крови пациентов основной группы статистически значимо превышает таковое в группе контроля на момент выполнения лабораторных исследований в рассматриваемые сроки наблюдения.

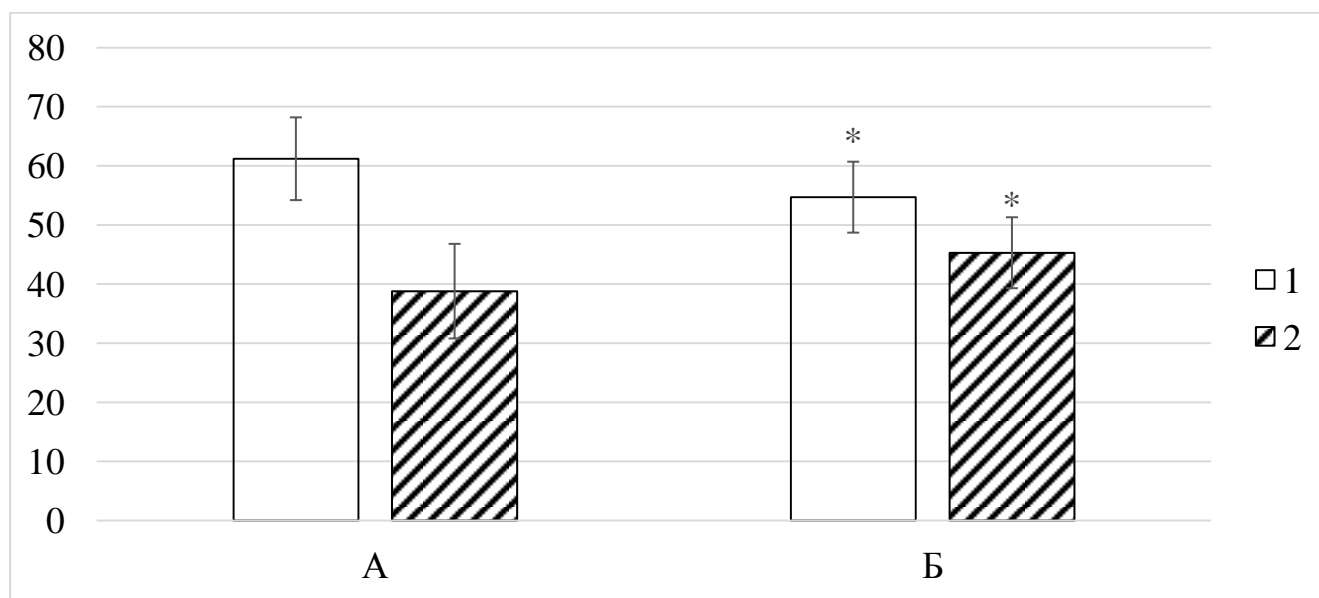


Рисунок 17. – Содержание альбуминов (1) и глобулинов (2) при лабораторном исследовании у пациентов с ИБС зрелого и пожилого возраста, перенесших новую коронавирусную инфекцию, через 3-4 недели после выздоровления (в %) (Примечание: по оси абсцисс изображены сравниваемые группы обследованных, а по оси ординат – уровень альбуминов и глобулинов в %; А – обследованные контрольной группы, Б – обследованные основной группы; *статистически значимое различие между фракциями белков сопоставляемых групп)

Определение информативности параметров белкового обмена для оценки восстановительного периода в ранние сроки пожилого контингента с наличием ИБС и COVID-19 в анамнезе показало более низкие значения для рассчитанных показателей информативности относительно ранее рассмотренных показателей воспаления, эндогенной интоксикации. Как показывают проведенные расчёты наибольшей информативностью среди показателей белкового обмена,

иллюстрирующих завершение восстановительного периода после COVID-19, обладают γ -глобулины и β -глобулины (таблица 9).

Таблица 9

Расчётные величины критерия информативности для альбуминов, глобулинов и их фракций в периферической крови при лабораторном обследовании пациентов с ИБС пожилого возраста, перенесших новую коронавирусную инфекцию средней степени тяжести, через 3-4 недели после выздоровления

Название фракции белка, единица измерения	Критерий информативности	Порядковое место при математическом ранжировании
Альбумин, %	1,2	4
Глобулин, %	1,3	3
α_1 -глобулин, %	0,4	5
α_2 -глобулин, %	0,3	6
β -глобулин, %	1,9	2
γ -глобулин, %	2,1	1
Общий белок, г/л	1,2	4
Интегральная величина информативности	8,4	–

Информативность других параметров белкового обмена в оценке протекания раннего реконвалесцентного периода пожилых представителей, страдающих ИБС, после перенесенной новой коронавирусной инфекции существенно ниже и варьирует в диапазоне от 1,2 для содержания в периферической крови альбумина, общего белка до 1,3 для глобулина. Отдельные же фракции белков для оценки восстановительного периода оказались

неинформативными, а именно уровень α_1 -глобулина и α_2 -глобулина. Суммарная информативность параметров белкового обмена составляет 8,4, что существенно ниже, чем показателей общего анализа крови, воспаления и эндогенной интоксикации и, следовательно, значение параметров белкового обмена в оценке раннего реконвалесцентного периода существенно ниже по сравнению с вышеназванными показателями периферической крови.

Анализ прогностических коэффициентов для оценки восстановительного периода в ранние сроки пожилого контингента с наличием ИБС и COVID-19 в анамнезе показал также более низкие значения для рассчитанных показателей прогностической значимости относительно ранее рассмотренных показателей общего анализа крови и показателей воспаления, эндогенной интоксикации (таблица 10).

Таблица 10

Прогностические коэффициенты для альбуминов, глобулинов и их фракций в периферической крови при лабораторном обследовании пациентов с ИБС пожилого возраста, перенесших новую коронавирусную инфекцию средней степени тяжести, через 3-4 недели после выздоровления

Название фракции белка, единица измерения	Расчётная величина прогностического коэффициента	Установленное место показателя при ранжировании
Альбумин, %	-0,5	5
Глобулин, %	-0,7	3
α_1 -глобулин, %	-0,02	7
α_2 -глобулин, %	-0,03	6
β -глобулин, %	-1,2	2
γ -глобулин, %	-1,7	1
Общий белок, г/л	-0,6	4
Всего	-4,75	—

Проведенные расчёты показывают, что наибольшие прогностические коэффициенты среди показателей белкового обмена, иллюстрирующие прогнозирование протекания восстановительного периода после COVID-19, имеют γ -глобулины, а вторую ранговую позицию занимают β -глобулины. Другие же параметры белкового обмена обладают низкой прогностической значимостью в оценке прогнозирования протекания раннего реконвалесцентного периода пожилых представителей, страдающих ИБС, после перенесенной новой коронавирусной инфекции, которая варьирует в диапазоне от -0,5 для альбумина до -0,7 для глобулина. Содержание α_1 -глобулина и α_2 -глобулина в периферической крови пациентов 60-74 лет с наличием ИБС и новой коронавирусной инфекцией в анамнезе практически не обладают прогностической значимостью. Суммарная величина прогностических коэффициентов параметров белкового обмена составляет -4,75, что существенно ниже, чем ранее проанализированных показателей общего анализа крови, воспаления и эндогенной интоксикации. Следовательно, значение параметров белкового обмена в прогнозировании раннего реконвалесцентного периода существенно ниже по сравнению с вышеназванными показателями периферической крови.

Расчёт показателей соотношения С-реактивного белка и высокочувствительного С-реактивного белка к содержанию альбуминов в системном кровотоке при лабораторном обследовании пациентов с ИБС пожилого возраста, перенесших новую коронавирусную инфекцию средней степени тяжести, для оценки протекания раннего реконвалесцентного периода показал, что статистически значимое различие свойственно соотношению С-реактивного белка к уровню альбумина в системном кровотоке в 2,1 раза. Вместе с тем другой рассчитанный показатель соотношения высокочувствительного С-реактивного белка к содержанию альбумина в системном кровотоке различался с таковым в 1,4 раза в группе пациентов зрелого возраста с ИБС через 3-4 недели с положительным тестом на COVID-19 в анамнезе. Поэтому для оценки восстановительного процесса в ранние сроки у пациентов 60-74 лет с наличием

ИБС и COVID-19 в анамнезе предпочтительнее использовать соотношение С-реактивного белка к содержанию альбумина в системном кровотоке (таблица 11).

Таблица 11

Величины показателей соотношения С-реактивного белка и высокочувствительного С-реактивного белка в крови к содержанию альбумина в системном кровотоке при лабораторном обследовании пациентов с ИБС зрелого и пожилого возраста, перенесших новую коронавирусную инфекцию средней степени тяжести, через 3-4 недели после выздоровления

Исследуемый показатель соотношения	Пациенты с ИБС 45-59 лет с новой коронавирусной инфекцией в анамнезе через 3-4 недели	Пациенты с ИБС 60-74 лет через 3-4 недели после выздоровления от COVID-19	Значимость различий
Соотношение С-реактивного белка к содержанию альбумина крови	0,27±0,04	0,56±0,07	<0,001
Соотношение высокочувствительного С-реактивного белка к содержанию альбумина крови	0,07±0,02	0,10±0,03	>0,05

Изучение содержания различных фракций липопротеидов в периферической крови для оценки протекания раннего реконвалесцентного периода пожилого контингента, страдающих ИБС, и с наличием COVID-19 в анамнезе по сравнению с группой представителей зрелого возрастного ценза с ИБС через 3-4 недели и наличием в анамнезе новой коронавирусной инфекции

выявило репрезентативные различия по большинству параметров и изученных фракций липопротеидов. Содержание аполипротеина-В, ЛПОНП превышало референсное значение у лиц 45-59 лет, а аполипротеина-В, триглицеридов и общего холестерина – у пожилых пациентов (таблица 12).

Таблица 12

Соотношение различных фракций липопротеидов в периферической крови пациентов с ИБС через 3-4 недели выздоровления после новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести ($M \pm m$)

Название фракции липопротеидов, единица измерения	Референсный уровень	Пациенты с ИБС 45-59 лет с COVID-19 в анамнезе через 3-4 недели	Пациенты с ИБС 60-74 лет через 3-4 недели после COVID-19
Аполипротеин-А, г/л	>1,4	2,6±0,3	1,7±0,3*
Аполипротеин-В, г/л	<1,0	1,5±0,3**	2,4±0,2*. [#]
Триглицериды, ммоль/л	<1,7	1,3±0,1	2,8±0,4*. [#]
Общий холестерин, ммоль/л	<5,2	3,8±0,5	3,9±0,4
ЛПНП, ммоль/л	<3,0	2,5±0,1	3,2±0,2*. [#]
ЛПОНП, ммоль/л	0,16-0,95	1,1±0,02**	0,8±0,03*
ЛПВП, ммоль/л	>1,0	1,4±0,2	1,2±0,2

* $p < 0,01$ между группами, ** $p < 0,01$ относительно референсного уровня, # $p < 0,01$ относительно референсного уровня

При этом в наибольшей степени отличие установлено по содержанию в крови триглицеридов, уровень которых был в 2,2 раза выше со статистически значимым различием среди представителей 60-74 лет. В последней оказалось выше также содержание аполипротеина-В в 1,6 раза с репрезентативной разницей относительно пациентов зрелого возраста с ИБС, болевших новой коронавирусной инфекцией.

С содержанием в периферической крови триглицеридов и аполипротеина-В в ранние сроки выздоровления от новой коронавирусной инфекции у пожилых представителей, страдающих ИБС, коррелирует уровень липопротеидов низкой плотности и липопротеидов очень низкой плотности. Несмотря на существенность различий данных фракций липидного обмена у лиц с ИБС пожилого возраста, перенесших обсуждаемую инфекционную патологию, более существенно увеличен в 1,4 раза уровень липопротеидов очень низкой плотности, превышающий референс, чем липопротеидов низкой плотности в 1,2 раза. В обоих случаях повышенное содержание этих параметров липидограммы присуще пациентам пожилого возраста с наличием ИБС и COVID-19 в анамнезе.

Таким образом, в раннем реконвалесцентном периоде у пациентов с ИБС пожилого возраста после перенесенной новой коронавирусной инфекции в липидограмме существенные отличия по сравнению с группой возрастного контроля обнаружены по уровню триглицеридов, аполипротеина-В и аполипротеина-А. Вместе с тем перенесенное острое инфекционное заболевание не оказало значимого влияния на содержание в периферической крови переболевших липопротеидов высокой плотности и общего холестерина, параметры которых не имели достоверных различий с контрольной группой обследованных. Сказанное ранее, наряду с результатами таблицы, демонстрирует рисунок 18.

Оба параметра липидограммы, представленных на диаграмме, указывают на значимое увеличение после заболевания COVID-19 в ранние сроки выздоровления. Кроме того, содержание триглицеридов крови превышало существенно не только таковое лиц с ИБС в зрелом возрасте с COVID-19 в

анамнезе через 3-4 недели и на период обследования, но и референсный уровень. Это свидетельствует о значимости выявления нарушений липидного обмена у пациентов с ИБС, перенесших новую коронавирусную инфекцию, для оценки восстановительного периода.

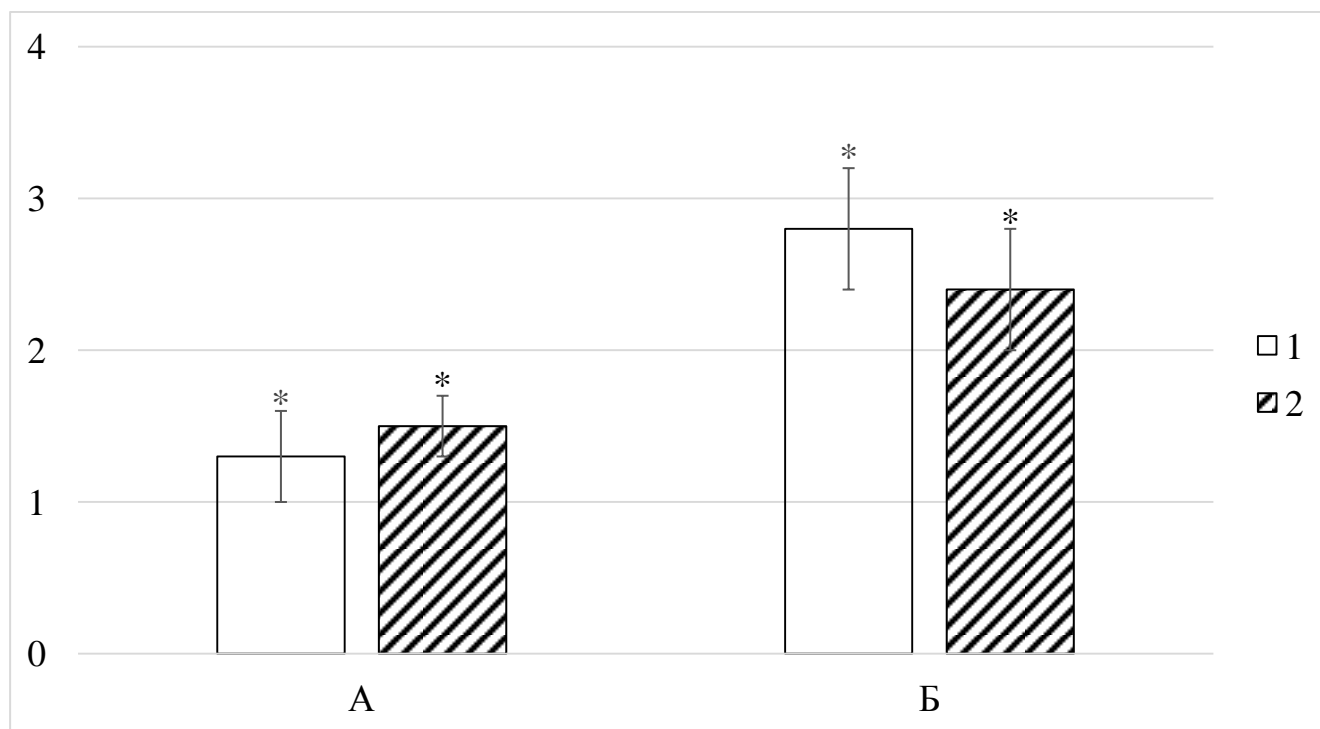


Рисунок 18. – Содержание триглицеридов (1), аполипротеина-В (2) в периферической крови обследованных 45-59 лет и 60-74 лет с ИБС и перенесенной новой коронавирусной инфекцией после 3-4 недель выздоровления (*Примечание:* на оси абсцисс представлены представители основной и контрольной групп, а на оси ординат – уровень триглицеридов и аполипротеина-В; А – обследованные контрольной группы, Б – обследованные основной группы; *статистически значимое отличие в уровне параметров липидограммы сравниваемых двух групп)

Выполненный в дальнейшем анализ информативности представленных ранее показателей липидограммы свидетельствует о том, что ранний реконвалесцентный период у пожилых пациентов, страдающих ИБС, и переболевших новой коронавирусной инфекцией, среди изученных параметров липидограммы более информативно характеризует содержание в плазме крови

триглицеридов. Наряду с этим проведенные расчёты иллюстрируют достаточную информативность для решения поставленной медицинской задачи содержания в плазме крови аполипротеина-В и аполипротеина-А, причём величина информативности обоих показателей практически эквивалентна с небольшим превышением для аполипротеина-В (таблица 13).

Таблица 13

Расчётные величины критерия информативности для показателей липидного обмена в периферической крови при лабораторном обследовании пациентов с ИБС пожилого возраста, перенесших новую коронавирусную инфекцию средней степени тяжести, через 3-4 недели после выздоровления

Название фракции липопротеидов, единица измерения	Критерий информативности	Порядковое место при математическом ранжировании
Аполипротеин-А, г/л	1,7	3
Аполипротеин-В, г/л	1,9	2
Триглицериды, ммоль/л	2,8	1
Общий холестерин, ммоль/л	0,1	7
ЛПНП, ммоль/л	1,1	5
ЛПОНП, ммоль/л	1,2	4
ЛПВП, ммоль/л	0,2	6
Всего	9,0	—

Вышеперечисленным показателям по информативности Кульбака у пациентов 60-74 лет, страдающих ИБС, и переболевших новой коронавирусной

инфекцией, уступает информативность липопротеидов низкой плотности и липопротеидов очень низкой плотности без существенных различий между собой по результатам лабораторного исследования липидного обмена в периферической крови. Неинформативными среди рассматриваемых показателей липидограммы в основной группе оказались общий холестерин и липопротеиды высокой плотности, занявшие при выполненном математическом ранжировании последние места.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что по рутинным показателям липидного обмена – уровню триглицеридов, аполипротеина-В и аполипротеина-А, лабораторное определение которых выполнимо во многих лечебно-профилактических учреждениях, включая городские поликлиники, можно объективно оценить состояние пациентов с ИБС, переболевших новой коронавирусной инфекцией, в раннем реконвалесцентном периоде, равно как и по ранее рассмотренным показателям общего анализа крови – тромбоцитам, лейкоцитам и лимфоцитам, исследование которых также возможно в любом лечебно-профилактическом учреждении и любой лаборатории, в том числе средним медицинским персоналом, что имеет практическое значение для совершенствования гериатрической помощи пациентам с ИБС и новой коронавирусной инфекцией. Указанные же показатели липидограммы можно считать биомаркерами раннего реконвалесцентного периода больных.

Рассматривая протекание процесса выздоровления пациентов пожилого возраста с ИБС через 3-4 недели после заболевания COVID-19 с учётом величин прогностических коэффициентов липидограммы, можно говорить о ведущей прогностической значимости триглицеридов, у которых имелась и высокая информативность. К прогностически значимым показателям липидного обмена в данной ситуации следует отнести аполипротеин-В и аполипротеин-А, среди которых высокой величиной прогностического коэффициента отличались аполипротеины-В. Величина же прогностического коэффициента аполипротеина-А существенно уступает таковому ранее названных параметров липидного обмена. У пациентов 60-74 лет с наличием ИБС и перенесенного COVID-19 среди

проанализированных показателей липидного обмена прогностической значимостью обладают также липопротеиды очень низкой плотности. Прогностическая значимость липопротеидов высокой плотности, как и общего холестерина крови, для оценки раннего реконвалесцентного периода обследованных пациентов крайне низкая (таблица 14).

Таблица 14

Значения прогностических коэффициентов параметров липидограммы крови для оценки раннего периода реконвалесценции пациентов 60-74 лет с наличием ИБС и перенесших новую коронавирусную инфекцию

Фракция липидного обмена, единица измерения	Относительная величина прогностического коэффициента	Место показателя липидограммы при математическом ранжировании
Аполипротеин-А, г/л	-2,1	3
Аполипротеин-В, г/л	-2,7	2
Триглицериды, ммоль/л	-3,1	1
Общий холестерин, ммоль/л	-0,1	6
ЛПНП, ммоль/л	-0,9	5
ЛПОНП, ммоль/л	-1,3	4
ЛПВП, ммоль/л	-0,1	6
Всего	-10,3	–

Подводя итоги главы было установлено, что пациенты пожилого возраста с ишемической болезнью сердца, перенесшие новую коронавирусную инфекцию,

статистически значимо отличаются от пациентов зрелого возраста с ишемической болезнью сердца, перенесших новую коронавирусную инфекцию, по содержанию тромбоцитов ($359,3 \pm 3,8 \times 10^9/\text{л}$ против $177,8 \pm 3,4 \times 10^9/\text{л}$ соответственно) с превышением референсной величины в раннем реконвалесцентном периоде с высокой информативностью (4,2) и прогностической значимостью (-3,9).

Среди пациентов 60-74 лет, страдающих ишемической болезнью сердца, и переболевших новой коронавирусной инфекцией, через 3-4 недели выявлено повышенное содержание антистрептолизина-О ($208,1 \pm 3,2$ МЕ/мл), С-реактивного белка ($27,6 \pm 1,2$ мг/л), высокочувствительного С-реактивного белка ($5,6 \pm 0,3$ мг/л) в раннем реконвалесцентном периоде по сравнению с представителями 45-59 лет, страдающих ишемической болезнью сердца, и переболевших новой коронавирусной инфекцией, среди которых данные параметры составляли $120,9 \pm 3,5$ МЕ/мл, $16,4 \pm 0,9$ мг/л, $3,2 \pm 0,4$ мг/л соответственно. При этом информативность варьировала от 0,2 для сиаловых кислот до 4,6 для антистрептолизина-О, а прогностическая значимость от -0,1 для мочевины до - (-5,7) для антистрептолизина-О.

В зависимости от возраста пациентов с ишемической болезнью сердца и перенесенной новой коронавирусной инфекцией через 3-4 недели после выздоровления диагностированы повышенный уровень γ -глобулина до $21,8 \pm 1,6\%$ в пожилом возрасте против $12,6 \pm 1,2\%$ в зрелом возрасте, триглицеридов до $2,8 \pm 0,4$ ммоль/л против $1,3 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно, аполипротеина-В до $2,4 \pm 0,2$ г/л против $1,5 \pm 0,3$ г/л и пониженное содержание β -глобулина до $8,5 \pm 0,4\%$ против $12,3 \pm 0,3\%$; аполипротеина-А до $1,7 \pm 0,3$ г/л против $2,6 \pm 0,3$ г/л. Большинство параметров белкового и липидного обмена имеют низкую информативность и прогностическую значимость.

Следовательно, среди показателей белкового и липидного обмена в качестве биомаркеров раннего периода реконвалесценции пациентов 60-74 лет с ИБС, перенесших COVID-19, выделены: повышенное содержание γ -глобулина, аполипротеина-В и триглицеридов в крови.

Глава 4 СОСТОЯНИЕ СИСТЕМНОГО ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ И КОАГУЛОГРАММЫ В РАННЕМ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТНОМ ПЕРИОДЕ ПАЦИЕНТОВ ЗРЕЛОГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

4.1 Показатели цитокинов крови и коагулограммы пациентов 45-59 лет и 60-74 лет с ишемической болезнью сердца после перенесенной новой коронавирусной инфекции через 3-4 недели выздоровления

Оценка раннего реконвалесцентного периода пожилых пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции и с наличием сочетанной ИБС по показателям цитокинового профиля на системном уровне выявила, что в ранние сроки выздоровления после перенесённого COVID-19 у пациентов пожилого возраста с ИБС концентрация многих изученных цитокинов в плазме крови оставалась повышенной по сравнению с лицами 45-59 лет. Крайне высоким в этот период оставался в плазме крови уровень провоспалительного ИЛ-6, когда его содержание в 5,1 раза превышало аналогичный параметр пациентов зрелого возраста с ИБС и COVID-19 в анамнезе со статистически значимым различием между группами. Среди пожилых пациентов с ИБС и перенесённым COVID-19 средней степени тяжести в раннем периоде выздоровления выявлено высокое содержание ИЛ-17 в 3,3 раза по сравнению с группой пациентов 45-59 лет с ИБС и COVID-19.

Превышение референсных значений в обеих группах установлено для ИЛ-17, TNF- α и IFN- α , а среди пожилых пациентов – для ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-17.

Следует указать также на значительно повышенные уровни TNF- α в 2,3 раза и IFN- γ в 2,3 раза в плазме крови пациентов пожилого возраста с ИБС и COVID-19 в ранние сроки выздоровления по сравнению с пациентами зрелого возраста, страдающих ИБС и COVID-19 в анамнезе. При этом достоверно повышенные концентрации TNF- α и IFN- γ в раннем периоде выздоровления пациентов 60-74 лет с ИБС после перенесённого COVID-19 были практически в равной степени

относительно группы сравнения. Превышение референсных значений в обеих группах установлено для IL-17, TNF- α и IFN- α , а среди пожилых пациентов – для IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-17 (таблица 15).

Таблица 15

Уровень цитокинов в плазме крови пациентов 45-59 лет и 60-74 лет с ИБС после COVID-19 в ранние сроки выздоровления (M \pm m, пг/мл)

Название цитокинов	Референсный уровень	Пациенты 45-59 лет с ИБС и COVID-19	Пациенты 60-74 лет с ИБС и COVID-19
IL-2	0-10	3,3 \pm 0,3	5,9 \pm 0,5
IL-3	0-4	4,1 \pm 0,2	6,7 \pm 0,3*. [#]
IL-4	0-4	4,6 \pm 0,4**	5,1 \pm 0,4 [#]
IL-6	0-7	6,4 \pm 0,7	32,9 \pm 2,3*. [#]
IL-7	0-18	16,3 \pm 0,8	21,5 \pm 1,2*. [#]
IL-10	0-31	12,0 \pm 0,8	21,4 \pm 1,2*
IL-15	0-30	20,4 \pm 0,8	29,8 \pm 1,1*
IL-17	0-5	7,6 \pm 0,7**	25,4 \pm 1,9*. [#]
IL-18	104-640	82,5 \pm 2,2	72,5 \pm 1,8*
TNF- α	<8,1	55,6 \pm 2,1**	128,6 \pm 2,7*. [#]
IFN- α	0-10	67,9 \pm 2,2**	97,4 \pm 3,2*. [#]
IFN- γ	0-50	24,8 \pm 1,6**	57,6 \pm 2,8*

*p<0,01 между группами, **p<0,01 относительно референсного уровня, [#]p<0,01 относительно референсного уровня

На момент обследования пациентов пожилого возраста с ИБС и перенесенным COVID-19 высоким оставалось и содержание противовоспалительного цитокина – IL-10 – в плазме крови со статистически значимым различием к группе сравнения в 1,7 раза. Вместе с тем, концентрация IL-4 в плазме крови не имела достоверных различий среди пациентов пожилого и зрелого возраста с ИБС, переболевших COVID-19 (p>0,05).

Достоверно повышенными через 3-4 недели после COVID-19 у пожилых пациентов с ИБС оказались в плазме крови уровни IL-2 в 1,8 раза, IL-3 в 1,6 раза, причём с практически эквивалентным превышением против возрастного контроля. Подобный вывод можно сделать и для IL-15, IL-7, IFN- α , концентрация которых в плазме крови пожилых пациентов, перенесших COVID-19, в ранние сроки оставалась достоверно повышенной в 1,5 раза, в 1,3 раза, в 1,4 раза соответственно. Однако концентрация одного цитокина – IL-18 – у пациентов 60-74 лет с ИБС и COVID-19 в анамнезе спустя 3-4 недели после заболевания была статистически значимо ниже в 1,1 раза, чем у пациентов 45-59 лет с ИБС и COVID-19 ($p < 0,01$).

Таким образом, через 3-4 недели после перенесенного COVID-19 у пожилых пациентов с ИБС в плазме крови сохранялись повышенные уровни большинства исследованных цитокинов, за исключением IL-4 и IL-18. При этом наиболее повышенными в названной группе пациентов оставались уровни IL-6, IL-17, TNF- α и IFN- γ , которые на наш взгляд, можно использовать в качестве ведущих маркеров восстановления пожилых пациентов с ИБС в раннем периоде выздоровления.

Раздельный анализ изменений содержания IL-6 в плазме крови пожилых представителей основной группы, переболевших COVID-19, на фоне ИБС по сравнению с пациентами зрелого возраста с аналогичной сердечно-сосудистой патологией и положительным тестом на новую коронавирусную инфекцию в анамнезе показал наиболее выраженные различия в уровне указанного цитокина в сопоставляемых когортах.

Помимо повышенной концентрации у пациентов основной группы диагностирован и более широкий размах вариабельности IL-6 в плазме крови по сравнению с одноимённым цитокином пациентов контрольной группы. Содержание системного IL-6 в когорте пациентов зрелого возраста с ИБС и COVID-19 было статистически ниже, также как и его вариабельность в указанной когорте. Такие результаты показывают, что у отдельных пожилых пациентов с ИБС и перенесенной новой коронавирусной инфекцией спустя 3-4 недели

выздоровления уровень ИЛ-6 остаётся повышенным. Меньшее разнообразие колебаний содержания ИЛ-6 в плазме крови лиц, входящих в контрольную группу, подчёркивает их однородность и меньшие различия между индивидуумами на фоне ИБС. Такие выраженные колебания концентрации ИЛ-6 в системном кровотоке пациентов пожилого возраста с ИБС через 3-4 недели после выздоровления указывают на важность и необходимость их использования для оценки протекания раннего реконвалесцентного периода после COVID-19 (рисунок 19).

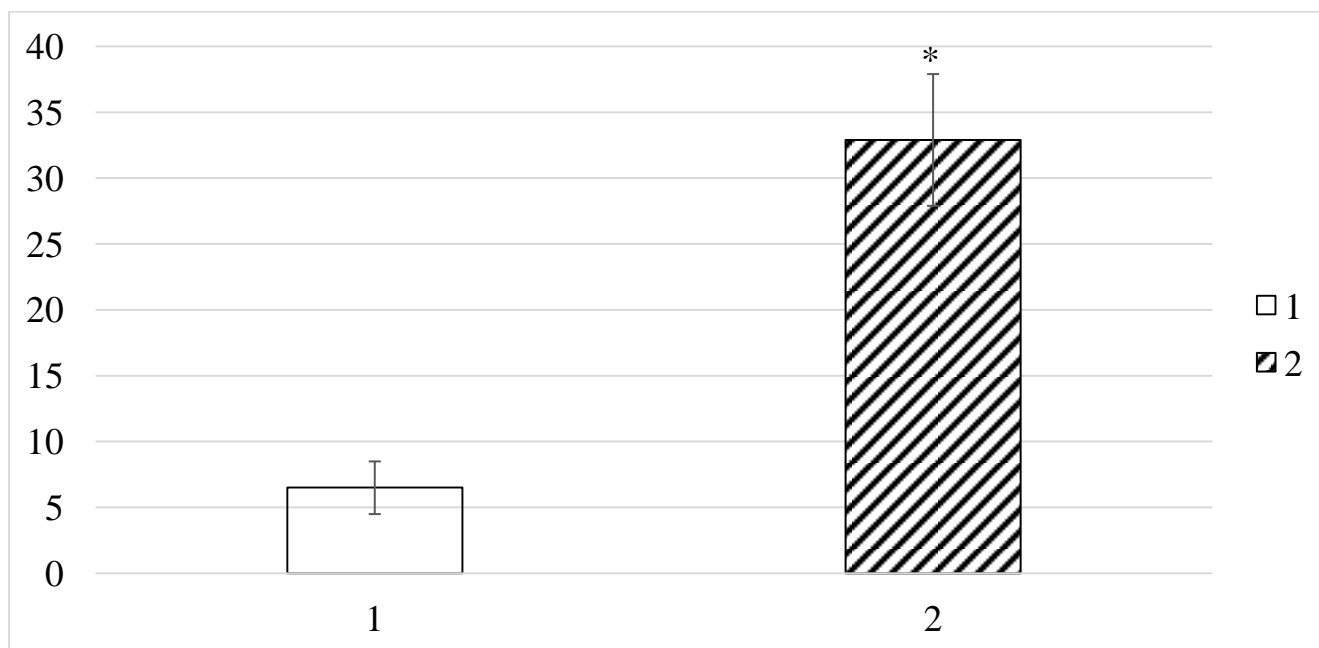


Рисунок 19. – Концентрация ИЛ-6 в системном кровотоке пациентов зрелого и пожилого возраста с ИБС, переболевших новой коронавирусной инфекцией, через 3-4 недели после выздоровления

(Примечание: на оси абсцисс представлены пациенты основной и контрольной группы, на оси ординат – уровень экспрессии ИЛ-6 в системный кровоток в пг/мл; 1 – обследованные контрольной группы, 2 – обследованные основной группы; *репрезентативность различий $p < 0,001$).

Не меньшее практическое значение для этой цели принадлежит и содержанию другого провоспалительного ИЛ-17, который имел более высокий уровень после обсуждаемого заболевания относительно представителей зрелого возраста с перенесенной новой коронавирусной инфекцией и такой же сердечно-

сосудистой патологией. Несмотря на то, что содержание ИЛ-17 в плазме крови пациентов основной группы было незначительно ниже, чем содержание ранее рассмотренного ИЛ-6, его уровень статистически значимо превосходил величину, зарегистрированную у обследованных пациентов 45-59 лет с ИБС и COVID-19 (рисунок 20).

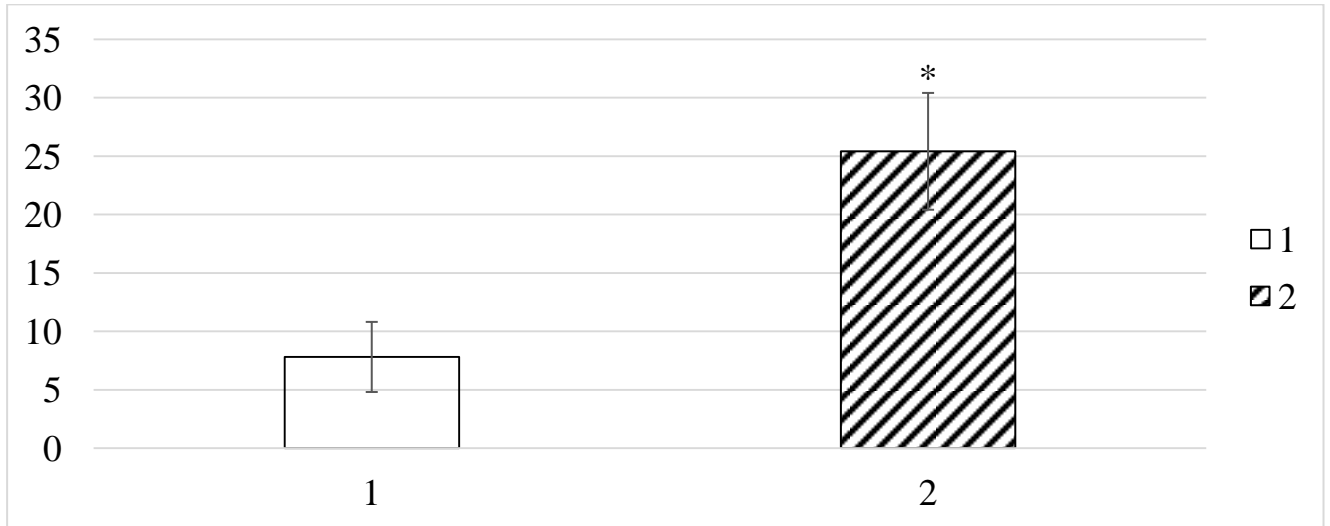


Рисунок 20. – Концентрация ИЛ-17 в системном кровотоке пациентов зрелого и пожилого возраста с ИБС, переболевших новой коронавирусной инфекцией, через 3-4 недели после выздоровления

(Примечание: на оси абсцисс представлены пациенты основной и контрольной группы, на оси ординат – уровень экспрессии ИЛ-17 в системный кровоток в пг/мл; 1 – обследованные контрольной группы, 2 – обследованные основной группы; *репрезентативность различий $p < 0,001$)

Вместе с тем, содержание ИЛ-17 в крови пациентов контрольной группы на момент проведения лабораторных исследований в рассматриваемые сроки многократно было ниже, что указывает на влияние новой коронавирусной инфекции на изменение содержания ИЛ-17 в процессе выздоровления пожилых пациентов, страдающих ИБС.

Значительные различия и при высоком содержании в кровеносном русле обследованных пациентов основной и контрольной групп диагностированы для TNF- α и IFN- γ , причём превышение названных цитокинов в обоих случаях

относительно лиц контрольной группы было практически одинаковым. Так, содержание TNF- α в плазме крови пациентов 60-74 лет, страдающих ИБС, через 3-4 недели после выздоровления от новой коронавирусной инфекции превосходило одноимённый параметр у лиц контрольной группы в 2,3 раза со статистически значимым различием (рисунок 21).

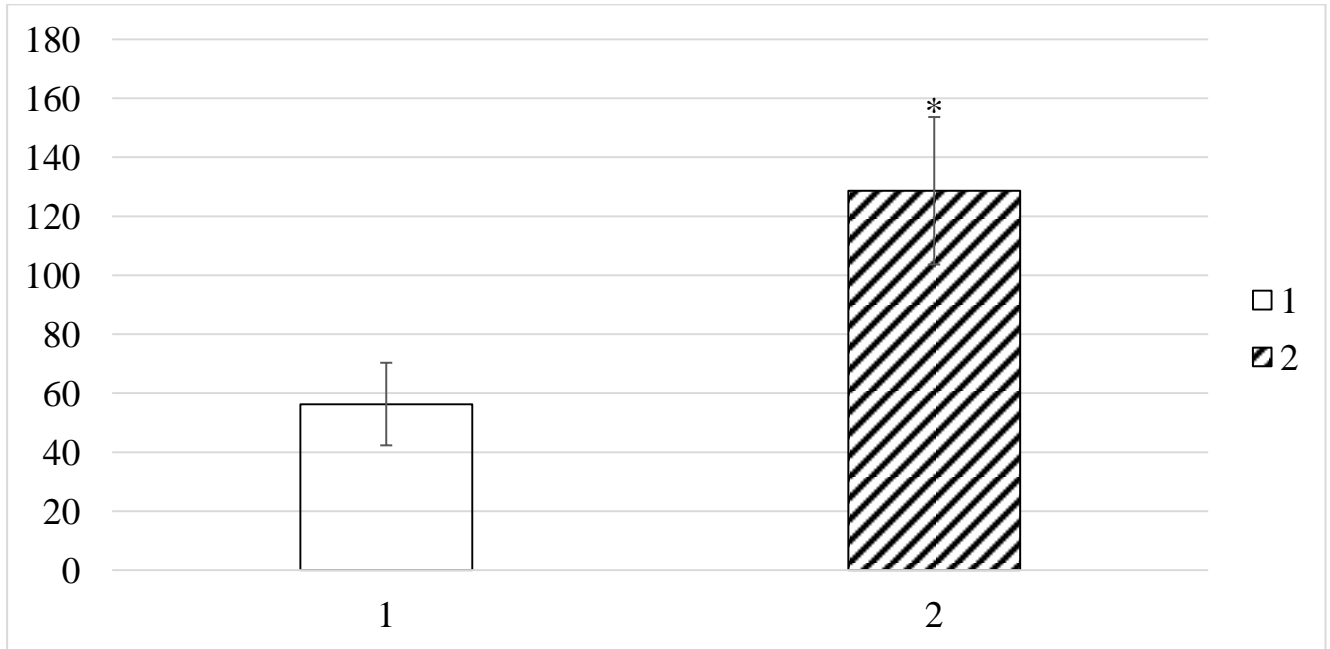


Рисунок 21. – Концентрация TNF- α в системном кровотоке пациентов зрелого и пожилого возраста с ИБС, переболевших новой коронавирусной инфекцией, через 3-4 недели после выздоровления

(Примечание: на оси абсцисс представлены пациенты основной и контрольной группы, на оси ординат – уровень экспрессии TNF- α в системный кровоток в пг/мл; 1 – обследованные контрольной группы, 2 – обследованные основной группы; *репрезентативность различий $p < 0,001$).

Указанное статистически значимое различие в содержании TNF- α в сопоставляемых когортах подтверждает факт активного участия данного цитокина в раннем периоде реконвалесценции пациентов после заболевания COVID-19.

При анализе системных интерлейкинов с целью выделения иммунологических биомаркеров раннего реконвалесцентного периода у пациентов с ИБС пожилого возраста, переболевших новой коронавирусной

инфекцией, необходимо обратить внимание на репрезентативно повышенный уровень IFN- γ по отношению к пациентам зрелого возраста с ИБС и COVID-19 в анамнезе на момент выполнения лабораторного обследования (рисунок 22).

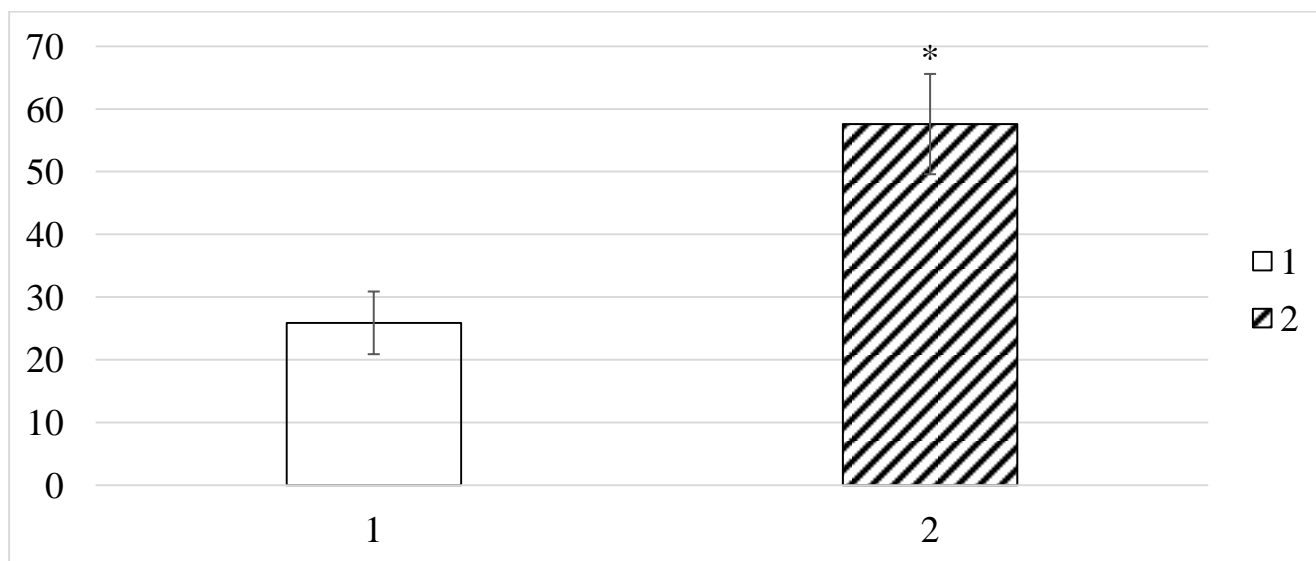


Рисунок 22 – Концентрация IFN- γ в системном кровотоке пациентов зрелого и пожилого возраста с ИБС, переболевших новой коронавирусной инфекцией, через 3-4 недели после выздоровления

(Примечание: на оси абсцисс представлены пациенты основной и контрольной группы, на оси ординат – уровень экспрессии IFN- γ в системный кровоток в пг/мл; 1 – обследованные контрольной группы, 2 – обследованные основной группы; *репрезентативность различий $p < 0,001$)

Содержание IFN- γ в плазме крови представителей основной группы было повышенным не только относительно пациентов зрелого возраста с ИБС и COVID-19, но и по сравнению с IFN- α , уровень которого различался в меньшей степени против группы возрастного контроля.

Таким образом, уровень IFN- γ , наряду с ранее рассмотренными цитокинами, имевшими наибольшие различия между сравниваемыми группами, свидетельствуют о сохраняющейся повышенной активации системного интерлейкинового профиля через 3-4 недели после выздоровления от новой коронавирусной инфекции пациентов пожилого возраста с ИБС.

Использование показателей информативности изученных системных цитокинов для оценки протекания раннего реконвалесцентного периода у пожилых пациентов с наличием ИБС и ранее перенесенной новой коронавирусной инфекции показало, что практически все цитокины являются информативными, поскольку расчётные значения превышали 1,0 (таблица 16).

Таблица 16

Критерий информативности цитокинов крови пожилых пациентов с ИБС и перенесенной новой коронавирусной инфекцией для оценки процесса выздоровления через 3-4 недели

Цитокин крови	Критерий информативности	Порядковое место при математическом ранжировании
IL-2	3,1	6
IL-3	3,3	5
IL-4	0,9	12
IL-6	8,7	1
IL-7	1,9	8
IL-10	1,8	9
IL-15	1,6	10
IL-17	7,1	2
IL-18	1,2	11
TNF- α	4,5	3
IFN- α	2,2	7
IFN- γ	4,2	4
Всего	40,5	-

Вместе с тем информативность исследованных цитокинов крови для обозначенной задачи оказалась неодинаковой и варьировала существенно – от 1,2 для IL-18 до 8,7 для IL-6. Как видно из представленных в таблице 16 результатов максимальной информативностью для оценки раннего реконвалесцентного

периода обследованных пациентов с ИБС пожилого возраста, переболевших COVID-19, среди всех изученных цитокинов обладает IL-6, информативность которого по сравнению с указанным IL-18 различается в 7,2 раза.

Второе ранговое место среди системных цитокинов по расчётной величине информативности принадлежит IL-17, информативность которого, несмотря на более низкое значение, несущественно отличается от информативности Кульбака, установленной для IL-6. TNF- α по показателю информативности при математическом ранжировании оказался на третьей позиции, но абсолютная его величина относительно одноимённого параметра IL-17 различается существенно. Величина информативности IFN- γ находится на четвёртом ранговом месте, но по абсолютному значению практически одинакова с TNF- α . Далее в порядке убывания параметров информативности среди обследованных пожилых пациентов с ИБС через 3-4 недели после выздоровления от новой коронавирусной инфекции находятся IL-3 и IL-2 с близкими величинами информативности Кульбака. Среди исследованных системных цитокинов крови информативными являются также IFN- α , IL-7, IL-10, IL-8. Только один цитокин, а именно противовоспалительный IL-4, оказался неинформативным для оценки раннего периода реконвалесценции анализируемой группы пациентов.

Следовательно, полученные показатели информативности Кульбака свидетельствуют о возможности применения в качестве биомаркеров раннего реконвалесцентного периода пациентов с ИБС пожилого возраста, перенесших новую коронавирусную инфекцию, следующих системных цитокинов: IL-6, IL-17.

Проведенный в дальнейшем расчёт прогностической значимости исследованных цитокинов у пациентов пожилого возраста с наличием ИБС и перенесенной новой коронавирусной инфекции для прогнозирования протекания процесса выздоровления вышеназванных пациентов показал наибольшую величину прогностического коэффициента для IL-6, высокая величина которого и отрицательный знак свидетельствуют о существенном и негативном влиянии на выздоровление после COVID-19 в ближайшие 3-4 недели данного цитокина. Высокая прогностическая значимость также свойственна IL-17, который, наряду с

IL-6, обладал существенной информативностью. На третьей ранговой позиции среди изученных системных цитокинов находится TNF- α (таблица 17).

Таблица 17

Величины прогностической значимости системных цитокинов крови пациентов пожилого возраста с ИБС, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Цитокин крови	Величина прогностического коэффициента	Порядковое место при математическом ранжировании
IL-2	-5,7	5
IL-3	-5,1	6
IL-4	-1,2	11
IL-6	-10,2	1
IL-7	-1,7	9
IL-10	-4,9	7
IL-15	-4,8	8
IL-17	-8,6	2
IL-18	-0,8	12
TNF- α	-7,4	3
IFN- α	-1,5	10
IFN- γ	-6,9	4
Всего	-58,8	-

Незначительно ниже установлена прогностическая значимость для IFN- γ . Существенной прогностической значимостью для прогнозирования протекания раннего реконвалесцентного периода у пожилых пациентов с ИБС и перенесенной новой коронавирусной инфекцией обладают и другие цитокины крови: IL-2, IL-3, IL-10 и IL-15. Вместе с тем прогностическая значимость некоторых других цитокинов крови невысока и изменялась от -1,7 для IL-7 до -0,8 для IL-18, что указывает об отсутствии существенного влияния названных цитокинов на процесс выздоровления пожилых пациентов с ИБС после перенесенного COVID-19.

Поэтому можно утверждать, что для прогнозирования протекания раннего реконвалесцентного периода обследованных пациентов пожилого возраста с наличием ИБС и новой коронавирусной инфекции необходимо использовать цитокины крови, обладающие высокой прогностической значимостью: IL-6, IL-17, TNF- α и IFN- γ .

Содержание многих параметров коагулограммы в раннем реконвалесцентном периоде пациентов пожилого возраста, страдающих ИБС, и перенесших новую коронавирусную инфекцию, статистически значимо выше относительно представителей зрелого возраста с аналогичной кардиоваскулярной патологией и COVID-19. Содержание D-димера превышало референсный уровень в обеих группах, а в пожилом возрасте ещё протромбиновое время (таблица 18).

Таблица 18

Изменения параметров коагулограммы в раннем реконвалесцентном периоде в группе пациентов пожилого и зрелого возраста, страдающих ИБС, и перенесших новую коронавирусную инфекцию

Параметр коагулограммы, единица измерения	Референсный уровень	Пациенты зрелого возраста с ИБС и COVID-19 в анамнезе	Пациенты пожилого возраста с ИБС и COVID-19 в анамнезе
Фибриноген, г/л	2,0-3,9	2,3 \pm 0,05	3,6 \pm 0,07
Антитромбин III, %	83,0-128,0	114,2 \pm 3,2	82,1 \pm 1,9*
Протромбиновый индекс, с	90-105	86,4 \pm 1,7	112,7 \pm 2,5*
Протромбиновое время, с	9,4-12,5	9,7 \pm 0,8	13,9 \pm 1,1* [#]
Тромбиновое время, с	14,0-21,0	11,3 \pm 0,9	16,8 \pm 0,7*
АЧТВ, с	25,1-36,5	23,6 \pm 1,1	31,5 \pm 1,2*
D-димер, нг/мл	<243,0	331,2 \pm 4,1**	578,4 \pm 3,9* [#]

* $p < 0,01$ между группами, ** $p < 0,01$ относительно референсного уровня, # $p < 0,01$ относительно референсного уровня

Однако наибольшие различия в параметрах коагулограммы пациентов сравниваемых групп выявлены по содержанию в крови фибриногена и D-димера, по уровню которых представители основной группы превосходили пациентов возрастного контроля в 1,6 и 1,7 раза. Другие параметры коагулограммы также имели статистически значимые различия, но менее существенные. Содержание D-димера превышало референсный уровень в обеих группах, а в пожилом возрасте ещё протромбиновое время.

Другие же изученные показатели коагулограммы характеризуются превышением установленных значений в группе пожилого возраста с ИБС и COVID-19 по сравнению с лицами возрастного контроля. В частности, через 3-4 недели после выздоровления от COVID-19 оставались повышенным протромбиновый индекс в 1,3 раза, протромбиновое время в 1,3 раза и тромбиновое время в 1,5 раза, но эти превышения были менее выражены, чем рассмотренные ранее. Важно указать и более высокую величину АЧТВ среди пожилых пациентов, страдающих ИБС, и перенесших COVID-19. Различие по данному показателю коагулограммы было в 1,3 раза и достоверно, как и для всех других. При этом наиболее выраженное различие среди анализируемых параметров коагулограммы свойственно содержанию D-димера и особенно в группе пожилых представителей с ИБС, переболевших новой коронавирусной инфекцией.

Представленные на рисунке 23 результаты подтверждают сделанный ранее вывод о существенном различии уровня D-димера в анализируемых группах и сохраняющемся более высоком содержании данного параметра коагулограммы в раннем восстановительном периоде в когорте пожилых.

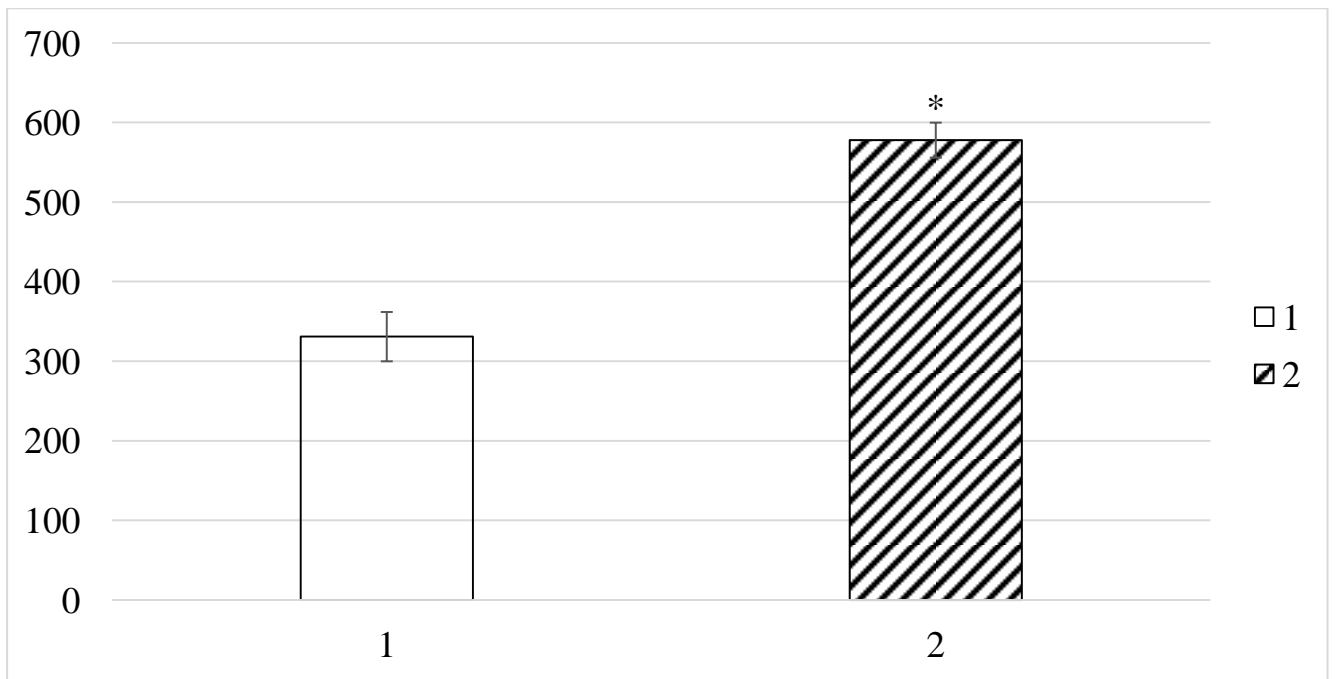


Рисунок 23. – Сравнительный анализ уровня D-димера у пациентов 45-59 лет и 60-74 лет с ИБС после выздоровления от COVID-19

(Примечание: по оси абсцисс представлены сравниваемые основная и контрольная группы, по оси ординат – содержание D-димера; 1 – обследованные контрольной группы, 2 – обследованные основной группы; *статистически значимое различие между группами $p < 0,001$).

Аналогичная закономерность установлена и в отношении содержания фибриногена в системном кровотоке, когда его уровень существенно превышал у пациентов пожилого возраста с ИБС и перенесенной новой коронавирусной инфекцией аналогичный показатель группы сравнения, представленной обследованными 45-59 лет с таким же соматическим и инфекционным заболеванием (рисунок 24).

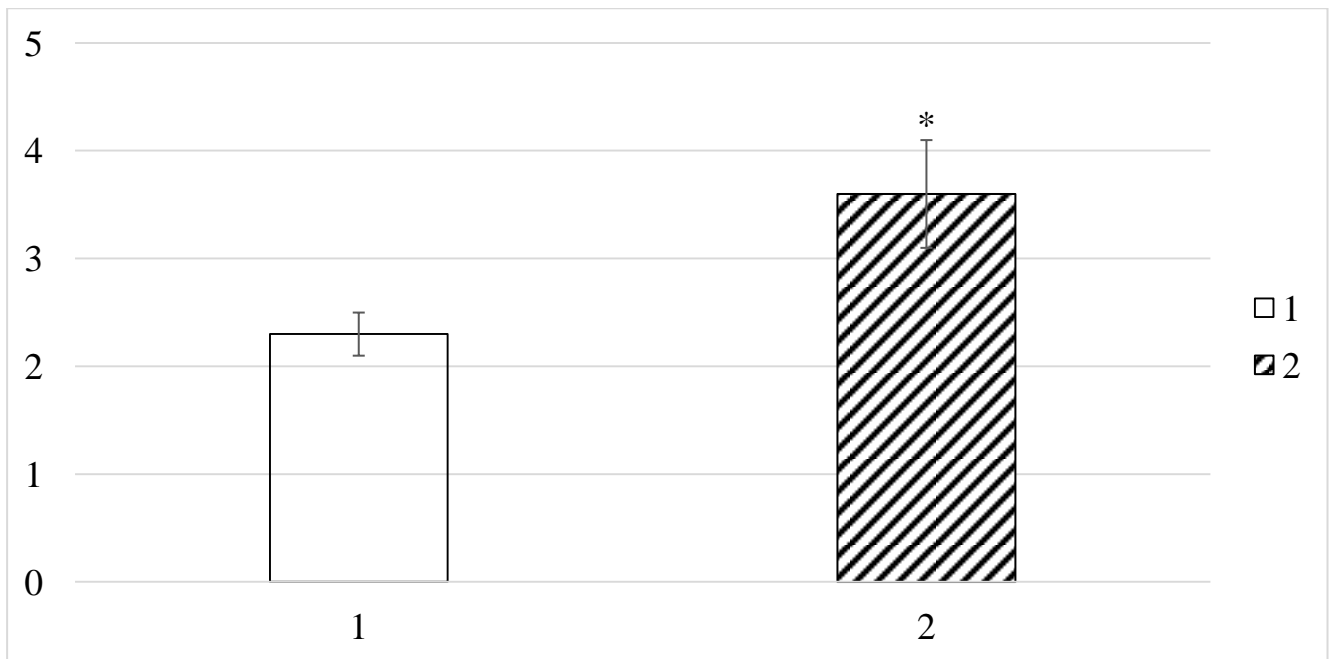


Рисунок 24. – Сравнительный анализ уровня фибриногена у пациентов 45-59 лет и 60-74 лет с ИБС после выздоровления от COVID-19

(Примечание: по оси абсцисс представлены сравниваемые основная и контрольная группы, по оси ординат – содержание фибриногена; 1 – обследованные контрольной группы, 2 – обследованные основной группы; *статистически значимое различие между группами $p < 0,01$).

Сохранение повышенного уровня фибриногена в группе пожилых пациентов с ИБС в ранние сроки реконвалесценции подчёркивает необходимость проведения лабораторного исследования на данный биомаркер.

Следует также обратить внимание и на то, что у пожилых пациентов с ИБС, перенесших новую коронавирусную инфекцию, через 3-4 недели после выздоровления величина АЧТВ была выше аналогичного показателя в когорте лиц 45-59 лет с ИБС, перенесших новую коронавирусную инфекцию, через 3-4 недели (рисунок 25).

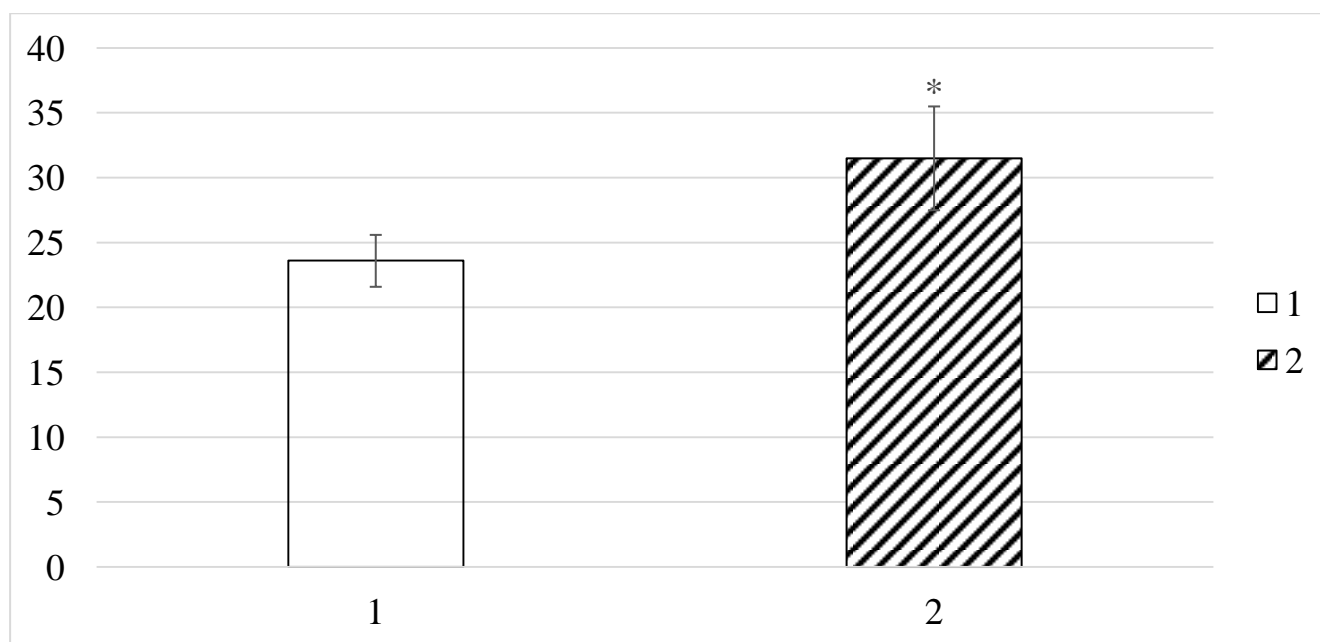


Рисунок 25. – Сравнительный анализ величины АЧТВ у пациентов 45-59 лет и 60-74 лет с ИБС после выздоровления от COVID-19

(Примечание: по оси абсцисс представлены сравниваемые основная и контрольная группы, по оси ординат – величина АЧТВ; 1 – обследованные контрольной группы, 2 – обследованные основной группы; *статистически значимое различие между группами $p < 0,01$).

Между величинами АЧТВ в группах пациентов различного хронологического возраста выявлены статистически значимые различия, которые свидетельствуют о незавершённости процесса выздоровления в когорте пожилых пациентов с ИБС после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Полученные данные по оценке показателей коагулограммы свидетельствуют о необходимости проведения такого исследования у пожилых пациентов с ИБС в ранние сроки реконвалесценции.

Определив показатель информативности Кульбака для рассматриваемых компонентов коагулограммы через 3-4 недели после выздоровления от новой коронавирусной инфекции пациентов пожилого возраста с ИБС можно утверждать о высокой информативности данной группы лабораторных показателей, составившей 32,5, хотя итоговая величина существенно ниже, чем ранее рассмотренных системных цитокинов (таблица 19).

Величины параметров критериев информативности для основных показателей коагулограммы в раннем реконвалесцентном периоде в группе пациентов пожилого возраста, страдающих ИБС, и перенесших новую коронавирусную инфекцию

Параметр коагулограммы, единица измерения	Критерий информативности	Порядковое место при математическом ранжировании
Фибриноген, г/л	5,2	3
Антитромбин III, %	4,3	4
Протромбиновый индекс, с	3,6	7
Протромбиновое время, с	5,4	2
Тромбиновое время, с	3,9	6
АЧТВ, с	4,0	5
D-димер, нг/мл	6,1	1
Всего	32,5	-

Среди параметров коагулограммы наибольшей информативностью отличается содержание в крови D-димера. Как следует из полученных результатов, для оценки процесса выздоровления важное значение у обследованных пожилых пациентов с ИБС, перенесших новую коронавирусную инфекцию, принадлежит фибриногену, хотя его информативность незначительно уступает информативности D-димера, занявшего первое ранговое место, а фибриноген – третье ранговое место при математическом ранжировании.

На второй ранговой позиции по информативности Кульбака располагается протромбиновое время, которое также, исходя из полученных данных следует определять при лабораторном выполнении коагулограммы и учитывать при оценке выздоровления пожилых пациентов с ИБС, перенесших COVID-19, в

ранние сроки. Несущественно ниже информативности антитромбина III находится изученное нами у обследованных пожилых пациентов тромбиновое время и АЧТВ. При обследовании данного контингента лиц также установлена существенная информативность для протромбинового индекса. Информативным среди показателей коагулограммы является и протромбиновое время, хотя величина последнего была минимальной в данной группе лабораторных показателей.

Принимая во внимание выявленные изменения в коагулограмме пожилых пациентов с ИБС, переболевших COVID-19, а также рассчитанные и рассмотренные показатели информативности Кульбака для изученных параметров коагулограммы, можно постулировать, что биомаркерами раннего реконвалесцентного периода таких пациентов служат: D-димер, протромбиновое время, которые следует применять в геронтологической практике при анализе выздоровления обсуждаемого контингента лиц 60-74 лет.

Прогностические коэффициенты для показателей коагулограммы имели отрицательные значения, за исключением антитромбина III, у обследованных пациентов пожилого возраста с наличием ИБС и новой коронавирусной инфекции. При этом, как и в случае определения информативности, максимальный прогностический коэффициент установлен для D-димера, а на второй ранговой позиции по величине прогностических коэффициентов находится протромбиновое время. Высокой прогностической значимостью для прогнозирования протекания раннего реконвалесцентного периода у пациентов пожилого возраста с ИБС и имевших COVID-19 в прошлом обладает АЧТВ (таблица 20).

Близкие величины прогностических коэффициентов выявлены для тромбинового времени и протромбинового индекса, имевших в обоих случаях отрицательный знак, указывающий на негативное влияние повышенных значений относительно контрольной группы данных показателей. В целом прогностическая значимость параметров коагулограммы достаточно высокая и составляет -30,5.

Прогностические коэффициенты параметров коагулограммы в раннем реконвалесцентном периоде в группе пожилых пациентов, страдающих ИБС, и перенесших новую коронавирусную инфекцию

Параметр коагулограммы, единица измерения	Величина прогностического коэффициента	Порядковое место при математическом ранжировании
Фибриноген, г/л	-4,6	4
Антитромбин III, %	+3,7	5
Протромбиновый индекс, с	-3,0	7
Протромбиновое время, с	-7,9	2
Тромбиновое время, с	-3,6	6
АЧТВ, с	-5,3	3
D-димер, нг/мл	-9,8	1
Всего	-30,5	-

Резюмируя результаты данного раздела необходимо отметить, что наиболее информативными показателями системных цитокинов и коагулограммы у пациентов пожилого возраста с наличием ИБС и новой коронавирусной инфекции в анамнезе являются: IL-6, IL-17, D-димер, протромбиновое время, которые можно считать биомаркерами раннего реконвалесцентного периода в названной когорте пациентов. Среди показателей коагулограммы биомаркерами раннего периода реконвалесценции пациентов 60-74 лет с ИБС, перенесших COVID-19, идентифицированы: повышенные уровни D-димера и протромбинового времени.

4.2 Корреляционный анализ связей системных цитокинов и параметров коагулограммы среди пациентов зрелого и пожилого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца, и перенесших новую коронавирусную инфекцию

Анализ корреляционных связей между выделенными биомаркерами раннего реконвалесцентного периода, представленными наиболее информативными показателями системных цитокинов и параметров коагулограммы обследованных пациентов зрелого и пожилого возраста с ИБС после заболевания COVID-19 через 3-4 недели, выявил наличие сильной прямой корреляционной связи между IL-6 и D-димером в когорте пожилых (рисунок 26).

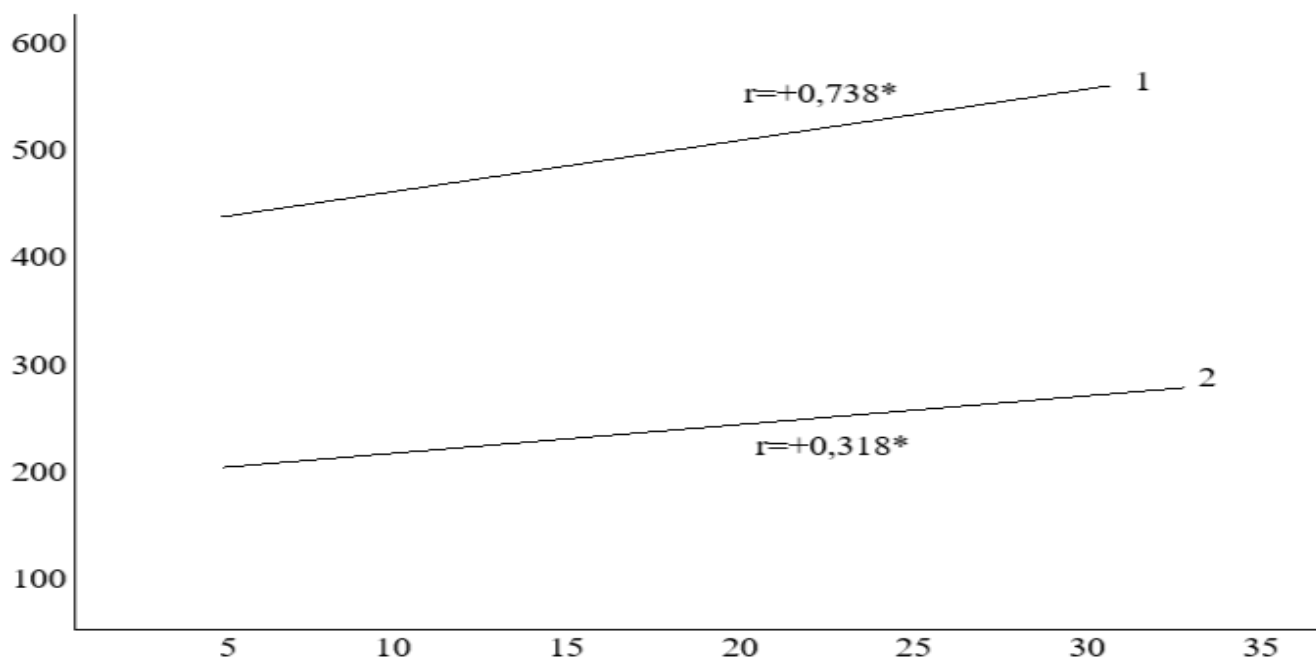


Рисунок 26. – Соотношение между содержанием IL-6 в крови и D-димера в ранний период реконвалесценции пациентов пожилого (1) и зрелого (2) возраста, страдающих ИБС, и перенесших новую коронавирусную инфекцию (Примечание: на оси абсцисс изображено содержание IL-6 в крови, а на оси ординат – содержание D-димера; *статистически значимая величина коэффициента корреляции).

Величина коэффициента корреляции для указанных двух биомаркеров статистически значима. В группе пациентов зрелого возраста с ИБС и перенесших

также новую коронавирусную инфекцию корреляционная связь оказалась слабее и соответствовала умеренной прямой корреляции. Как и в предыдущем случае соотношение между содержанием в системном кровотоке D-димера и ИЛ-6 оказалось статистически значимым. Таким образом, сильная корреляционная связь между уровнем ИЛ-6 и D-димера в крови показывает на увеличение D-димера при выраженной иммунной реакции, обусловленной ИЛ-6 или, иначе говоря, при увеличении содержания системного ИЛ-6 возрастает содержание D-димера. При анализе корреляций между ИЛ-17 и D-димером, в отличие от предыдущего случая (ИЛ-6), в группе пожилых представителей с ИБС после выздоровления от COVID-19 через 3-4 недели выявлена умеренная прямая связь со статистически значимым коэффициентом корреляции (рисунок 27).

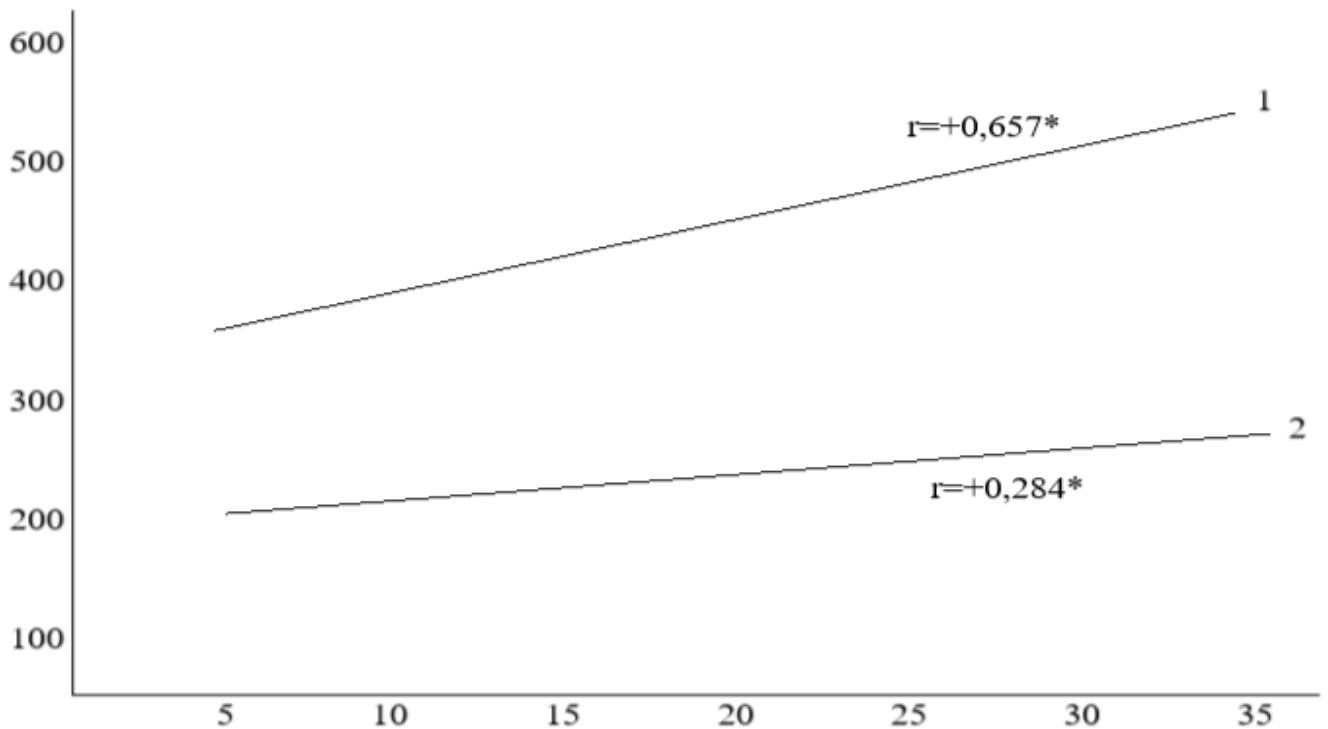


Рисунок 27 .– Соотношение между содержанием ИЛ-17 в крови и D-димера в ранний период реконвалесценции пациентов пожилого (1) и зрелого (2) возраста, страдающих ИБС, и перенесших новую коронавирусную инфекцию (Примечание: на оси абсцисс изображено содержание ИЛ-17 в крови, а на оси ординат – содержание D-димера; *статистически значимая величина коэффициента корреляции)

Однако в контрольной группе, представленной пациентами зрелого возраста с аналогичными заболеваниями, корреляция оказалась более слабой и соответствовала прямой слабой достоверной связи.

Умеренная корреляционная связь установлена между другим цитокиновым биомаркером раннего реконвалесцентного периода – TNF- α – пациентов 45-59 лет и 60-74 лет с ИБС и перенесенной новой коронавирусной инфекцией (рисунок 28).

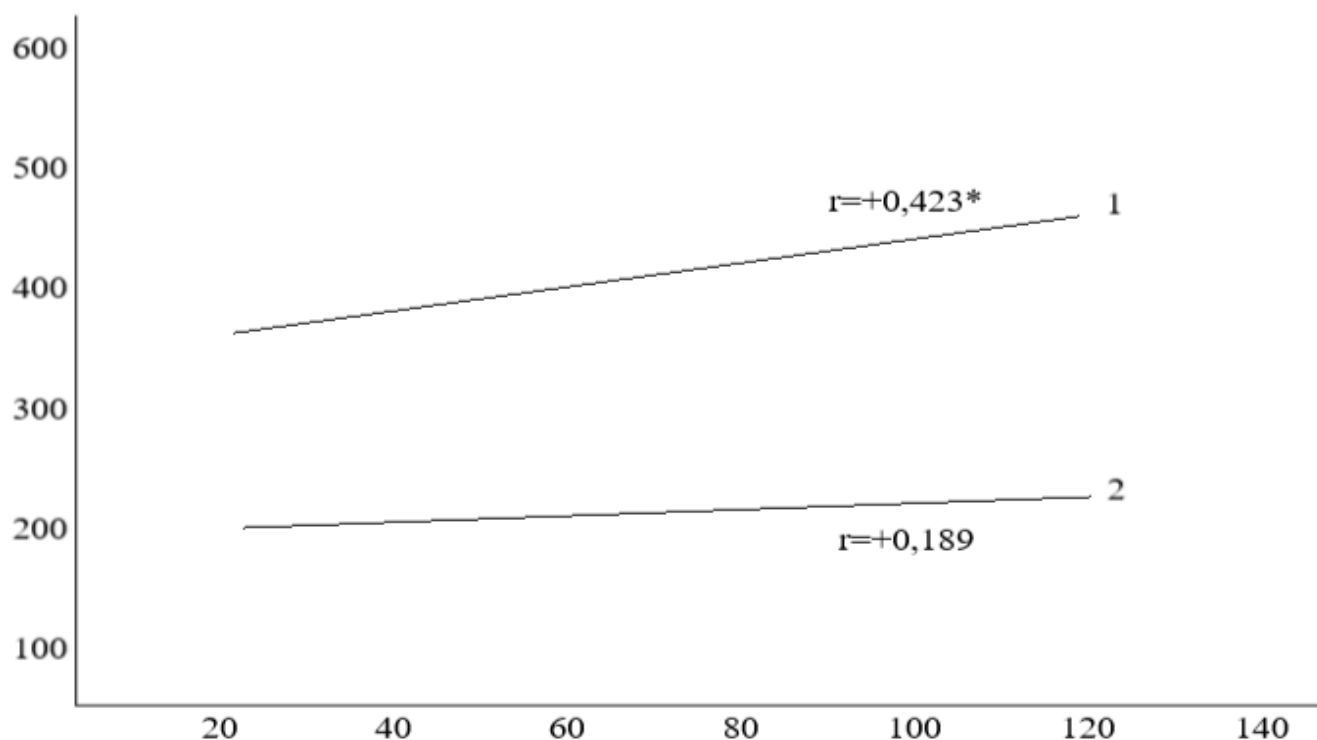


Рисунок 28 – Соотношение между содержанием TNF- α в крови и D-димера в ранний период реконвалесценции пациентов пожилого (1) и зрелого (2) возраста, страдающих ИБС, и перенесших новую коронавирусную инфекцию (Примечание: на оси абсцисс изображено содержание TNF- α в крови, а на оси ординат – содержание D-димера; *статистически значимая величина коэффициента корреляции).

Только среди пациентов пожилого возраста между названным цитокиновым биомаркером и содержанием в системном кровотоке D-димера обнаружена прямая умеренная статистически достоверная связь. Среди пациентов зрелого возраста корреляция практически отсутствовала, так как величина коэффициента

корреляции была низкой и статистически недостоверной. Наличие статистически значимой прямой умеренной связи между содержанием TNF- α и D-димера в крови у представителей пожилого возраста свидетельствует о том, что при увеличении TNF- α в крови происходит повышение D-димера. При корреляционном анализе ассоциаций фибриногена с биомаркерами системных цитокинов в сравниваемых группах 45-59 лет и 60-74 лет с ИБС через 3-4 недели после выздоровления от COVID-19 установлена прямая умеренная связь IL-6 с уровнем фибриногена в обеих группах (рисунок 29).

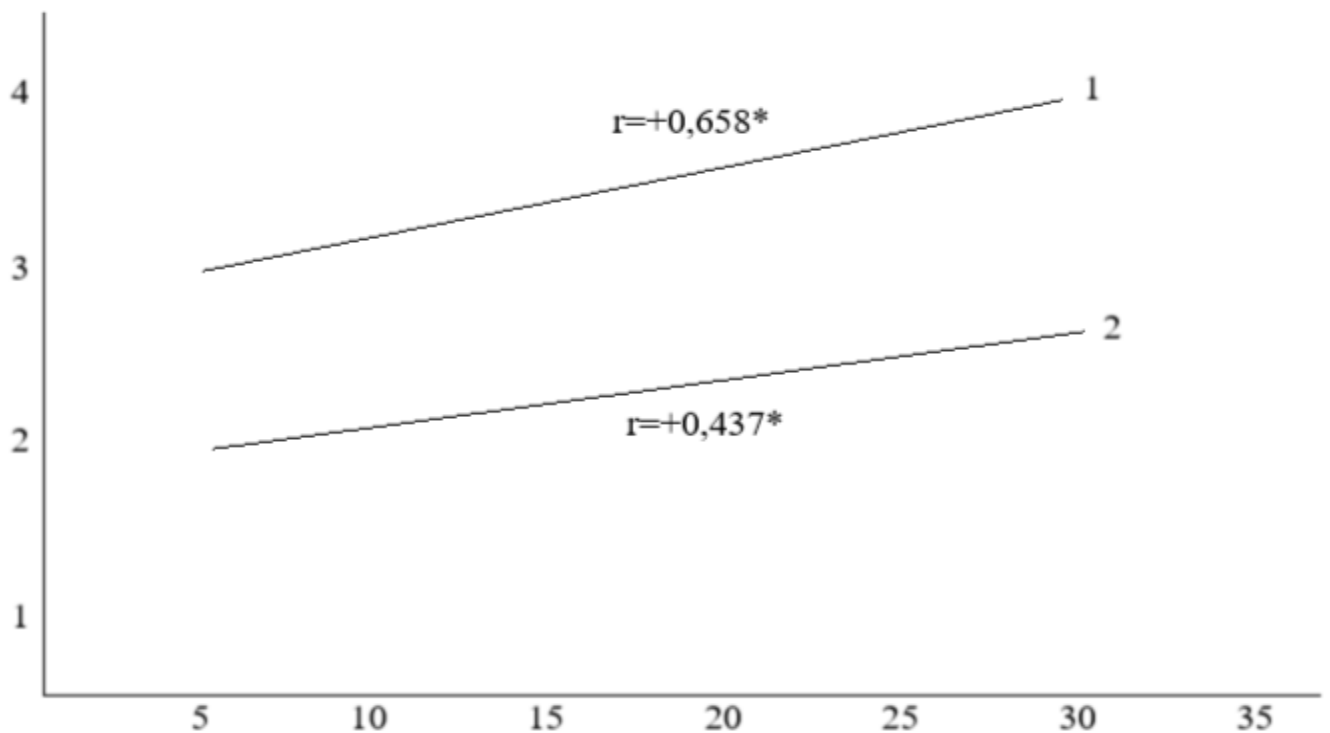


Рисунок 29. – Корреляционная связь IL-6 с уровнем фибриногена в крови через 3-4 недели после выздоровления пациентов пожилого (1) и зрелого (2) возраста, страдающих ИБС

(Примечание: по оси абсцисс представлено содержание IL-6 в крови, по оси ординат – содержание фибриногена; *репрезентативное значение коэффициента корреляции).

Значение коэффициента корреляции в обеих группах репрезентативно, что позволяет считать выявленную закономерность объективной, которая показывает, что в период выздоровления у обследованных пациентов уровень повышенного

содержания IL-6 сочетается с повышенным содержанием фибриногена. Несмотря на то, что величина коэффициента корреляции среди пожилых пациентов с ИБС после перенесенной новой коронавирусной инфекции значительно выше относительно лиц зрелого возраста, в обоих случаях связь является умеренной и статистически значимой.

Однако у пациентов зрелого возраста с ИБС после выздоровления от COVID-19 корреляция между другим системным цитокиновым биомаркером – IL-17 – и биомаркером коагулограммы – фибриногеном не является достоверной (рисунок 30).

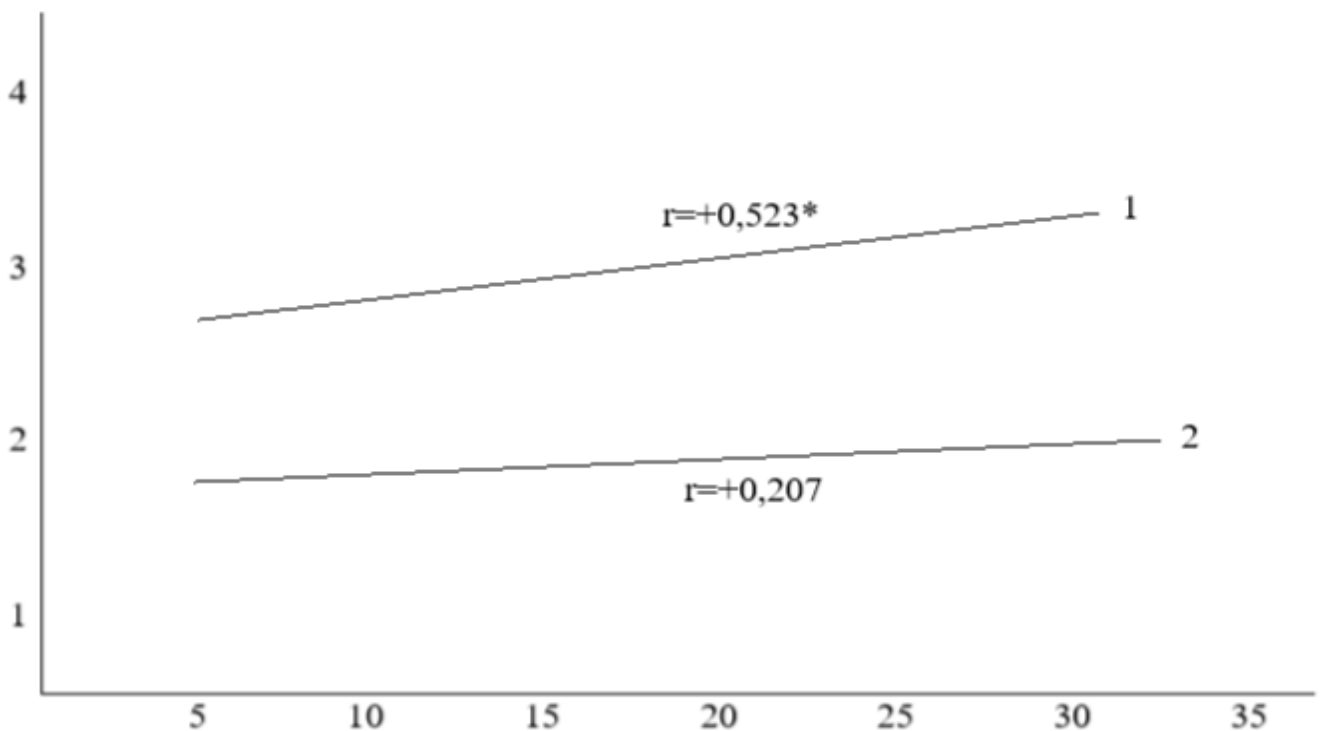


Рисунок 30 – Корреляционная связь IL-17 с уровнем фибриногена в крови через 3-4 недели после выздоровления пациентов пожилого (1) и зрелого (2) возраста, страдающих ИБС

(Примечание: по оси абсцисс представлено содержание IL-17 в крови, по оси ординат – содержание фибриногена; *репрезентативное значение коэффициента корреляции).

Наряду с этим соотношение между сохраняющейся повышенной экспрессией IL-17 с содержанием фибриногена в крови пациентов с ИБС

пожилого возраста в раннем реконвалесцентном периоде имеет прямую статистически значимую связь ($p < 0,01$). Это указывает на то, что повышенный уровень IL-17 в этот период в плазме крови имеет параллелизм с содержанием фибриногена, что необходимо учитывать при оценке выздоровления таких пациентов и при планировании их реабилитации.

Анализ ассоциаций TNF- α с уровнем фибриногена в сравниваемых группах пациентов 45-59 лет и 60-74 лет с ИБС через 3-4 недели после выздоровления от COVID-19 выявил прямую корреляционную связь в обеих группах (рисунок 31).

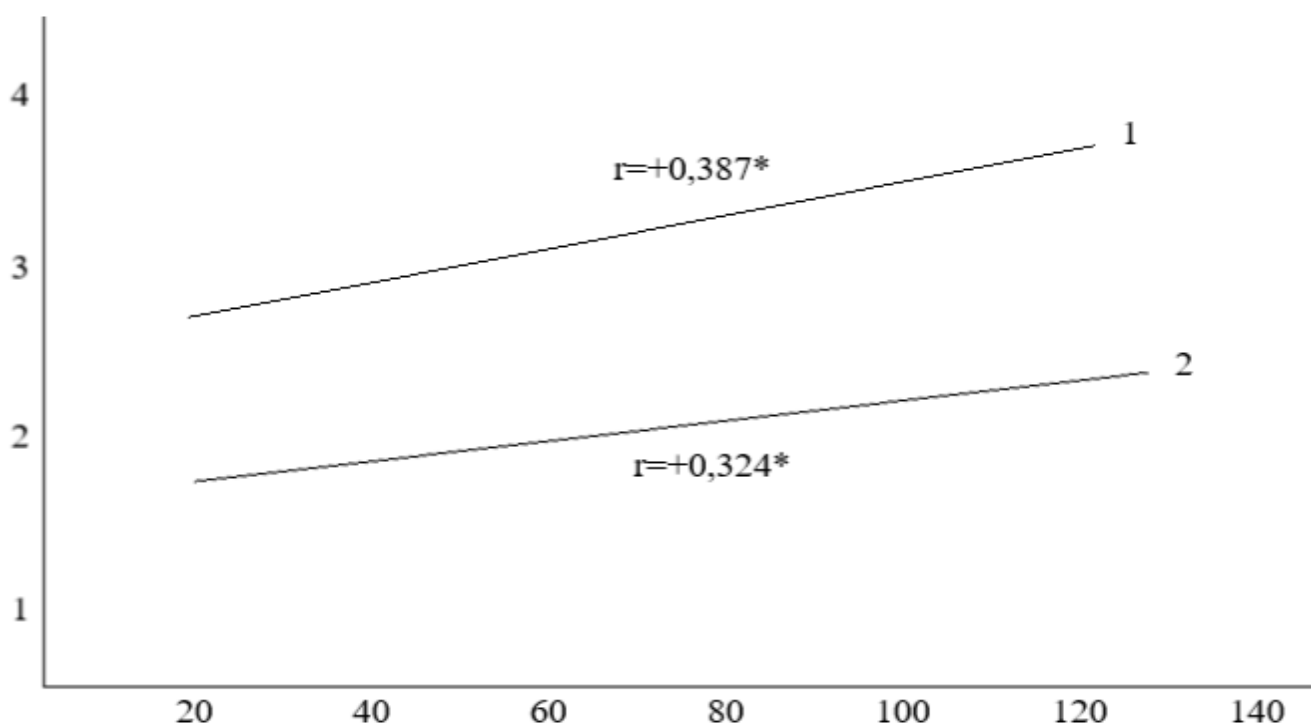


Рисунок 31. – Корреляционная связь TNF- α с уровнем фибриногена в крови через 3-4 недели после выздоровления пациентов пожилого (1) и зрелого (2) возраста, страдающих ИБС.

(Примечание: по оси абсцисс представлено содержание TNF- α в крови, по оси ординат – содержание фибриногена; *репрезентативное значение коэффициента корреляции).

Указанное выше соотношение в обоих случаях характеризуется статистически значимой связью и позволяет считать выявленную закономерность объективной, которая показывает, что в период выздоровления у обследованных

пациентов сохраняющийся повышенный уровень TNF- α в плазме крови сочетается с содержанием фибриногена. Несмотря на то, что величина коэффициента корреляции среди пожилых пациентов с ИБС после перенесенной новой коронавирусной инфекции незначительно выше относительно лиц зрелого возраста, в обоих случаях связь является умеренной и статистически значимой. Полученный результат подчёркивает устойчивость ассоциаций TNF- α с уровнем фибриногена как в группе лиц пожилого, так и зрелого возраста. Между тем выявленный нами биомаркер коагулограммы – антитромбин III – с рассмотренными ранее цитокиновыми биомаркерами раннего реконвалесцентного периода пожилых пациентов с ИБС после заболевания COVID-19 и сравниваемой группой 45-59 лет с ИБС после заболевания COVID-19 имел обратные соотношения (рисунок 32).

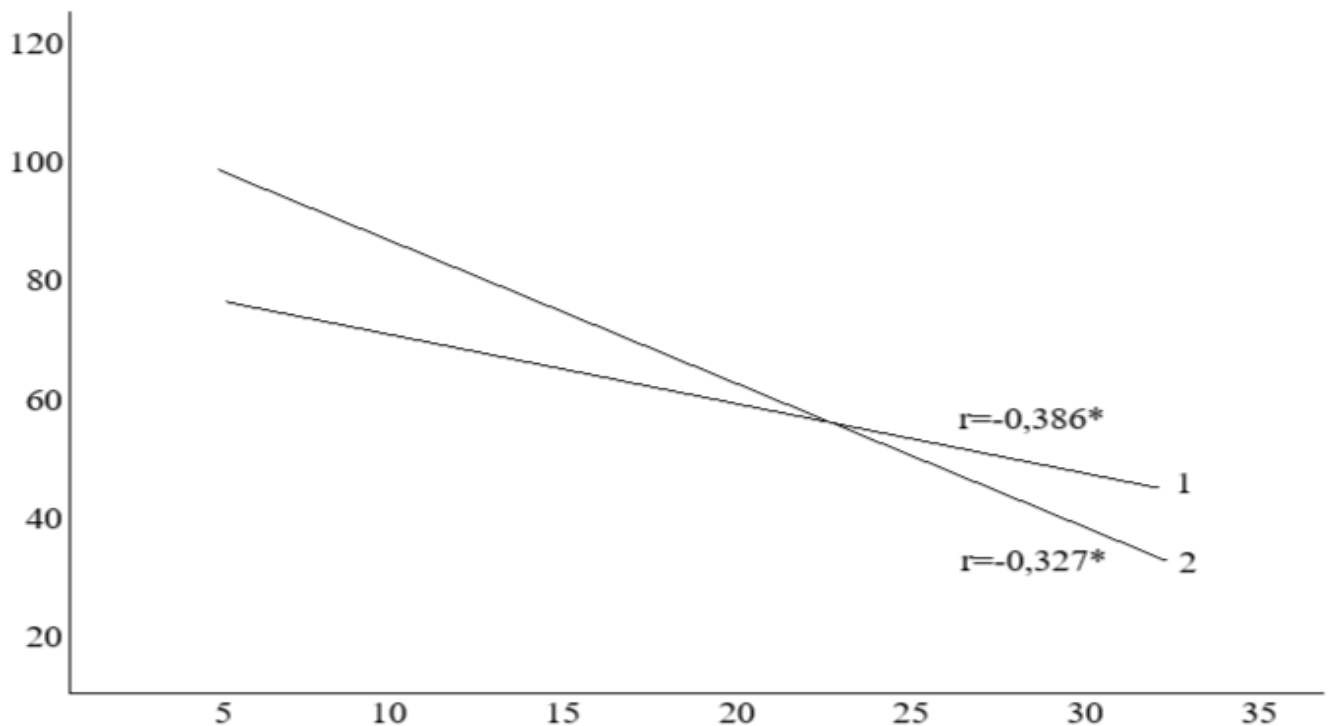


Рисунок 32. – Связь антитромбина III с уровнем системного цитокина IL-6 в ранние сроки реконвалесценции пациентов 60-74 лет (1) и 45-59 лет (2) с наличием ИБС и новой коронавирусной инфекции в анамнезе.

(Примечание: на оси абсцисс представлено содержание IL-6 в плазме крови, а на оси ординат – величина антитромбина III; *статистически значимая величина коэффициента корреляции в основной и контрольной группах).

В частности, между содержанием IL-6 и величиной антитромбина III среди обследованных основной группы 60-74 лет корреляция характеризуется умеренной обратной статистически значимой связью.

Аналогично основной группе в контрольной группе соотношение между антитромбином III и IL-6 в плазме крови представлено обратной умеренной связью со статистически репрезентативной величиной коэффициента корреляции.

У пациентов пожилого возраста с ИБС после перенесенной новой коронавирусной инфекции корреляционная связь IL-17 с антитромбином III, как между предыдущими биомаркерами коагулограммы и системы цитокинов, представлена обратной умеренной достоверной связью (рисунок 33).

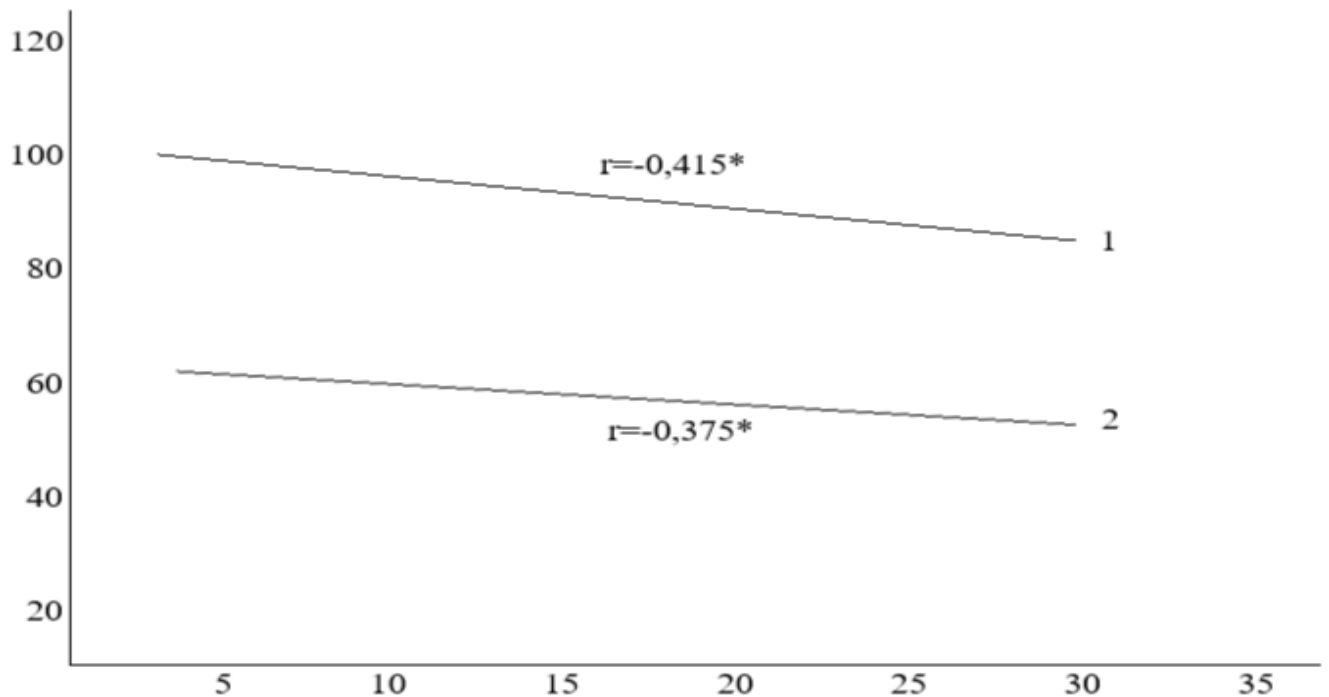


Рисунок 33. – Связь антитромбина III с уровнем системного цитокина IL-17 в ранние сроки реконвалесценции пациентов 60-74 лет (1) и 45-59 лет (2) с наличием ИБС и новой коронавирусной инфекции в анамнезе

(Примечание: на оси абсцисс представлено содержание IL-17 в плазме крови, а на оси ординат – величина антитромбина III; *статистически значимая величина коэффициента корреляции в основной и контрольной группах)

Среди пациентов 45-59 лет, страдающих ИБС, после выздоровления через 3-4 недели связь антитромбина III с системным цитокином IL-17 представлена

обратной умеренной связью. Полученные результаты свидетельствуют об обратной ассоциации в раннем реконвалесцентном периоде антитромбина III с системным цитокиновым биомаркером – IL-17.

Соотношение между антитромбином III и TNF- α в группе пожилых пациентов, страдающих ИБС, после выздоровления от новой коронавирусной инфекции проявляется слабой корреляцией обратной направленности (рисунок 34).

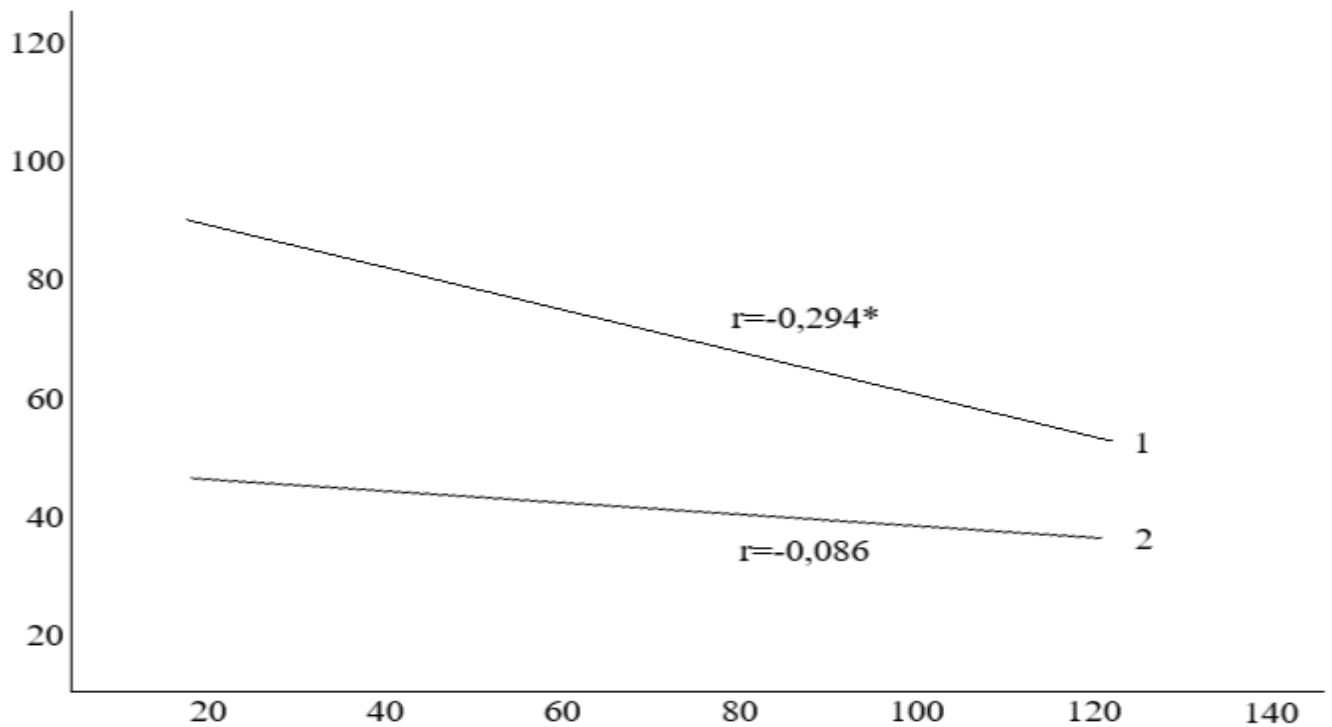


Рисунок 34 – Связь антитромбина III с уровнем TNF- α в ранние сроки реконвалесценции пациентов 60-74 лет (1) и 45-59 лет (2) с наличием ИБС и новой коронавирусной инфекции в анамнезе.

(Примечание: на оси абсцисс представлено содержание TNF- α в плазме крови, а на оси ординат – величина антитромбина III; *статистически значимая величина коэффициента корреляции в основной и контрольной группах)

Вместе с тем указанная корреляционная связь является статистически значимой и показывает ассоциацию сохраняющегося повышенного уровня TNF- α с низким уровнем антитромбина III. Напротив, среди представителей зрелого

возраста с ИБС через 3-4 недели после выздоровления от COVID-19 корреляция была обратной и слабой по силе, недостигшей статистической значимости.

Таким образом, можно сделать вывод, что среди пациентов пожилого возраста относительно зрелого возраста с ишемической болезнью сердца, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в ранние сроки реконвалесценции наблюдались повышенные концентрации в системном кровотоке интерлейкина-6, интерлейкина-17, интерферона- γ , интерлейкина-2 и фактора некроза опухоли- α . Среди системных цитокинов наибольшей информативностью и прогностической значимостью обладают интерлейкин-6 (8,7 и -10,2 соответственно), интерлейкин-17 (7,1 и -8,6), которые верифицированы как биомаркеры оценки раннего реконвалесцентного периода.

Сравниваемые пациенты зрелого и пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и новой коронавирусной инфекцией в анамнезе статистически значимо различаются по уровню фибриногена – $2,3 \pm 0,05$ г/л против $3,6 \pm 0,07$ г/л, антитромбина III – $114,2 \pm 3,2\%$ и $82,1 \pm 1,9\%$ в крови, протромбинового времени – $9,7 \pm 0,8$ с и $13,9 \pm 1,1$ с, D-димера – $331,2 \pm 4,1$ нг/мл и $578,4 \pm 3,9$ нг/мл с наибольшей информативностью и прогностической значимостью для D-димера (6,1 и -9,8) и протромбинового времени (5,4 и -7,9), рассматриваемых в качестве биомаркеров оценки раннего периода реконвалесценции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) врачи и ученые различных стран активно и всесторонне изучают причины и последствия со стороны сердечно-сосудистой и других систем организма после выздоровления пациентов от перенесенной новой коронавирусной инфекции. Особенно это актуально для пациентов старшего возраста, страдающих ИБС, поскольку при сочетании последней и COVID-19 пациенты подвергаются повышенному риску смерти вследствие сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности.

ИБС часто встречается среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией [Sabioni L. et al., 2023] на фоне дисфункции эндотелия. Стойкая эндотелиальная дисфункция, оцениваемая по изменениям эндотелийзависимой дилатации, была обнаружена у пациентов с перенесенным COVID-19 через два месяца после отрицательного мазка из носоглотки на SARS-CoV-2. Кроме того, у пациентов с новой коронавирусной инфекцией независимыми предикторами прогрессирования заболевания называют сопутствующую ИБС, способствующую изменению числа тромбоцитов, лимфоцитов, С-реактивного белка [Lin S.M. et al., 2023]. Изучение воздействия COVID-19 на сердечно-сосудистую систему в форме местных и системных воспалительных реакций и выявление биомаркеров этих процессов актуально и необходимо для улучшения комплексной медицинской помощи пациентам с ИБС и COVID-19.

Результаты выполненного нами исследования показывают, что у пациентов основной группы через 3-4 недели после выздоровления отмечались значимые изменения показателей красной крови – снижение содержания в периферической крови эритроцитов, гемоглобина и гематокрита. Одновременно установлены статистически значимые другие отклонения среди обследованных пациентов с ИБС в возрасте 45-59 лет и 60-74 лет через 3-4 недели реконвалесцентного периода после перенесённой новой коронавирусной инфекции. Наиболее выражено среди последних наблюдалось превышение референсного уровня только содержания тромбоцитов, достигающее $359,3 \pm 3,8 \times 10^9/\text{л}$.

У пожилых пациентов с ИБС, перенёвших новую коронавирусную инфекцию средней степени тяжести, через 3-4 недели отмечался также повышенный относительно группы сравнения уровень лейкоцитов, нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов и СОЭ, но без выхода за границы референсных значений. Вместе с тем в периферической крови обследованных основной группы с ИБС и после перенесённой новой коронавирусной инфекции зарегистрированы статистически значимо сниженные уровни лимфоцитов, причём указанное снижение относится как к абсолютному, так и к относительному количеству лимфоцитов.

При этом пониженные уровни абсолютного и относительного количества лимфоцитов среди представителей с ИБС пожилого возраста в раннем реконвалесцентном периоде, помимо статистически репрезентативных различий в обоих случаях по отношению к пациентам с ИБС зрелого возраста с новой коронавирусной инфекцией, имели приблизительно равное уменьшение – в среднем в 1,2–1,3 раза.

Развитие у пациентов вследствие новой коронавирусной инфекции острого повреждения сердца, определяемого по высокочувствительному уровню сердечного тропонина I в сыворотке крови, выявило отсутствие значимых изменений в уровне гемоглобина по сравнению с пациентами без повреждения сердца [Barman H.A. et al., 2021]. Однако наблюдалось повышенное содержание лейкоцитов, составившее 9,1 против 6,1 в группе с отсутствием повреждения сердца, а величина самого высокочувствительного сердечного тропонина составляла 97 пг/мл среди пациентов с повреждением сердца против 9 пг/мл без повреждения сердца. Вместе с тем эти данные относятся к острой фазе новой коронавирусной инфекции и показатели не анализировались у пациентов после выздоровления.

В исследовании [Lin S.M. et al., 2023], рассматривавшем прогрессирование COVID-19 и COVID-19 без прогрессирования, выявлено, что низкое количество лимфоцитов способствует прогрессированию заболевания у пожилых пациентов. Также прогрессированию заболевания, по мнению авторов, способствует

снижение количества тромбоцитов. Для определения независимого влияния клинических и лабораторных переменных использовался одномерный логистический регрессионный анализ, который выявил следующие факторы, помимо лимфоцитов и тромбоцитов, способствующие прогрессированию COVID-19: возраст, артериальная гипертензия, ИБС, сахарный диабет, хроническая болезнь почек тяжелой/критической степени.

Показаны последовательные изменения лабораторных показателей у пациентов с COVID-19 тяжелой/критической степени тяжести. Количество лимфоцитов на 1-й день у пациентов с прогрессированием заболевания было значительно ниже, а уровни лейкоцитов, а также СРБ были значительно выше, чем у пациентов без прогрессирования. Количество лимфоцитов у пациентов с прогрессированием заболевания было стабильно ниже, а уровни СРБ были значительно выше, чем у пациентов без прогрессирования (во всех трех временных точках). Исследование выявило высокую частоту прогрессирования заболевания среди госпитализированных пациентов с COVID-19. Кроме того, определено, что у пациентов с прогрессированием заболевания были худшие клинические исходы. У пациентов с прогрессированием заболевания чаще наблюдались сопутствующие заболевания, сниженное количество лимфоцитов и тромбоцитов и повышенная экспрессия маркеров воспаления. Независимые предикторы прогрессирования заболевания включали следующее: сопутствующую патологию с ИБС и ССЗ, низкое количество тромбоцитов и повышенный уровень СРБ. Прогрессирование заболевания было связано с устойчиво низким количеством лимфоцитов, более высокими уровнями СРБ и более высокой вирусной нагрузкой.

В настоящем исследовании при изучении пациентов зрелого и пожилого возраста, страдающих ИБС, впервые в раннем реконвалесцентном периоде установлены информативность и прогностическая значимость лимфоцитов, тромбоцитов, гемоглобина и других показателей общего анализа крови. Так, установлена наибольшая информативность для тромбоцитов, который идентифицирован как биомаркер реконвалесценции. При этом величина

информативности Кульбака, установленная для СОЭ у пациентов с ИБС в пожилом возрасте в раннем периоде реконвалесценции после перенесённой новой коронавирусной инфекции, существенно ниже, чем для уровня тромбоцитов. Существенной является величина информативности Кульбака для содержания лейкоцитов в периферической крови, которая незначительно ниже такого параметра, установленного для СОЭ, среди рассматриваемой когорты обследованных.

Далее в порядке уменьшения информативности среди параметров общего анализа крови следует информативность относительного содержания лимфоцитов и абсолютного числа нейтрофилов. Информативными для оценки протекания раннего реконвалесцентного периода пациентов с ИБС в пожилом возрасте после новой коронавирусной инфекции являются также показатели красной крови – эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита. Неинформативными же среди полученных показателей общего анализа крови следует считать относительное количество эозинофилов, моноцитов и палочкоядерных нейтрофилов в крови обследованных.

Данные показатели периферической крови (эозинофилы, моноциты и палочкоядерные нейтрофилы) у пациентов с ИБС пожилого возраста после перенесённой новой коронавирусной инфекции обладали не только низкой информативностью, но и низкой прогностической значимостью, которая варьировала от -0,2 для палочкоядерных нейтрофилов до -0,9 – для моноцитов.

Однако полученные результаты прогностических коэффициентов свидетельствуют о том, что для прогнозирования протекания раннего реконвалесцентного периода наибольшее и практическое значение имеет только показатель общего анализа крови уровень тромбоцитов, поскольку его высокое отрицательное значение, отражающее выявленные отклонения (различия) относительно пациентов с ИБС в возрастной группе 45-59 лет, переболевших новой коронавирусной инфекцией, указывает на его негативный вклад в восстановление данных показателей крови и выздоровление обсуждаемой категории пациентов спустя 3-4 недели после COVID-19.

Вклад других показателей общего анализа крови, согласно рассчитанных величин прогностических коэффициентов, в процесс ранней реконвалесценции пациентов с ИБС в возрасте 60-74 лет существенно ниже, чем рассмотренных ранее, но также существенен. Сказанное относится к содержанию эритроцитов в крови, относительному количеству лимфоцитов, абсолютному числу нейтрофилов.

Пациенты пожилого возраста с ишемической болезнью сердца, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, статистически значимо отличаются от пациентов зрелого возраста с ишемической болезнью сердца, перенесших новую коронавирусную инфекцию, по содержанию тромбоцитов ($359,3 \pm 3,8 \times 10^9/\text{л}$ против $177,8 \pm 3,4 \times 10^9/\text{л}$ соответственно), лейкоцитов ($9,2 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$ против $7,4 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$) и скорости оседания эритроцитов ($13,6 \pm 0,4$ мм/час против $10,2 \pm 0,3$ мм/час соответственно) в раннем реконвалесцентном периоде с высокой информативностью (4,2; 3,1 и 3,4 соответственно) и прогностической значимостью (-3,9; -3,6 и -3,2 соответственно).

В другом исследовании [Langnau C. et al., 2021] у пациентов с ИБС и инфекцией SARS-CoV-2 выявлена значительно повышенная активация тромбоцитов и гипервоспаление на момент поступления в больницу в плазме крови, связанные с неблагоприятным клиническим исходом при ИБС и SARS-CoV-2. Протромботическое состояние циркулирующих тромбоцитов критически вовлечено в развитие системного тромбовоспаления (гипервоспаления) на ранних стадиях развития инфекции SARS-CoV-2. Более того, высвобождение активированной SARS-CoV-2 сериновой протеазы фурина из тромбоцитов может способствовать инфицированию РНК-вирусом.

Нацеливание на активацию тромбоцитов и ослабление высвобождения маркеров воспаления на ранней стадии инфекции может помочь контролировать прогрессирование COVID-19. Предыдущие исследования показали, что острая инфекция SARS-CoV-2 связана с активацией тромбоцитов, увеличением количества коагратов тромбоцитов / лейкоцитов и характерной коагулопатией, приводящей к тромботическим осложнениям, включая тромбоз глубоких вен и

эмболию легочной артерии. Активация тромбоцитов и коагрегаты тромбоцитов / лейкоцитов могут предсказывать неблагоприятный клинический исход пациентов с COVID-19. Это может быть особенно актуально для пациентов с ИБС из-за их повышенного риска смертности, дыхательной и органной недостаточности. Механизмы, лежащие в основе острого коронарного синдрома, вызванного COVID-19, могут включать разрыв бляшки, коронарный спазм или микротромбы вследствие системного воспаления или цитокинового шторма. Потенциальные лекарственные взаимодействия, влияющие на пациентов с COVID-19 и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, также вызывают серьезную озабоченность и должны учитываться. Следовательно, решение проблемы активации тромбоцитов и высвобождения медиаторов, таких как фурин, в качестве терапевтической мишени может иметь клиническое значение для улучшения исхода лечения этих пациентов. Кроме того, было описано, что активация тромбоцитов и количество циркулирующих коагрегатов тромбоцитов / лейкоцитов связаны со стабильностью ИБС и могут служить надежными биомаркерами во время атеропрогрессии при сердечно-сосудистых заболеваниях. В этой когорте не наблюдалось статистически значимых различий в активации тромбоцитов и количестве коагрегатов тромбоцитов / лейкоцитов между здоровыми контрольными группами и пациентами с ИБС без SARS-CoV-2, в то время как для пациентов с ИБС и SARS-CoV-2 характерны значительно повышенная активация тромбоцитов и повышенное количество коагрегатов тромбоцитов / лейкоцитов.

Вместе с тем нами не выявлено существенно высокой информативности для С-реактивного белка и других биомаркеров воспаления и эндогенной интоксикации, так как содержание их в крови пациентов зрелого и пожилого возраста с ИБС через 3-4 недели отличалось в указанных группах по некоторым параметрам. Уровень антистрептолизина-О у пациентов с ИБС пожилого возраста после выздоровления оставался повышенным относительно пациентов 45-59 лет с ИБС и новой коронавирусной инфекцией в анамнезе и на момент обследования. Содержание антистрептолизина-О варьировало в диапазоне от 120,9 МЕ/мл до

208,1 МЕ/мл, что указывает на сопряжённость данного параметра воспаления и эндогенной интоксикации с новой коронавирусной инфекцией и ранним периодом восстановления после этого заболевания.

Существенными изменениями среди рассматриваемых параметров воспаления и эндогенной интоксикации у пациентов с ИБС в пожилом возрасте в процессе выздоровления от новой коронавирусной инфекции сопровождалось содержание в периферической крови высокочувствительного С-реактивного белка. Его уровень варьировал в диапазоне от 4,1 мг/л до 7,1 мг/л, что также, как по отношению к антистрептолизину-О, указывает на сопряжённость данного параметра воспаления и эндогенной интоксикации с новой коронавирусной инфекцией и ранним периодом восстановления после этого заболевания.

У пожилых пациентов, имевших в анамнезе COVID-19, корреляция тромбоцитов в крови с уровнем антистрептолизина-О в крови по величине коэффициента корреляции соответствует умеренной связи. Среди пациентов с ИБС 45-59 лет, имевших в анамнезе COVID-19 через 3-4 недели, несмотря на более низкое значение коэффициента корреляции, связь, как и в предыдущем случае, является умеренной и статистически значимой в обеих группах.

Между уровнем СОЭ и антистрептолизина-О в периферической крови пациентов пожилого возраста, страдающих ИБС, и имевших в анамнезе COVID-19, установлена средняя прямая корреляционная связь в раннем реконвалесцентном периоде. У пациентов с ИБС зрелого возраста, имевших в анамнезе COVID-19 через 3-4 недели и на момент обследования, связь, как и в предыдущем случае, несмотря на более низкое значение коэффициента корреляции, является умеренной и статистически значимой.

Корреляционное соотношение между уровнем СОЭ и антистрептолизина-О в периферической крови пожилых пациентов, страдающих ИБС, и имевших в анамнезе новую коронавирусную инфекцию, указывает на то, что в ранний период выздоровления в исследуемом биологическом материале (в периферической крови) остаётся повышенный уровень СОЭ и антистрептолизина-О. Это необходимо учитывать при обследовании таких

пациентов после выздоровления от COVID-19 и для оценки перечня программы реабилитационных мероприятий.

Направление корреляционной связи между параметрами общего анализа крови и параметрами воспаления, эндогенной интоксикации у пожилых пациентов, страдающих ИБС, и переболевших новой коронавирусной инфекцией через 3-4 недели после выздоровления изменилось для соотношения уровня гемоглобина в крови и антистрептолизина-О.

Таким образом, среди пациентов 60-74 лет, страдающих ишемической болезнью сердца, и переболевших новой коронавирусной инфекцией, выявлено повышенное содержание антистрептолизина-О ($208,1 \pm 3,2$ МЕ/мл), С-реактивного белка ($27,6 \pm 1,2$ мг/л), высокочувствительного С-реактивного белка ($5,6 \pm 0,3$ мг/л) в раннем реконвалесцентном периоде по сравнению с представителями 45-59 лет, страдающих ишемической болезнью сердца, и переболевших новой коронавирусной инфекцией, среди которых данные параметры составляли $120,9 \pm 3,5$ МЕ/мл, $16,4 \pm 0,9$ мг/л, $3,2 \pm 0,4$ мг/л соответственно. При этом информативность варьировала от 0,2 для сиаловых кислот до 4,6 для антистрептолизина-О, а прогностическая значимость от -0,1 для мочевины до - (-5,7) для антистрептолизина-О.

Среди пожилых пациентов после COVID-19 при обследовании через 3-4 недели обнаружено, что в указанной клинической группе статистически значимо ниже уровень как альбуминов, так и глобулинов. При этом более сниженным оказалось содержание глобулинов, но вместе с тем их содержание было выше в данной группе пациентов относительно контрольной группы со статистически достоверным различием. Уровень альбуминов в крови среди представителей основной группы был значительно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Некоторые же фракции глобулинов в крови не имели достоверных различий относительно контрольной группы, а некоторые существенно различались. Последнее относится к β -глобулинам и γ -глобулинам, но их содержание у пациентов с ИБС пожилого возраста через 3-4 недели после выздоровления от перенесенной новой коронавирусной инфекции отличалось различной

направленностью сдвигов. Так, содержание β -глобулинов в крови вышеуказанной группы пациентов снижено статистически значимо по сравнению с контрольной группой. Напротив, уровень γ -глобулинов среди представителей основной группы статистически значимо был выше против пациентов с ИБС в зрелом возрасте, болевших COVID-19. Однако обследованные сопоставляемых возрастных групп не имели существенных различий по содержанию в крови α_1 -глобулинов и α_2 -глобулинов. Уровень общего белка статистически значимо ниже диагностирован в периферической крови пациентов с сопутствующей ИБС и перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Нами установлено, что фракции белков имели низкую информативность для оценки периода ранней реконвалесценции пациентов зрелого и пожилого возраста после перенесенной новой коронавирусной инфекции. В частности, для α_1 -глобулина информативность составляла 0,4, для α_2 -глобулина – 0,3, для уровня общего белка – 1,2 при суммарной информативности всех параметров, равной 8,4.

В раннем реконвалесцентном периоде среди обследованных пациентов различного возраста выявлены статистически значимые различия по некоторым показателям липидного обмена. При этом в наибольшей степени отличие установлено по содержанию в крови триглицеридов, уровень которых был в 2,2 раза выше со статистически значимым различием среди представителей основной группы. В последней оказалось выше также содержание аполипротеина-В с репрезентативной разницей относительно пациентов зрелого возраста с ИБС, болевших новой коронавирусной инфекцией.

С содержанием в периферической крови триглицеридов и аполипротеина-В в ранние сроки выздоровления от новой коронавирусной инфекции у пожилых представителей, страдающих ИБС, коррелирует уровень липопротеидов низкой плотности и липопротеидов очень низкой плотности. В обоих случаях повышенное содержание этих параметров липидограммы присуще пациентам пожилого возраста с наличием ИБС и COVID-19 в анамнезе.

Таким образом, в раннем реконвалесцентном периоде у пациентов с ИБС пожилого возраста после перенесенной новой коронавирусной инфекции в

липидограмме существенные отличия по сравнению с группой контроля обнаружены по уровню триглицеридов, аполипротеина-В и аполипротеина-А. Вместе с тем перенесенное острое инфекционное заболевание не оказало значимого влияния на содержание в периферической крови переболевших липопротеидов высокой плотности и общего холестерина, параметры которых не имели достоверных различий с контрольной группой обследованных.

Оба параметра липидограммы указывают на значимое увеличение после заболевания COVID-19 в ранние сроки выздоровления. Кроме того, содержание триглицеридов крови превышало существенно не только таковое лиц с ИБС в зрелом возрасте с COVID-19 в анамнезе через 3-4 недели, но и референсный уровень. Это свидетельствует о значимости выявления нарушений липидного обмена у пациентов с ИБС, перенесших новую коронавирусную инфекцию, для оценки восстановительного периода.

При обследовании сравниваемых групп пациентов с ИБС в возрасте от 46 до 65 лет с новой коронавирусной инфекцией и пациентов с ИБС 46-65 лет без новой коронавирусной инфекции после выздоровления не установлено статистически значимых различий в содержании общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности. В частности, содержание в плазме крови пациентов одинакового возраста с ИБС с COVID-19 и без COVID-19 составляло $2,84 \pm 0,57$ ммоль/л и $2,74 \pm 0,56$ ммоль/л [Степченко А.А. и др., 2022; Степченко А.А. и др., 2022].

В зависимости от возраста пациентов с ишемической болезнью сердца и перенесенной новой коронавирусной инфекцией нами через 3-4 недели после выздоровления диагностированы повышенный уровень γ -глобулина до $21,8 \pm 1,6\%$ в пожилом возрасте против $12,6 \pm 1,2\%$ в зрелом возрасте, триглицеридов до $2,8 \pm 0,4$ ммоль/л против $1,3 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно, аполипротеина-В до $2,4 \pm 0,2$ г/л против $1,5 \pm 0,3$ г/л и пониженное содержание β -глобулина до $8,5 \pm 0,4\%$ против $12,3 \pm 0,3$, аполипротеина-А до $1,7 \pm 0,3$ г/л против $2,6 \pm 0,3$ г/л. Большинство других параметров белкового и липидного обмена имеют низкую информативность и прогностическую значимость.

Как известно, развитие новой коронавирусной инфекции, ее прогрессирование, степень тяжести, а также процесс выздоровления пациентов во многом зависят от выраженности изменений системных цитокинов – от незначительных и умеренных нарушений до «цитокинового шторма». В связи со сказанным нами проведен анализ уровней цитокинов крови у пациентов 45-59 лет и 60-74 лет, страдающих ИБС, через 3-4 недели после выписки из стационара по поводу лечения COVID-19. Крайне высоким в этот период оставался в плазме крови уровень провоспалительного IL-6, когда его содержание в 5,1 раза превышало аналогичный параметр пациентов зрелого возраста с ИБС и COVID-19 в анамнезе со статистически значимым различием между группами. Среди пожилых пациентов с ИБС и перенесенным COVID-19 средней степени тяжести в раннем периоде выздоровления выявлено высокое содержание IL-17 по сравнению с группой пациентов 45-59 лет с ИБС и COVID-19. Однако высокий уровень IL-17 в плазме крови в ранние сроки выздоровления после COVID-19 статистически значимо отличался не только относительно контрольной группы, но и к уровню IL-6 на вышеуказанный период наблюдения ($p < 0,05$).

Следует указать также на значительно повышенные уровни TNF- α и IFN- γ в плазме крови пациентов пожилого возраста с ИБС и COVID-19 в ранние сроки выздоровления по сравнению с пациентами зрелого возраста, страдающих ИБС и COVID-19 в анамнезе. При этом достоверно повышенные концентрации TNF- α и IFN- γ в раннем периоде выздоровления пациентов 60-74 лет с ИБС после перенесенного COVID-19 были практически в равной степени относительно группы сравнения.

На момент обследования пациентов пожилого возраста с ИБС и перенесенным COVID-19 высоким оставалось и содержание противовоспалительного цитокина – IL-10 – в плазме крови со статистически значимым различием к группе сравнения в 1,7 раза. Вместе с тем, концентрация IL-4 в плазме крови не имела достоверных различий среди пациентов пожилого и зрелого возраста с ИБС, переболевших COVID-19 ($p > 0,05$).

Достоверно повышенными через 3-4 недели после COVID-19 у пожилых пациентов с ИБС оказались в плазме крови уровни IL-2, IL-3, причём с практически эквивалентным превышением против контроля. Подобный вывод можно сделать и для IL-15, IL-7, IFN- α , концентрация которых в плазме крови пожилых пациентов, перенесших COVID-19, в ранние сроки выздоровления оставалась достоверно повышенной. Однако концентрация одного цитокина – IL-18 – у пациентов 60-74 лет с ИБС и COVID-19 в анамнезе спустя 3-4 недели после заболевания была статистически значимо ниже, чем у пациентов 45-59 лет с ИБС и COVID-19 ($p < 0,01$).

Таким образом, через 3-4 недели после перенесенного COVID-19 у пожилых пациентов с ИБС в плазме крови сохранялись повышенные уровни большинства исследованных цитокинов, за исключением IL-4 и IL-18. При этом наиболее повышенными в названной группе пациентов оставались уровни IL-6, IL-17, TNF- α и IFN- γ , которые на наш взгляд, можно использовать в качестве ведущих маркеров восстановления пожилых пациентов с ИБС в раннем периоде выздоровления.

Раздельный анализ изменений содержания IL-6 в плазме крови пожилых представителей основной группы, переболевших COVID-19, на фоне ИБС по сравнению с пациентами зрелого возраста с аналогичной сердечно-сосудистой патологией и положительным тестом на новую коронавирусную инфекцию в анамнезе, показал наиболее выраженные различия в уровне указанного цитокина в сопоставляемых когортах.

Восстановление системного цитокинового профиля пожилых пациентов с ИБС после перенесенного COVID-19 до уровней пациентов 45-59 лет с ИБС и COVID-19 в анамнезе происходит медленно и через рассматриваемые нами 3-4 недели имеет существенные различия, как и в более ранние сроки после выздоровления – 2 недели, когда Zhang H.X. et al. выявили в плазме пациентов, переболевших COVID-19, и имевших полиморбидную соматическую патологию, в том числе ИБС, более высокие уровни IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α , IFN- γ по сравнению с контролем из здоровых лиц. В связи с этим авторы считают, что

повышенные уровни указанных цитокинов являются независимыми предикторами эффективности реабилитации. Эти результаты также показывают постепенное восстановление иммунной системы после перенесенного COVID-19, а устойчивый гиперовоспалительный ответ, обусловленный цитокинами, более 14 дней предполагает необходимость продолжения медицинского наблюдения после выписки из стационара, но для полного понимания последствий COVID-19 в аспекте цитокиновых нарушений, по мнению авторов, необходимы новые исследования выздоровевших пациентов.

В одном из фундаментальных российских исследований, выполненных в ведущем научном медицинском учреждении – ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», показано достоверное снижение в плазме крови уровней 8 цитокинов из 46 исследованных у пациентов от 19 до 61 года после 30-100 дней выздоровления, обозначенных авторами фазой полного выздоровления, по сравнению с значениями контрольной группы [4]. При этом снижение присуще провоспалительным цитокинам: IL-1 α – в 2-4 раза ($p=0,0063$), IL-2 – в 3,9 раза ($p<0,0001$), IL-9 – в 2 раза ($p=0,0079$), IL-12(p40) – в 1,8 раза ($p<0,0001$).

Другие данные о содержании цитокинов в плазме крови выздоровевших пациентов общей популяции и с ИБС после COVID-19 являются крайне скудными [Арсентьева Н.А. и др., 2021; Zhang H.X. et al., 2020]. Так, среди 7032 пациентов с лабораторно подтверждённым COVID-19 и с сопутствующей в 592 случаях ИБС у выздоровевших пациентов в острой фазе заболевания (COVID-19) по сравнению с умершими пациентами содержание в плазме крови IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α было ниже с достоверным различием во всех случаях ($p<0,0001$) [81]. В частности, максимально отличались уровни IL-6, составлявшие у выздоровевших $47,3\pm 41,3$ пг/мл, против $183,9\pm 165,9$ пг/мл – у умерших. Практически аналогичное соотношение установлено и для IL-8 – $43,6\pm 30,9$ пг/мл и $134,8\pm 115,3$ пг/мл. Менее существенными, хотя и достоверными, оказались различия в содержании в плазме крови выздоровевших и умерших пациентов с COVID-19 IL-1 β и TNF- α . На основании этого авторы полагают, что они определили сопутствующие

заболевания, в частности ИБС, цитокины крови, связанные с повышенной клинической тяжестью и исходами у пациентов с COVID-19.

Показано, что увеличение сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых с COVID-19 снижает частоту выздоровления и одновременно способствует высокой частоте летальных исходов, одной из причин которых выступает цитокиновый шторм. Провоспалительные цитокины – IL-1, IL-6 и TNF- α оказывают у пациентов с COVID-19 отрицательное инотропное действие на сократительную способность миокарда и индуцируют массивный апоптоз кардиомиоцитов, способствуя у больных ИБС возникновению острой сердечной недостаточности. Однако в исследовании у пациентов с ИБС как выживших, так и умерших не выявлено каких-либо ассоциаций с IL-32, IL-34, содержание которых в плазме крови было сопоставимо с больными без ИБС [Kaufmann C.C. et al., 2023].

В целом же недостаточное количество исследований, выполненных на сегодняшний день, по изменению системного цитокинового статуса у выздоровевших пациентов, в том числе с ИБС, не даёт однозначного представления о динамике цитокинов крови в разные сроки выздоровления и требует проведения новых исследований.

У обследованных 20 пациентов, прошедших стационарное лечение по поводу COVID-19 в Национальном институте кардиологии в Рио-де-Жанейро, через 12-15 месяцев после острой фазы заболевания снижены концентрации некоторых провоспалительных цитокинов и хемокинов – IL-1 α , IL-15, IL-17, IFN- α_2 , IL-2p40, MCP-1. Однако уровень IL-10 после выздоровления повысился в плазме крови [Sabioni L. et al., 2023].

Взаимодействие между функцией эндотелия и воспалением (выражаемым сывороточными цитокинами), по-видимому, является ключевым в патофизиологии после выздоровления. Воспалительная реакция, вызванная несколькими цитокинами, включая те, которые происходят из периваскулярных адипоцитов, может усугублять эндотелиальную дисфункцию через расщепление

эндотелиальной синтазы оксида азота и выработку активных форм кислорода [Sabioni L. et al., 2023].

В некоторых исследованиях была показана стойкая эндотелиальная дисфункция после выздоровления от COVID-19. В исследовании при последующем посещении у 65% пациентов были симптомы, но эндотелиальная дисфункция не была связана ни с наличием, ни с отсутствием симптомов, а 77,4% пациентов сообщили о длительных симптомах COVID-19, но эндотелиальная дисфункция, а также женский пол и тяжесть острого COVID-19 были в значительной степени связаны с длительным течением COVID-19. В исследуемой выборке пациентов с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями как эндотелиальная дисфункция, так и уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови восстановились в результате долгосрочного последующего наблюдения, что позволяет предположить, что для возвращения к исходному состоянию после COVID-19 может потребоваться гораздо больше времени [Sabioni L. et al., 2023].

Изучение особенностей гуморального иммунитета у лиц пожилого и старческого возраста в условиях пандемии COVID-19 установило, что уровни защитных антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 выше у привитых лиц пожилого и старческого возраста по сравнению с непривитыми [Давыдова Е.П., 2023]. Эти данные показывают уязвимость лиц старшего возраста к инфицированию и снижение согласованного адаптивного иммунного ответа.

Нами установлено, что в группе пожилых пациентов относительно пациентов зрелого возраста с ишемической болезнью сердца, перенесших новую коронавирусную инфекцию, медленнее в 1,6-1,7 раза происходит в ранние сроки реконвалесценции снижение активности интерлейкина-6, интерлейкина-17, интерферона- γ , интерлейкина-2 и фактора некроза опухоли- α . Среди системных цитокинов наибольшей информативностью и прогностической значимостью обладают интерлейкин-6 (8,7 и -10,2 соответственно), интерлейкин-17 (7,1 и -8,6), которые верифицированы как биомаркеры оценки раннего реконвалесцентного периода пожилых пациентов с ИБС.

Содержание многих параметров коагулограммы в раннем реконвалесцентном периоде пациентов пожилого возраста, страдающих ИБС, и перенесших новую коронавирусную инфекцию, статистически значимо выше относительно представителей зрелого возраста с аналогичной кардиоваскулярной патологией и COVID-19.

Однако наибольшие различия в параметрах коагулограммы пациентов сравниваемых групп выявлены по содержанию в крови фибриногена и D-димера, по уровню которых представители основной группы существенно превосходили пациентов контроля. Другие параметры коагулограммы также имели статистически значимые различия, но менее существенные. У пожилых пациентов с ИБС и наличием в анамнезе перенесенной новой коронавирусной инфекции достоверно снижено содержание антитромбина III.

Другие же изученные показатели коагулограммы характеризуются превышением установленных значений в группе пожилого возраста с ИБС и COVID-19 по сравнению с лицами возрастного контроля. В частности, через 3-4 недели после выздоровления от COVID-19 оставались повышенными протромбиновый индекс, протромбиновое время и тромбиновое время, но эти превышения были менее выражены, чем рассмотренные ранее. Важно указать и более высокую величину АЧТВ среди пожилых пациентов, страдающих ИБС, и перенесших COVID-19. Различие по данному показателю коагулограммы было достоверно, как и для всех других.

При этом наиболее выраженное различие среди анализируемых параметров коагулограммы свойственно содержанию D-димера и особенно в группе пожилых представителей с ИБС, переболевших новой коронавирусной инфекцией.

Представленные результаты подтверждают сделанный ранее вывод о существенном различии уровня D-димера в анализируемых группах и сохраняющемся более высоком содержании данного параметра коагулограммы в раннем восстановительном периоде в когорте пожилых.

Аналогичная закономерность установлена и в отношении содержания фибриногена в системном кровотоке, когда его уровень существенно превышал у

пациентов пожилого возраста с ИБС и перенесенной новой коронавирусной инфекцией аналогичный показатель группы сравнения, представленной обследованными 45-59 лет с таким же соматическим и инфекционным заболеванием.

Сохранение повышенного уровня фибриногена в группе пожилых пациентов с ИБС в ранние сроки реконвалесценции подчёркивает необходимость проведения лабораторного исследования на данный биомаркер.

Однако, несмотря на выявленное нами повышенное содержание D-димера у пациентов 60-74 лет по сравнению с лицами 45-59 лет, страдающих ИБС, через 3-4 недели выздоровления от новой коронавирусной инфекции, некоторые специалисты считают измерение D-димера скрининговым тестом на тромбоемболические осложнения в повседневной клинической практике, поскольку D-димер характеризуется низкой специфичностью: его повышенные уровни часто присутствуют у госпитализированных пациентов, особенно у пожилых, с онкологическими заболеваниями, после недавних хирургических вмешательств, при почечной недостаточности и при многих других состояниях, включая второй и третий триместры нормальной беременности [199]. В исследовании 150 пациентов, перенесших COVID-19, устойчивое повышение уровня D-димера было распространённым явлением после выздоровления в течение 4 месяцев – у 25,3% пациентов и чаще всего встречалось у пациентов с тяжёлыми острыми заболеваниями. Это наблюдалось, несмотря на нормализацию протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени свертывания тромбопластина и отсутствие признаков гипофибриногенемии или тромбоцитопении. У 384 пациентов, наблюдавшихся в среднем в течение 54 дней после выписки, у 30% был повышен уровень D-димера. Предполагается, что постковидные тромбоемболические осложнения могут быть иммунотромботическими последствиями недавней инфекции.

В нашем исследовании сравниваемые пациенты зрелого и пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и новой коронавирусной инфекцией в анамнезе статистически значимо различаются по уровню фибриногена – $2,3 \pm 0,05$

г/л против $3,6 \pm 0,07$ г/л, антитромбина III – $114,2 \pm 3,2\%$ и $82,1 \pm 1,9\%$, активированного частичного тромбопластинового времени – $23,6 \pm 1,1$ с и $31,5 \pm 1,2$ с, D-димера – $331,2 \pm 4,1$ нг/мл и $578,4 \pm 3,9$ нг/мл с наибольшей информативностью и прогностической значимостью для D-димера (6,1 и -9,8), протромбинового времени (5,4 и -7,9), рассматриваемых в качестве биомаркеров оценки раннего периода реконвалесценции.

Таким образом, проведенное нами исследование возрастных особенностей изменения и восстановления различных биологических показателей у пациентов 45-59 лет и 60-74 лет, страдающих ИБС, через 3-4 недели после выздоровления от новой коронавирусной инфекции выявило существенные различия по многим проанализированным лабораторным показателям, что позволило с применением адекватных математических методов обработки полученной информации – информативность Кульбака и прогностические коэффициенты – выделить ведущие биомаркеры раннего периода реконвалесценции обследованных пациентов для применения в практической геронтологии.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты пожилого возраста с ишемической болезнью сердца, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, среди параметров гемограммы статистически значимо отличаются от пациентов зрелого возраста с ишемической болезнью сердца, перенесших новую коронавирусную инфекцию, по ряду показателей, но по превышению референсного уровня – по содержанию тромбоцитов ($359,3 \pm 3,8 \times 10^9/\text{л}$ против $177,8 \pm 3,4 \times 10^9/\text{л}$ соответственно) в раннем реконвалесцентном периоде с высокой информативностью и прогностической значимостью.

2. Среди пациентов 60-74 лет, страдающих ишемической болезнью сердца, и переболевших новой коронавирусной инфекцией, выявлено повышенное содержание антистрептолизина-О ($208,1 \pm 3,2$ МЕ/мл), С-реактивного белка ($27,6 \pm 1,2$ мг/л), высокочувствительного С-реактивного белка ($5,6 \pm 0,3$ мг/л) в раннем реконвалесцентном периоде по сравнению с представителями 45-59 лет, страдающих ишемической болезнью сердца, и переболевших новой коронавирусной инфекцией, среди которых данные параметры крови составляли $120,9 \pm 3,5$ МЕ/мл, $16,4 \pm 0,9$ мг/л, $3,2 \pm 0,4$ мг/л соответственно. При этом отмечался широкий диапазон, в котором варьировали информативность и прогностическая значимость исследуемых показателей.

3. В зависимости от возраста пациентов с ишемической болезнью сердца и перенесенной новой коронавирусной инфекцией через 3-4 недели после выздоровления диагностированы повышенный уровень γ -глобулина до $21,8 \pm 1,6\%$ в пожилом возрасте против $12,6 \pm 1,2\%$ в зрелом возрасте, триглицеридов до $2,8 \pm 0,4$ ммоль/л против $1,3 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно, аполипротеина-В до $2,4 \pm 0,2$ г/л против $1,5 \pm 0,3$ г/л и пониженное содержание β -глобулина до $8,5 \pm 0,4\%$ против $12,3 \pm 0,3\%$, аполипротеина-А до $1,7 \pm 0,3$ г/л против $2,6 \pm 0,3$ г/л в крови. Большинство других параметров белкового и липидного обмена имеют низкую информативность и прогностическую значимость.

4. Среди пациентов пожилого возраста относительно зрелого возраста с ишемической болезнью сердца, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в ранние сроки реконвалесценции наблюдались повышенные концентрации в системном кровотоке интерлейкина-6, интерлейкина-17, интерферона- γ , интерлейкина-2 и фактора некроза опухоли- α . Среди системных цитокинов наибольшей информативностью и прогностической значимостью обладают интерлейкин-6 и интерлейкин-17, которые верифицированы как биомаркеры оценки раннего реконвалесцентного периода.

5. Сравнимые пациенты зрелого и пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и новой коронавирусной инфекцией в анамнезе статистически значимо различаются по уровню фибриногена – $2,3 \pm 0,05$ г/л против $3,6 \pm 0,07$ г/л, антитромбина III – $114,2 \pm 3,2\%$ и $82,1 \pm 1,9\%$ в крови, протромбинового времени – $9,7 \pm 0,8$ с и $13,9 \pm 1,1$ с, D-димера – $331,2 \pm 4,1$ нг/мл и $578,4 \pm 3,9$ нг/мл с наибольшей информативностью и прогностической значимостью для D-димера и протромбинового времени, рассматриваемых в качестве биомаркеров оценки раннего периода реконвалесценции.

6. Высокоинформативными биомаркерами раннего периода реконвалесценции пациентов 60-74 лет с ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19, являются: повышенное содержание антистрептолизина-O, высокочувствительного C-реактивного белка, C-реактивного белка, тромбоцитов, γ -глобулина, аполипротеина-B, триглицеридов, интерлейкинов-6,17, D-димера в крови, увеличение протромбинового времени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При анализе лабораторных показателей пациентов с ишемической болезнью сердца через 3-4 недели после перенесенной новой коронавирусной инфекции рекомендуется учитывать возрастные особенности восстановления, поскольку у пожилых оно происходит медленнее, чем у лиц зрелого возраста.

2. В качестве биомаркеров раннего реконвалесцентного периода пациентов 60-74 лет с ишемической болезнью сердца, перенесших новую коронавирусную инфекцию, среди клинико-биохимических показателей крови предлагается использовать повышенные уровни тромбоцитов, антистрептолизина-О, высокочувствительного С-реактивного белка, С-реактивного белка, γ -глобулина, аполипротеина-В и триглицеридов в крови.

3. Среди параметров цитокиновой и свёртывающей систем для оценки раннего периода реконвалесценции пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в качестве биомаркеров рекомендуются следующие: интерлейкин-6, интерлейкин-17, D-димер, протромбиновое время, имеющие повышенные уровни в крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С.Н. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10» / С.Н. Авдеев, Л.В. Адамян, Е.И. Алексеева [и др.]. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. – 262с.
2. Агарков, Н.М. Общественное здоровье и здравоохранение / Н.М. Агарков, О.Л. Фабрикантов, С.И. Николашин [и др.]. – М.: ООО «Издательство КноРус», 2021. – 624с.
3. Айвазян, С.А. Прикладная статистика в задачах и упражнениях / С.А. Айвазян, В.С. Мхитарян. – М.: ЮНИТИ, 2001. – 271с.
4. Арсентьева, Н.А. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления / Н.А. Арсентьева, Н.Е. Любимова, О.К. Бацунов [и др.] // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 311-326.
5. Бабкин, М.О. Влияние новой коронавирусной инфекции на терапию ишемической болезни сердца и частоту сердечно-сосудистых осложнений / М.О. Бабкин, Ю.А. Кондрашова // Молодежный инновационный вестник. – 2021. – Т. 10, №S1. – С. 163-166.
6. Барбараш, О.Л. Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца» / О.Л. Барбараш, Ю.А. Карпов, Р.С. Акчуринов [и др.]. – М.: Российское кардиологическое общество, 2020. – 114с.
7. Белая, О.Л. Прогностическая роль биомаркера растворимого ST2 в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью и перенесенным COVID-19 / О.Л. Белая, И.М. Рыжков, Е.В. Коваленко [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2023. – Т. 124, № 3. – С. 37-41.
8. Бокерия, Л.А. Основные аспекты клинического течения ишемической болезни сердца у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию / Л.А. Бокерия, С.А. Донаканян, Е.Р. Джобава [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.

Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2023. – Т. 24, № 1. – С. 19-23.

9. Бохан, Н.А. Роль маркеров воспаления и повреждения миокарда в прогнозе исхода инфекции COVID-19 у пациентов с ишемической болезнью сердца / Н.А. Бохан, О.Е. Полулях, И.В. Корнелюк [и др.] // Здоровоохранение (Минск). – 2023. – № 5. – С. 5-12.

10. Боярская, Л.А. Уровень здоровья у женщин периода второго зрелого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца, после пандемии COVID-19 / Л.А. Боярская, Н.Я. Прокопьев, В.Н. Ананьев. – Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов.

Материалы XII терапевтического форума. – Тюмень: Рекламно-издательский центр «Айвекс», 2022. – С. 28.

11. Боярская, Л.А. Физическая работоспособность женщин периода второго зрелого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца, после пандемии COVID-19 / Л.А. Боярская, Н.Я. Прокопьев, В.Н. Ананьев. – Современные проблемы физической культуры и спорта. Материалы XXVI Всероссийской научно-практической конференции. – Хабаровск: Дальневосточная государственная академия физической культуры, 2022. – С. 46-50.

12. Бубнова, М.Г. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации / М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 688-699.

13. Бубнова, С.С. COVID-19 и сердечно-сосудистая коморбидность: поиск новых подходов к снижению смертности / С.С. Бубнова, П.И. Охотникова, Ю.П. Скирденко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 122-128.

14. Вазенина, А.А. Общая заболеваемость ишемической болезнью сердца населения трудоспособного возраста дальневосточного федерального округа в

период пандемии COVID-19 / А.А. Важенина, А.С. Шастин, И.Л. Иванова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26, № 5-2. – С. 55.

15. Власова, В.П. Влияние новой коронавирусной инфекции на течение и исходы ишемической болезни сердца / В.П. Власова, М. Рим. – Инфекционно-воспалительные заболевания как междисциплинарная проблема. Материалы VII межрегиональной научно-практической конференции. – Саранск: Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, 2023. – С. 101-105.

16. Газизянова, В.М. Нарушения ритма и вариабельность ритма сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца после перенесённой новой коронавирусной инфекции / В.М. Газизянова, О.В. Булашова // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № S5. – С. 19.

17. Герасименко, О.Н. COVID-19, как возможный фактор риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца / О.Н. Герасименко, А.А. Толмачева, Ю.Д. Зимина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № S7. – С. 10-11.

18. Давыдова, Е.П. Особенности гуморального иммунного ответа у лиц пожилого и старческого возраста в условиях пандемии COVID-19: автореф. дис... канд. биол. наук / Е.П. Давыдова. – СПб: СпбГЭТУ «ЛЭТИ», 2023. – 26с.

19. Диль, С.В. Показатели качества медицинской помощи и изменение клинических характеристик пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в региональном сосудистом центре в период пандемии COVID-19 / С.В. Диль, С.В. Демьянов, В.В. Рябов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 6-15.

20. Евневич, Ю.В. Особенности микробиоты отделяемого нижних дыхательных путей у лиц пожилого и старческого возраста при COVID-19: автореф. дис... канд. биол. наук / Ю.В. Евневич. – СПб: СпбГЭТУ «ЛЭТИ», 2023. – 26с.

21. Есина, Е.Ю. Выраженность депрессии у больных со стабильной ишемической болезнью сердца в период пандемии COVID-19 / Е.Ю. Есина, Ю.А.

Котова, А.А. Зуйкова // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 5-2. – С. 85.

22. Калинина, В.Л. Восстановление и сохранение здоровья женщин периода второго зрелого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца, после перенесенной пандемии COVID-19 / В.Л. Калинина, Н.Я. Прокопьев, Е.Н. Августа [и др.] // Современные вопросы биомедицины. – 2023. – Т. 7, № 1. – С. 17-24.

23. Каменская, О.В. Результаты одноцентрового регистра реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с острым коронарным синдромом на фоне пандемии COVID-19 / О.В. Каменская, А.С. Клиноква, И.Ю. Логинова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 34-40.

24. Карпова, И.С. Особенности течения хронической ишемической болезни сердца после перенесенного COVID-19: предварительные результаты / И.С. Карпова, О.А. Суджаева, О.В. Кошлатая [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2022. – Т. 14, № 4. – С. 373-387.

25. Карпова, И.С. Факторы, влияющие на прогрессирование хронической ишемической болезни сердца, после перенесенной инфекции COVID-19 / И.С. Карпова, О.А. Суджаева, О.В. Кошлатая [и др.] // Медицинские новости. – 2023. – № 5. – С. 9-17.

26. Коков, Л.С. Течение и исходы острого коронарного синдрома в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Л.С. Коков, С.С. Петриков, М.М. Писанкина [и др.] // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2022. – Т. 11, № 2. – С. 238-248.

27. Конради, А.О. Ведение пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в период пандемии COVID-19 в условиях первичной врачебной медико-санитарной помощи / А.О. Конради, О.М. Драпкина, С.В. Недогода [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 4. – С. 464-476.

28. Крючкова, О.Н. Современные рекомендации по диагностике и лечению миокардитов в контексте пандемии коронавирусной инфекции / О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2021. – № 2. – С. 5-10.
29. Кузнецова, А.М. Значение ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в оценке риска осложнений у больных COVID-19 / А.М. Кузнецова, С.С. Слепцова, С.С. Слепцов // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 4. – С. 138-150.
30. Литвиненко, Р.И. Особенности диагностики и лечения ИБС у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / Р.И. Литвиненко, П.В. Суржиков // Вестник терапевта. – 2021. – № 3. – С. 30-45.
31. Литвиненко, Р.И. Течение ишемической болезни сердца в эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции / Р.И. Литвиненко, С.В. Гайдук // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 317-326.
32. Лобанова, М.А. Течение острого коронарного синдрома у мужчин трудоспособного возраста, перенесших COVID-19 / М.А. Любавина, Ю.А. Грызлова, О.А. Козырев // Смоленский медицинский альманах. – 2023. – № 2. – С. 186-189.
33. Любавин, А.В. Особенности течения острого коронарного синдрома у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / А.В. Любавин, С.Н. Котляров // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 101-112.
34. Мамедов, С.Ф. Отношение пола и возраста к наличию ишемической болезни сердца у пациентов при заболевании COVID-19 / С.Ф. Мамедов, С.Ф. Мамедов, С.Н. Копытина [и др.] // Наукосфера. – 2022. – № 12-1. – С. 80-84.
35. Мареев, В.Ю. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала оценки клинического состояния (ШОКС-КОВИД) / В.Ю. Мареев, Ю.Л. Беграмбекова, Ю.В. Мареев // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 11. – С. 35-41.

36. Марцевич, С.Ю. Влияние пандемии COVID-19 на приверженность больных стабильной ишемической болезнью сердца к лекарственной терапии / С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, Е.Д. Жаркова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 1. – С. 99-104.

37. Муминов, Ш.К. Изучение осложнений коронавирусной инфекции у больных ИБС, перенесших COVID-19 / Ш.К. Муминов, Л.И. Абдурасулов, А.К. Турсунбаев [и др.] // Интернаука. – 2023. – № 14-1. – С. 47-49.

38. Намитоков, А.М. Основные подходы к диагностике и лечению острого коронарного синдрома во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 / А.М. Намитоков, О.П. Ишевская, В.И. Фетисова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 86-94.

39. Никишин, А.Г. Сравнительные особенности результатов эхокардиографического исследования у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца с и без коронавирусной инфекции в анамнезе / А.Г. Никишин, Г.У. Муллабаева, С.Я. Абдуллаева [и др.] // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2023. - № 1. – С. 54-56.

40. Носкова, Е.В. Сравнительная характеристика структурных изменений миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19-инфекцию, и без неё / Е.В. Носкова. – Молодежь и медицинская наука в XXI веке. Материалы XXIII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 35-летию со дня образования Кировского государственного медицинского университета. – Киров: Кировский государственный медицинский университет, 2022. – С. 155-157.

41. Обьедкова, Н.Ю. Прогрессирование гиперлипидемии как результат перенесенной новой коронавирусной инфекции у больных ишемической болезнью сердца / Н.Ю. Обьедкова, Г.С. Маль, Е.М. Селихова [и др.] // Innova. – 2023. - № 2. – С. 59-62.

42. Орлова, Н.В. Анализ развития острого коронарного синдрома в период пандемии COVID-19 / Н.В. Орлова, Т.В. Гололобова, Т.Г. Суранова [и др.] //

Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2021. – Т. 29, № S1. – С. 603-606.

43. Орлова, Н.В. Клинико-anamнестические характеристики острого коронарного синдрома после перенесенного COVID-19 / Н.В. Орлова, В.В. Ломайчиков, Т.И. Бонкало [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76, № S5. – С. 533-538.

44. Орлова, Н.В. Изучение клинико-диагностических показателей у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших COVID-19 / Н.В. Орлова, В.В. Ломайчиков, Г.А. Чувараян [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – № 23. – С. 53-57.

45. Петрова, О.В. Анализ течения острого коронарного синдрома после перенесенного COVID-19 / О.В. Петрова, Д.К. Твердохлебова, Г.Р. Шабанова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2022. – Т. 17, № 4. – С. 100-108.

46. Полякова, О.А. Перспективы применения комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца и COVID-19: фокус на эндотелий / О.А. Полякова, А.И. Кочетков, О.Д. Остроумова // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 92-96.

47. Романов, Ю.А. SARS-COV-2, COVID-19 и сердечно-сосудистые осложнения: взгляд с позиции сосудистого эндотелия / Ю.А. Романов // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 17, № 1. – С. 21-28.

48. Рыжков, И.М. Оценка уровня некоторых современных биомаркеров миокардиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью и перенесенным COVID-19 / И.М. Рыжков, О.Л. Белая, Е.В. Коваленко [и др.] // Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 18, № 2-2. – С. 40-41.

49. Сафронова, Э.А. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших COVID-19 / Э.А. Сафронова, Л.В. Рябова, А.В. Зурочка // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2023. – Т. 20, № 1-2. – С. 31-39.

50. Сидорович, Э.К. Современные представления о коррекции артериальной гипертензии у пациентов с ишемическим инсультом, в том числе при коронавирусной инфекции COVID-19 / Э.К. Сидорович // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2021. – № 4. – С. 41-52.

51. Степченко, А.А. Гастроинтестинальные симптомы, липидный профиль и маркеры воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19 / А.А. Степченко, Е.С. Гнездилова, А.В. Тригуб [и др.] // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2022. – № 6. – С. 32-37.

52. Степченко, А.А. Противовоспалительные и гиполипидемические эффекты ребамипида в комплексной реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19 / А.А. Степченко, Е.С. Гнездилова, М.А. Степченко [и др.] // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2022. – № 6. – С. 59-64.

53. Сытая, Ю.С. Ишемическая болезнь сердца у пациентов с COVID-19 / Ю.С. Сытая // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № S2. – С. 174.

54. Ткачева, О.Н. Гериатрия: национальное руководство / О.Н. Ткачева, Е.В. Фролова, Н.Н. Яхно. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 608с.

55. Хабриев, Р.У. Результаты анализа заболеваемости и смертности населения в условиях пандемии COVID-19 / Р.У. Хабриев, В.О. Щепин, А.А. Калининская [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2023. – Т. 31, № 3. – С. 315-318.

56. Хромушин, В.А. Анализ смертности населения Тульской области при хронической ишемической болезни сердца с COVID-19 в 2020-2021 годах / В.А. Хромушин, Р.В. Грачев, О.Н. Борисова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 49-54.

57. Цапаева, Н.Л. Пожилой пациент с острым коронарным синдромом: особенности ведения в период пандемии COVID-19 / Н.Л. Цапаева, Е.Б. Петрова,

А.А. Плешко // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2021. – Т. 5, № 2. – С. 1395-1405.

58. Чазова, И.Е. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания / И.Е. Чазова, О.Ю. Миронова // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 9. – С. 4-7.

59. Шайхлисламова, Э.Р. Заболеваемость ишемическими болезнями сердца населения трудоспособного возраста Приволжского федерального округа в период распространения новой коронавирусной инфекции в 2020 и 2021 гг. / Э.Р. Шайхлисламова, Э.Т. Валеева, А.С. Шасти́н [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № S6. – С. 72-73.

60. Юлдашева, Г.Б. Острый коронарный синдром у больных, перенесших COVID-19 / Г.Б. Юлдашева // Экономика и социум. – 2022. – № 11-2. – С. 827-830.

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

62. Adhikari, S.P. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review / S.P. Adhikari, S. Meng, Y.J. Wu [et al] // Infect Dis Poverty. – 2020. – Vol. 9, N. 1. – P. 29-40.

63. Ahmed, H. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis / H. Ahmed, K. Patel, D.C. Greenwood [et al] // J Rehabil Med. – 2020. – Vol. 52, N. 5. – P. 63-73.

64. Aleksova, A. Long-term effect of SARS-CoV-2 infection on cardiovascular outcomes and all-cause mortality / A. Aleksova, A.L. Fluca, G. Gagno [et al] // Life Sci. – 2022. – N. 310. – P. 121018-121027.

65. Alphonsus, C.S. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier / C.S. Alphonsus, R.N. Rodseth // Anaesthesia. – 2014. – Vol. 69, N. 7. – P. 777-784.

66. Ameratunga, R. Selective IgA Deficiency May Be an Underrecognized Risk Factor for Severe COVID-19 / R. Ameratunga, E. Leung, S.T. Woon [et al] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2023. – Vol. 11, N. 1. – P. 181-186.
67. Anderson, T.J. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion / T.J. Anderson, I.T. Meredith, A.C. Yeung [et al] // *N Engl J Med.* – 1995. – Vol. 332, N. 8. – P. 488-493.
68. Andersen, P. Hypercoagulability and reduced fibrinolysis in hyperlipidemia: relationship to the metabolic cardiovascular syndrome / P. Andersen // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 1992. – Vol. 20, N. 8. – P. 29-31.
69. Azevedo, R.B. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review / R.B. Azevedo, B.G. Botelho, J.V. Hollanda [et al] // *J Hum Hypertens.* – 2021. – Vol. 35, N. 1. – P. 4-11.
70. Bangalore, S. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series / S. Bangalore, A. Sharma, A. Slotwiner [et al] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382, N. 25. – P. 2478-2480.
71. Barman, H.A. Prognostic significance of cardiac injury in COVID-19 patients with and without coronary artery disease / H.A. Barman, A. Atici, I. Sahin [et al] // *Coron Artery Dis.* – 2021. – Vol. 32, N. 5. – P. 359-366.
72. Bassotti, G. Nifedipine and verapamil inhibit the sigmoid colon myoelectric response to eating in healthy volunteers / G. Bassotti, C. Calcara, V. Annese [et al] // *Dis Colon Rectum.* – 1998. – Vol. 41, N. 3. – P. 377-380.
73. Bauerle, A. Increased generalized anxiety, depression and distress during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study in Germany / A. Bauerle, M. Teufel, V. Musche [et al] // *J Public Health (Oxf).* – 2020. – Vol. 42, N. 4. – P. 672-678.
74. Becker, R.C. Anticipating the long-term cardiovascular effects of COVID-19 / R.C. Becker // *J Thromb Thrombolysis.* – 2020. – Vol. 50, N. 3. – P. 512-524.
75. Benke, C. Lockdown, quarantine measures, and social distancing: Associations with depression, anxiety and distress at the beginning of the COVID-19 pandemic among adults from Germany / C. Benke, L.K. Autenrieth, E. Asselmann [et al] // *Psychiatry Res.* – 2020. – N. 293. – P. 113462-113470.

76. Berger, J.S. Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19 / J.S. Berger, D. Kunichoff, S. Adhikari [et al] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2020. – Vol. 40, N. 10. – P. 2539-2547.
77. Bianconi, V. Is Acetylsalicylic Acid a Safe and Potentially Useful Choice for Adult Patients with COVID-19? / V. Bianconi, F. Violi, F. Fallarino [et al] // *Drugs.* – 2020. – Vol. 80, N. 14. – P. 1383-1396.
78. Bikdeli, B. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review / B. Bikdeli, M.V. Madhavan, D. Jimenez [et al] // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 75, N. 23. – P. 2950-2973.
79. Bizien, N. Age is a major risk factor of venous thromboembolism (VTE) / N. Bizien, E. Noel-Savina, C. Tromeur [et al] // *Eur Respir J.* – 2011. – N. 38. – P. 3936-3940.
80. Bourgonje, A.R. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / A.R. Bourgonje, A.E. Abdulle, W. Timens [et al] // *J Pathol.* – 2020. – Vol. 251, N. 3. – P. 228-248.
81. Brojakowska, A. Comorbidities, sequelae, blood biomarkers and their associated clinical outcomes in the Mount Sinai Health System COVID-19 patients / A. Brojakowska, A. Eskandari, M. Bissierier [et al] // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, N. 7. – P. 253660-253667.
82. Buijsers, B. Increased Plasma Heparanase Activity in COVID-19 Patients / B. Buijsers, C. Yanginlar, A. Nooijer [et al] // *Front Immunol.* – 2020. – N. 11. – P. 575047-575055.
83. Cainzos-Achirica, M. Continúa el éxito en la reducción de la mortalidad por cardiopatía isquémica en España: contexto, paradojas y oportunidades para seguir mejorando / M. Cainzos-Achirica, U. Bilal // *Rev Esp Cardiol.* – 2021. – N. 74. – P. 823–826.
84. Camazon, N.V. Long COVID-19 and microvascular disease-related angina / N.V. Camazon, A. Teis, M.J. Membrive [et al] // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* – 2022. – Vol. 75, N. 5. – P. 444-446.

85. Cascella, M. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) / M. Cascella, M. Rajnik, A. Aleem [et al]. - Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. – 16p.
86. Catanzaro, M. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2 / M. Catanzaro, F. Fagiani, M. Racchi [et al] // *Signal Transduct Target Ther.* – 2020. – Vol. 5, N. 1. – P. 84-93.
87. Cizgici, A.Y. COVID-19 myopericarditis: It should be kept in mind in today's conditions / A.Y. Cizgici, H.Z. Agus, M. Yildiz // *Am J Emerg Med.* – 2020. – Vol. 38, N. 7. – P. 1547-1548.
88. Chen, N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, N. 10223. – P. 507-513.
89. Chioh, F.W. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation / F.W. Chioh, S.W. Fong, B.E. Young [et al] // *Elife.* – 2021. – N. 10. – 64909-64931.
90. Choudry, F.A. High Thrombus Burden in Patients With COVID-19 Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / F.A. Choudry, S.M. Hamshere, K.S. Rathod [et al] // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 76, N. 10. – P. 1168-1176.
91. Clerkin, K.J. COVID-19 and Cardiovascular Disease / K.J. Clerkin, J.A. Fried, J. Raikhelkar [et al] // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141, N. 20. – P. 1648-1655.
92. Colafrancesco, S. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? / S. Colafrancesco, C. Alessandri, F. Conti [et al] // *Autoimmun Rev.* – 2020. – Vol. 19, N. 7. – P. 102573-102577.
93. Colling, M.E. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms / M.E. Colling, Y. Kanthi // *Vasc Med.* – 2020. – Vol. 25, N. 5. – P. 471-478.
94. Croce, K. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis / K. Croce, P. Libby // *Curr Opin Hematol.* – 2007. – Vol. 14, N. 1. – P. 55-61.

95. Daniels, L.B. Relation of Statin Use Prior to Admission to Severity and Recovery Among COVID-19 Inpatients / L.B. Daniels, A.M. Sitapati, J. Zhang [et al] // *Am J Cardiol.* – 2020. – N. 136. – P. 149-155.
96. Datta, S.D. A Proposed Framework and Timeline of the Spectrum of Disease Due to SARS-CoV-2 Infection: Illness Beyond Acute Infection and Public Health Implications / S.D. Datta, A. Talwar, J.T. Lee // *JAMA.* – 2020. – Vol. 324, N. 22. – P. 2251-2252.
97. Dehghani, P. North American COVID-19 ST–Segment-Elevation Myocardial Infarction (NACMI) registry: Rationale, design, and implications / P. Dehghani, L.J. Davidson, C.L. Grines [et al] // *Am Heart J.* – 2020. – N. 227. – P. 11-18.
98. Depace, N.L. Long-COVID Syndrome and the Cardiovascular System: A Review of Neurocardiologic Effects on Multiple Systems / N.L. Depace, J. Colombo // *Curr Cardiol Rep.* – 2022. – Vol. 24, N. 11. – P. 1711-1726.
99. Devasahayam, J. Acute severe intestinal obstruction secondary to amlodipine toxicity / J. Devasahayam, U. Pillai, C. Uppaluri // *QJM.* – 2012. – Vol. 105, N. 5. – P. 467-469.
100. Dhakal, B.P. SARS-CoV-2 Infection and Cardiovascular Disease: COVID-19 Heart / B.P. Dhakal, N.K. Sweitzer, J.H. Indik [et al] // *Heart Lung Circ.* – 2020. – Vol. 29, N. 7. – P. 973-987.
101. Durmus, M.E. The relationship between vitamin D deficiency and mortality in older adults before and during COVID-19 pandemic / M.E. Durmus, O. Kara, M. Kara [et al] // *Heart Lung.* – 2023. – N. 57. – P. 117-123.
102. Falcinelli, E. Role of endothelial dysfunction in the thrombotic complications of COVID-19 patients / E. Falcinelli, E. Petito, C. Becattini [et al] // *J Infect.* – 2021. – Vol. 82, N. 5. – P. 186-230.
103. Fedson, D.S. Pandemic influenza: a potential role for statins in treatment and prophylaxis / D.S. Fedson // *Clin Infect Dis.* – 2006. – Vol. 43, N. 2. – P. 199-205.

104. Flammer, A.J. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis / A.J. Flammer, I. Sudano, F. Hermann [et al] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117, N. 17. – P. 2262-2269.
105. Fox, S.E. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans / S.E. Fox, A. Akmatbekov, J.L. Harbert [et al] // *Lancet Respir Med*. – 2020. – Vol. 8, N. 7. – P. 681-686.
106. Galloway, J.B. A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: An observational cohort study / J.B. Galloway, S. Norton, R.D. Barker [et al] // *J Infect*. – 2020. – Vol. 81, N. 2. – P. 282-288.
107. Gan, J.M. Atypical presentation of COVID-19 in hospitalised older adults / J.M. Gan, J. Kho, M. Akhunbay-Fudge [et al] // *Ir J Med Sci*. – 2021. – Vol. 190, N. 2. – P. 469-474.
108. Garcia, J.E. Impact of Coronavirus-19 Pandemic and Lockdown on Admissions for Ischemic Heart Disease / J.E. Garcia, M.I. Guevara, E.S. Garcia [et al] // *Cardiol Cardiovasc Med*. – 2022. – Vol. 6, N. 4. – P. 353-363.
109. Giamarellos-Bournoulis, E.J. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure / E.J. Giamarellos-Bournoulis, M.G. Netea, N. Rovina [et al] // *Cell Host Microbe*. – 2020. – Vol. 27, N. 6. – P. 992-1000.
110. Giannakopoulos, B. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome / B. Giannakopoulos, S.A. Krilis // *N Engl J Med*. – 2013. – Vol. 368, N. 11. – P. 1033-1044.
111. Gimbrone, M.A. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis / M.A. Gimbrone, G. Garcia-Cardena // *Circ Res*. – 2016. – Vol. 118, N. 4. - P. 620-636.
112. Gorog, D.A. Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium / D.A. Gorog, R.F. Storey, P.A. Gurbel [et al] // *Nat Rev Cardiol*. – 2022. – Vol. 19, N. 7. – P. 475-495.

113. Goshua, G. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study / G. Goshua, A.B. Pine, M.L. Meizlish [et al] // *Lancet Haematol.* – 2020. – Vol. 7, N. 8. – P. 575-582.
114. Guan, W.J. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu [et al] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382, N. 18. – P. 1708-1720.
115. Guervilly, C. Circulating Endothelial Cells as a Marker of Endothelial Injury in Severe COVID-19 / C. Guervilly, S. Burtey, F. Sabatier [et al] // *J Infect Dis.* – 2020. – Vol. 222, N. 11. – P. 1789-1793.
116. Gulik, R.M. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines / R.M. Gulik, H.C. Lane, H. Masur [et al]. - Bethesda (MD): National Institutes of Health (US), 2021. – 251p.
117. Guo, B. Long-term cardiac symptoms following COVID-19: a systematic review and meta-analysis / B. Guo, C. Zhao, M.Z. He [et al] // *medRxiv.* – 2023. – N. 1. – P. 23284620-23284639.
118. Guo, T. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / T. Guo, Y. Fan, M. Chen [et al] // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5, N. 7. – P. 811-818.
119. Guo, Y.R. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status / Y.R. Guo, Q.D. Cao, Z.S. Hong [et al] // *Mil Med Res.* – 2020. – Vol. 7, N. 1. – P. 11-20.
120. Gutierrez, E. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease / E. Gutierrez, A.J. Flammer, L.O. Lerman [et al] // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34, N. 41. – P. 3175-3181.
121. Guzik, T.J. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options / T.J. Guzik, S.A. Mohiddin, A. Dimarco [et al] // *Cardiovasc Res.* – 2020. – Vol. 116, N. 10. – P. 1666-1687.
122. Haimovich, A.D. Development and Validation of the Quick COVID-19 Severity Index: A Prognostic Tool for Early Clinical Decompensation / A.D. Haimovich,

N.G. Ravindra, S. Stoytchev [et al] // *Ann Emerg Med.* – 2020. – Vol. 76, N. 4. – P. 442-453.

123. Helms, J. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study / J. Helms, C. Tacquard, F. Severac [et al] // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46, N. 6. – P. 1089-1098.

124. Hendren, N.S. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome / N.S. Hendren, M.H. Drazner, B. Bozkurt [et al] // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141, N. 23. – P. 1903-1914.

125. Hof, A.W. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group / A.W. Hof, A. Liem, H. Suryapranata [et al] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97, N. 23. – P. 2302-2306.

126. Hojyo, S. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality / S. Hojyo, M. Uchida, K. Tanaka [et al] // *Inflamm Regen.* – 2020. – N. 40. – P. 37-43.

127. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, N. 10223. – P. 497-506.

128. Huertas, A. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? / A. Huertas, D. Montani, L. Savale [et al] // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 56, N. 1. – P. 2001634-2001638.

129. Hui, P. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review / P. Hui, D.J. Cook, W. Lim [et al] // *Chest.* – 2011. – Vol. 139, N. 2. – P. 271-278.

130. Imran, M.M. Neutrophil/lymphocyte ratio-A marker of COVID-19 pneumonia severity / M.M. Imran, U. Ahmad, U. Usman [et al] // *Int J Clin Pract.* – 2021. – Vol. 75, N. 4. – P. 13698-13705.

131. Junior, R.A. The Impact of COVID-19 on the Cardiovascular System / R.A. Junior, A. Duraes, L. Roever [et al] // *Rev Assoc Med Bras (1992).* – 2021. – Vol. 67, N. 1. – P. 163-167.

132. Kadavath, S. Cardiac Catheterization Laboratory Volume Changes During COVID-19-Findings from a Cardiovascular Fellows Consortium / S. Kadavath, J. Mohan, S. Ashraf [et al] // *Am J Cardiol.* – 2020. – N. 130. – P. 168-169.

133. Kakihana, Y. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management / Y. Kakihana, T. Ito, M. Nakahara [et al] // *J Intensive Care.* – 2016. – N. 4. – P. 22-31.

134. Kaufmann, C.C. Association of Interleukin-32 and Interleukin-34 with Cardiovascular Disease and Short-Term Mortality in COVID-19 / C.C. Kaufmann, A. Ahmed, M. Muthspiel [et al] // *J Clin Med.* – 2023. – Vol. 12, N. 3. – P. 975-987.

135. Kaye, A. Impact of COVID-19 infection on the cardiovascular system: An evidence-based analysis of risk factors and outcomes / A. Kaye, A.L. Spence, M. Mayerle [et al] // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* – 2021. – Vol. 35, N. 3. – P. 437-448.

136. Kim, K. Fear of COVID-19 and social distancing on the health behavior of coronary heart disease patients / K. Kim, J. Yu // *Appl Nurs Res.* – 2023. – N. 69. – P. 151664-151669.

137. Kimura, T. Comparisons of baseline demographics, clinical presentation, and long-term outcome among patients with early, late, and very late stent thrombosis of sirolimus-eluting stents: Observations from the Registry of Stent Thrombosis for Review and Reevaluation (RESTART) / T. Kimura, T. Morimoto, K. Kozuma [et al] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122, N. 1. – P. 52-61.

138. King, J.T. Development and validation of a 30-day mortality index based on pre-existing medical administrative data from 13,323 COVID-19 patients: The Veterans Health Administration COVID-19 (VACO) Index / J.T. King, J.S. Yoon, C.T. Rentsch [et al] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, N. 11. – P. 241825-241840.

139. Kite, T.A. The Direct and Indirect Effects of COVID-19 on Acute Coronary Syndromes / T.A. Kite, S. Pallikadavath, C.P. Gale [et al] // *Cardiol Clin.* – 2022. – Vol. 40, N. 3. – P. 309-320.

140. Kitta, Y. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease / Y. Kitta, J. Obata, T. Nakamura [et al] // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol. 53, N. 4. – P. 323-330.

141. Klok, F.A. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F.A. Klok, M.J. Kruip, N.J. Meer [et al] // *Thromb Res.* – 2020. – N. 191. – P. 145-147.

142. Klok, F.A. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis / F.A. Klok, M.J. Kruip, N.J. Meer [et al] // *Thromb Res.* – 2020. – N. 191. – P. 148-150.

143. Knight, S.R. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score / S.R. Knight, A. Ho, R. Pius [et al] // *BMJ.* – 2020. – N. 370. – P. 3339-3351.

144. Kurtipek, E. Factors Affecting Duration of Hospital Stay in Deceased COVID-19 Patients / E. Kurtipek, M. Mermer, B. Yildirim [et al] // *Int J Gen Med.* – 2023. – N. 16. – P. 929-936.

145. Kurz, D.J. Cardiovascular aspects of COVID-19 / D.J. Kurz, F.R. Eberli // *Swiss Med Wkly.* – 2020. – N. 150. – P. 20417-20426.

146. Lakhani, H.V. Systematic Review of Clinical Insights into Novel Coronavirus (CoVID-19) Pandemic: Persisting Challenges in U.S. Rural Population / H.V. Lakhani, S.S. Pillai, M. Zehra [et al] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2020. – Vol. 17, N. 12. – P. 4279-4292.

147. Lala, A. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection / A. Lala, K.W. Johnson, J.L. Januzzi [et al] // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 76, N. 5. – P. 533-546.

148. Lalani, K. Cardiovascular complications and predictors of mortality in hospitalized patients with COVID-19: a cross-sectional study from the Indian subcontinent / K. Lalani, S. Seshadri, J. Samanth [et al] // *Trop Med Health.* – 2022. – Vol. 50, N. 1. – P. 55-65.

149. Langnau, C. Platelet Activation and Plasma Levels of Furin Are Associated With Prognosis of Patients With Coronary Artery Disease and COVID-19 / C. Langnau, A.K. Rohlfing, S. Gekeler [et al] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2021. – Vol. 41, N. 6. – P. 2080-2096.

150. Law, S.S. Clinical Implications of IL-32, IL-34 and IL-37 in Atherosclerosis: Speculative Role in Cardiovascular Manifestations of COVID-19 / S.S. Law, R. Puranik, J. Fan [et al] // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – N. 8. – P. 630767-630778.

151. Lax, S.F. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome : Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series / S.F. Lax, K. Skok, P. Zechner [et al] // *Ann Intern Med.* – 2020. – Vol. 173, N. 5. – P. 350-361.

152. Le, R.Q. FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome / R.Q. Le, L. Li, W. Yuan [et al] // *Oncologist.* – 2018. – Vol. 23, N. 8. – P. 943-947.

153. Lee, S.G. Coagulopathy associated with COVID-19 / S.G. Lee, M. Fralick, M. Sholzberg // *CMAJ.* – 2020. – Vol. 192, N. 21. – P. 583-584.

154. Li, P. Implications of cardiac markers in risk-stratification and management for COVID-19 patients / P. Li, W. Wu, T. Zhang [et al] // *Crit Care.* – 2021. – Vol. 25, N. 1. – P. 158-171.

155. Liang, W. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19 / W. Liang, H. Liang, L. Ou [et al] // *JAMA Intern Med.* – 2020. – Vol. 180, N. 8. – P. 1081-1089.

156. Libby, P. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease / P. Libby, T. Luscher // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41, N. 32. – P. 3038-3044.

157. Lim, S.L. Impact of COVID-19 on health-related quality of life in patients with cardiovascular disease: a multi-ethnic Asian study / S.M. Lim, K.L. Woo, E. Lim [et al] // *Health Qual Life Outcomes.* – 2020. – Vol. 18, N. 1. – P. 387-393.

158. Lin, S.M. Clinical and laboratory predictors for disease progression in patients with COVID-19: A multi-center cohort study / S.M. Lin, A.C. Huang, T.H. Chiu [et al] // *Biomed J.* – 2023. – Vol. 46, N. 1. – P. 100-109.
159. Lindner, D. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases / D. Lindner, A. Fitzek, H. Brauningner [et al] // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5, N. 11. – P. 1281-1285.
160. Lippi, G. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis / G. Lippi, E.J. Favaloro // *Thromb Haemost.* – 2020. – Vol. 120, N. 5. – P. 876-878.
161. Lippi, G. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis / G. Lippi, M. Plebani, B.M. Henry // *Clin Chim Acta.* – 2020. – N. 506. – P. 145-148.
162. Liu, B. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? / B. Liu, M. Li, Z. Zhou [et al] // *J Autoimmun.* – 2020. – N. 111. – P. 102452-102459.
163. Liu, P.P. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System / P.P. Liu, A. Blet, D. Smyth [et al] // *Circulation.* – 2020. – Vol. 142, N. 1. – P. 68-78.
164. Lo, Y.S. Cardiovascular complications of COVID-19 / Y.S. Lo, C. Jok, H.F. Tse // *Hong Kong Med J.* – 2022. – Vol. 28, N. 3. – P. 249-256.
165. Loelius, S.G. The HIV protease inhibitor, ritonavir, dysregulates human platelet function in vitro / S.G. Loelius, K.L. Lannan, N. Blumberg [et al] // *Thromb Res.* – 2018. – N. 169. – P. 96-104.
166. Loffredo, L. Enhanced NOX-2 derived oxidative stress in offspring of patients with early myocardial infarction / L. Loffredo, F. Martino, A.M. Zicari [et al] // *Int J Cardiol.* – 2019. – N. 293. – P. 56-59.
167. Lopez-Leon, S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, C. Perelman [et al] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, N. 1. – P. 16144-16155.

168. Lovato, A. Clinical Presentation of COVID-19: A Systematic Review Focusing on Upper Airway Symptoms / A. Lovato, C. Filippis // *Ear Nose Throat J.* – 2020. – Vol. 99, N. 9. – P. 569-576.

169. Lubos, E. Glutathione peroxidase-1 deficiency augments proinflammatory cytokine-induced redox signaling and human endothelial cell activation / E. Lubos, N.J. Kelly, S.R. Oldebeken [et al] // *J Biol Chem.* – 2011. – Vol. 286, N. 41. – P. 35407-35417.

170. Luo, X. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019 / X. Luo, W. Zhou, X. Yan [et al] // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol. 71, N. 16. – P. 2174-2179.

171. Luscher, T.F. Endothelium-dependent contractions to acetylcholine in the aorta of the spontaneously hypertensive rat / T.F. Luscher, P.M. Vanhoutte // *Hypertension.* – 1986. – Vol. 8, N. 4. – P. 344-348.

172. Maehl, N. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Avoidance of Health Care, Symptom Severity, and Mental Well-Being in Patients With Coronary Artery Disease / N. Maehl, M. Bleckwenn, S.G. Riedel-Heller [et al] // *Front Med (Lausanne).* – 2021. – N. 8. – P. 760265-760280.

173. Malas, M.B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis / M.B. Malas, I.N. Naazie, N. Elsayed [et al] // *EClinicalMedicine.* – 2020. – N. 29. – P. 100639-100647.

174. Malik, P. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis / P. Malik, U. Patel, D. Mehta [et al] // *BMJ Evid Based Med.* – 2021. – Vol. 26, N. 3. – P. 107-108.

175. Marnell, L. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation / L. Marnell, C. Mold, T.W. Clos // *Clin Immunol.* – 2005. – Vol. 117, N. 2. – P. 104-111.

176. Masi, P. Systemic Inflammatory Response Syndrome Is a Major Contributor to COVID-19-Associated Coagulopathy: Insights From a Prospective, Single-Center Cohort Study / P. Masi, G. Hekimian, M. Lejeune [et al] // *Circulation.* – 2020. – Vol. 142, N. 6. – P. 611-614.

177. Mastroso, I. What is the impact of post-COVID-19 syndrome on health-related quality of life and associated factors: a cross-sectional analysis / I. Mastroso, G.D. Duca, C. Pinnetti [et al] // *Health Qual Life Outcomes*. – 2023. – Vol. 21, N. 1. – P. 28-36.
178. Mehta, P. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown [et al] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, N. 10229. – P. 1033-1034.
179. Meo, S.A. Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV / S.A. Meo, A.M. Alhowikan, T. Al-Khlaiwi [et al] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2020. – Vol. 24, N. 4. – P. 2012-2019.
180. Meyer, A.A. Using a Systems Approach to Explore the Mechanisms of Interaction Between Severe Covid-19 and Its Coronary Heart Disease Complications / A.A. Meyer, E.H. Mathews, A.G. Gous [et al] // *Front Cardiovasc Med*. – 2022. – N. 9. – P. 737592-737622.
181. Middeldorp, S. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 / S. Middeldorp, M. Coppens, T.F. Haaps [et al] // *J Thromb Haemost*. – 2020. – Vol. 18, N. 8. – P. 1995-2002.
182. Millar, F.R. The pulmonary endothelium in acute respiratory distress syndrome: insights and therapeutic opportunities / F.R. Millar, C. Summers, M.J. Griffiths [et al] // *Thorax*. – 2016. – Vol. 71, N. 5. – P. 462-473.
183. Mitrani, R.D. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors / R.D. Mitrani, N. Dabas, J.J. Goldberger // *Heart Rhythm*. – 2020. – Vol. 17, N. 11. – P. 1984-1990.
184. Mozaffarian, D. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go [et al] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131, N. 4. – P. 29-322.
185. Murat, Y. The role of neutrophil/lymphocyte ratio in determining COVID-19 mortality / Y. Murat, M.U. Sener, K. Suna [et al] // *J Izmir Chest Hosp*. – 2022. – Vol. 36, N. 1. – P. 7-13.

186. Nagele, M.P. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications / M.P. Nagele, B. Haubner, F.C. Tanner [et al] // *Atherosclerosis*. – 2020. – N. 314. – P. 58-62.
187. Nalbandian, A. Post-acute COVID-19 syndrome / A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta [et al] // *Nat Med*. – 2021. – Vol. 27, N. 4. – P. 601-615.
188. Nicolai, L. Immunothrombotic Dysregulation in COVID-19 Pneumonia Is Associated With Respiratory Failure and Coagulopathy / L. Nicolai, A. Leunig, S. Brambs [et al] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142, N. 12. – P. 1176-1189.
189. Nieuwdorp, M. Tumor necrosis factor-alpha inhibition protects against endotoxin-induced endothelial glycocalyx perturbation / M. Nieuwdorp, M.C. Meuwese, H.L. Mooij [et al] // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 202, N. 1. – P. 296-303.
190. O'Sullivan, O. Long-term sequelae following previous coronavirus epidemics / O. O'Sullivan // *Clin Med (Lond)*. – 2021. – Vol. 21, N. 1. – P. 68-70.
191. Oliveira, T.C. The Glittre-ADL test in non-hospitalized patients with post-COVID-19 syndrome and its relationship with muscle strength and lung function / T.C. Oliveira, D.G. Gardel, A.T. Ghetti [et al] // *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. – 2022. – N. 100. – P. 105797-105804.
192. Ouanes, S. Physical and Psychosocial Well-Being of Hospitalized and Non-Hospitalized Patients With COVID-19 Compared to the General Population in Qatar / S. Ouanes, H. Al-Amin, N.B. Hussein [et al] // *Front Psychiatry*. – 2021. – N. 12. – P. 792058-792067.
193. Panigada, M. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis / M. Panigada, N. Bottino, P. Tagliabue [et al] // *J Thromb Haemost*. – 2020. – Vol. 18, N. 7. – P. 1738-1742.
194. Park, J.E. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients / J.E. Park, K.C. Chung, J.H. Song [et al] // *J Clin Med*. – 2018. – Vol. 7, N. 10. – P. 333-342.

195. Pennathur, S. Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease / S. Pennathur, J.W. Heinecke // *Curr Diab Rep.* – 2007. – Vol. 7, N. 4. – P. 257-264.
196. Penny, W.F. Improvement of coronary artery endothelial dysfunction with lipid-lowering therapy: heterogeneity of segmental response and correlation with plasma-oxidized low density lipoprotein / W.F. Penny, O. Ben-Yehuda, K. Kuroe [et al] // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. – Vol. 37, N. 3. – P. 766-774.
197. Pepera, G. Epidemiology, risk factors and prognosis of cardiovascular disease in the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic era: a systematic review / G. Pepera, M.S. Tribali, L. Batalok [et al] // *Rev Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 23, N. 1. – P. 28-36.
198. Petersen-Uribe, A. Impaired Myocardial Function Is Prognostic for Severe Respiratory Failure in the Course of COVID-19 Infection / A. Petersen-Uribe, A. Avdiu, P. Martus [et al] // *Front Cardiovasc Med.* - 2021. – N. 8. – P. 584108-584118.
199. Plazak, W. SARS-CoV-2 infection and SLE: endothelial dysfunction, atherosclerosis, and thrombosis / W. Plazak, L. Drabik // *Clin Rheumatol.* – 2023. – Vol. 42, N. 10. – P. 2691-2702.
200. Pober, J.S. Evolving functions of endothelial cells in inflammation / J.S. Pober, W.C. Sessa // *Nat Rev Immunol.* – 2007. – Vol. 7, N. 10. – P. 803-815.
201. Prabhakaran, D. Cardiovascular Risk Factors and Clinical Outcomes among Patients Hospitalized with COVID-19: Findings from the World Heart Federation COVID-19 Study / D. Prabhakaran, K. Singh, D. Kondal [et al] // *Glob Heart.* – 2022. – Vol. 17, N. 1. – P. 40-59.
202. Puccetti, L. Hypercoagulable state in hypercholesterolemic subjects assessed by platelet-dependent thrombin generation: in vitro effect of cerivastatin / L. Puccetti, F. Bruni, M.D. Renzo [et al] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 1999. – Vol. 3, N. 5. – P. 197-204.
203. Puntmann, V.O. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) /

V.O. Puntmann, M.L. Carerj, I. Wieters [et al] // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5, N. 11. – P. 1265-1273.

204. Qin, C. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu [et al] // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol. 71, N. 15. – P. 762-768.

205. Radenkovic, D. Cholesterol in Relation to COVID-19: Should We Care about It? / D. Radenkovic, S. Chawla, M. Pirro [et al] // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9, N. 6. – P. 1909-1917.

206. Rafnsson, A. Endothelin-1 increases expression and activity of arginase 2 via ETB receptors and is co-expressed with arginase 2 in human atherosclerotic plaques / A. Rafnsson, L.P. Matic, M. Lengquist [et al] // *Atherosclerosis.* – 2020. – N. 292. – P. 215-223.

207. Rahi, M.S. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review / M.S. Rahi, V. Jindal, S.P. Reyes [et al] // *Ann Hematol.* – 2021. – Vol. 100, N. 2. – P. 309-320.

208. Rajpal, S. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection / S. Rajpal, M.S. Tong, J. Borchers [et al] // *JAMA Cardiol.* – 2021. – Vol. 6, N. 1. – P. 116-118.

209. Raisi-Estabragh, Z. Cardiovascular disease and mortality sequelae of COVID-19 in the UK Biobank / Z. Raisi-Estabragh, J. Cooper, A. Salih [et al] // *Heart.* – 2022. – Vol. 109, N. 2. – P. 119-126.

210. Ram-Mohan, N. SARS-CoV-2 RNAemia Predicts Clinical Deterioration and Extrapulmonary Complications from COVID-19 / N. Ram-Mohan, D. Kim, E.J. Zudock [et al] // *Clin Infect Dis.* – 2022. – Vol. 74, N. 2. – P. 218-226.

211. Rezel-Potts, E. Cardiometabolic outcomes up to 12 months after COVID-19 infection. A matched cohort study in the UK / E. Rezel-Potts, A. Douiri, X. Sun [et al] // *PLoS Med.* – 2022. – Vol. 19, N. 7. – P. 1004052-1004069.

212. Robba, C. Coagulative Disorders in Critically Ill COVID-19 Patients with Acute Distress Respiratory Syndrome: A Critical Review / C. Robba, D. Battaglini, L. Ball [et al] // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10, N. 1. – P. 140-152.

213. Rodriguez-Leor, O. In-hospital outcomes of COVID-19 ST-elevation myocardial infarction patients / O. Rodriguez-Leor, A.B. Alvarez, A.P. Prado [et al] // *EuroIntervention*. – 2021. – Vol. 16, N. 17. – P. 1426-1433.
214. Rovas, A. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study / A. Rovas, I. Osiaevi, K. Buscher [et al] // *Angiogenesis*. – 2021. – Vol. 24, N. 1. – P. 145-157.
215. Ruan, Q. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang [et al] // *Intensive Care Med*. – 2020. – Vol. 46, N. 5. – P. 846-848.
216. Rubio-Gayosso, I. Reactive oxygen species mediate modification of glycocalyx during ischemia-reperfusion injury / I. Rubio-Gayosso, S.H. Platts, B.R. Duling // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2006. – Vol. 290, N. 6. – P. 2247-2256.
217. Rusu, I. Acute myocardial injury in patients with COVID-19: Possible mechanisms and clinical implications / I. Rusu, M. Turlacu, M.M. Micheu // *World J Clin Cases*. – 2022. – Vol. 10, N. 3. – P. 762-766.
218. Sabioni, L. Long-term assessment of systemic microcirculatory function and plasma cytokines after coronavirus disease 2019 (COVID-19) / L. Sabioni, A. Lorenzo, H.C. Castro-Faria-Neto [et al] // *Braz J Infect Dis*. – 2023. – Vol. 27, N. 1. – P. 102719-102725.
219. Sanders, D.W. SARS-CoV-2 requires cholesterol for viral entry and pathological syncytia formation / D.W. Sanders, C.C. Jumper, P.J. Ackerman [et al] // *Elife*. – 2021. – N. 10. – P. 65962-66008.
220. Sarkar, M. Mechanisms of hypoxemia / M. Sarkar, N. Niranjana, P.K. Banyal // *Lung India*. – 2017. – Vol. 34, N. 1. – P. 47-60.
221. Sattar, Y. COVID-19 cardiovascular epidemiology, cellular pathogenesis, clinical manifestations and management / Y. Sattar, W. Ullah, H. Rauf [et al] // *Int J Cardiol Heart Vasc*. – 2020. – N. 29. – P. 100589-100596.
222. Savarrakhsh, A. An exploration of the characteristics of COVID-19 patients referred to a central cardiology hospital with acute coronary syndrome / A.

Savarrakhsh, A. Salari, S.F. Mirrazeghi [et al] // *Indian Heart J.* – 2022. – Vol. 74, N. 2. – P. 135-138.

223. Scala, I. Autonomic Dysfunction during Acute SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review / I. Scala, P.A. Rizzo, S. Bellavia [et al] // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11, N. 13. – P. 3883-3913.

224. Scudiero, F. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: prevalence, predictors and clinical outcome / F. Scudiero, A. Silverio, M.D. Maio [et al] // *Thromb Res.* – 2021. – N. 198. – P. 34-39.

225. Shafeghat, M. How Stable Ischemic Heart Disease Leads to Acute Coronary Syndrome in COVID-19? / M. Shafeghat, A. Aminorroaya, N. Rezaei // *Acta Biomed.* – 2021. – Vol. 92, N. 5. – P. 2021512-2021519.

226. Shahin, Y. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on endothelial dysfunction: a meta-analysis of randomised controlled trials / Y. Shahin, J.A. Khan, N. Samuel [et al] // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 216, N. 1. – P. 7-16.

227. Shrestha, A.B. Long COVID Syndrome and Cardiovascular Manifestations: A Systematic Review and Meta-Analysis / A.B. Shrestha, A. Mehta, P. Pokharel [et al] // *Diagnostics (Basel).* – 2023. – Vol. 13, N. 3. – P. 491-500.

228. Silva, R.B. Autonomic dysfunction in COVID-19 patients receiving mechanical ventilation: A cross-sectional study / R.B. Silva, V.R. Neves, M.C. Barros [et al] // *Sao Paulo Med J.* – 2023. – Vol. 141, N. 6. – P. 2022513-2022519.

229. Simadibrata, D.M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis / D.M. Simadibrata, J. Calvin, A.D. Wijaya [et al] // *Am J Emerg Med.* – 2021. – N. 42. – P. 60-69.

230. Singhal, T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) / T. Singhal // *Indian J Pediatr.* – 2020. – Vol. 87, N. 4. – P. 281-286.

231. Siregar, J. Serum homocysteine level and severity of coronavirus disease-2019 (COVID-19) / J. Siregar, D. Darmadi // *Rom J Intern Med.* – 2023. – Vol. 61, N. 2. – P. 106-111.

232. Slutsky, A.S. Ventilator-induced lung injury / A.S. Slutsky, V.M. Ranieri // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369, N. 22. – P. 2126-2136.

233. Soumya, R.S. Impact of COVID-19 on the Cardiovascular System: A Review of Available Reports / R.S. Soumya, T.G. Unni, K.G. Raghu // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2021. – Vol. 35, N. 3. – P. 411-425.
234. Souteyrand, G. Mechanisms of stent thrombosis analysed by optical coherence tomography: insights from the national PESTO French registry / G. Souteyrand, N. Amabile, L. Mangin [et al] // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37, N. 15. – P. 1208-1216.
235. Tajmirriahi, M. The clinical manifestation and outcome of COVID-19 in patients with a history of ischemic heart disease; a retrospective case-control study / M. Tajmirriahi, R. Sami, M. Mansourian [et al] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2023. – Vol. 23, N. 1. – P. 241-249.
236. Tang, N. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang [et al] // *J Thromb Haemost.* – 2020. – Vol. 18, N. 4. – P. 844-847.
237. Tay, M.Z. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / M.Z. Tay, C.M. Poh, L. Renia [et al] // *Nat Rev Immunol.* – 2020. – Vol. 20, N. 6. – P. 363-374.
238. Teuwen, L.A. COVID-19: the vasculature unleashed / L.A. Teuwen, V. Geldhof, A. Pasut [et al] // *Nat Rev Immunol.* – 2020. – Vol. 20, N. 7. – P. 389-391.
239. Tjaden, K. Hypercholesterolemia induces vascular cell dysfunction: molecular basis for atherosclerosis / K. Tjaden, E. Pardali, J. Waltenberger // *Austin J Vasc Med.* – 2015. – N. 2. – P. 1-9.
240. Tong, M. Elevated Expression of Serum Endothelial Cell Adhesion Molecules in COVID-19 Patients / M. Tong, Y. Jiang, D. Xia [et al] // *J Infect Dis.* – 2020. – Vol. 222, N. 6. – P. 894-898.
241. Uchimido, R. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis / R. Uchimido, E.P. Schmidt, N.I. Shapiro // *Crit Care.* – 2019. – Vol. 23, N. 1. – P. 16-27.

242. Varga, Z. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger [et al] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, N. 10234. – P. 1417-1418.
243. Villalba, G.C. Impact of the presence of heart disease, cardiovascular medications and cardiac events on outcome in COVID-19 / G.C. Villalba, I.J. Amat-Santos, C. Duenas [et al] // *Cardiol J*. – 2021. – Vol. 28, N. 3. – P. 360-368.
244. Vosko, I. Impact of COVID-19 on Cardiovascular Disease / I. Vosko, A. Zirlik, H. Bugger // *Viruses*. – 2023. – Vol. 15, N. 2. – P. 508-538.
245. Wagner, D.D. The Weibel-Palade body: the storage granule for von Willebrand factor and P-selectin / D.D. Wagner // *Thromb Haemost*. – 1993. – Vol. 70, N. 1. – P. 105-110.
246. Wang, C. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients / C. Wang, J. Xie, L. Zhao [et al] // *EBioMedicine*. – 2020. – N. 57. – P. 102833-102841.
247. Wang, H. The role of high cholesterol in age-related COVID19 lethality / H. Wang, Z. Yuan, M.A. Pavel [et al] // *bioRxiv*. – 2021. – N. 6. – P. 86249-86267.
248. Wang, T. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19 / T. Wang, Z. Du, F. Zhu [et al] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, N. 10228. – P. 52-53.
249. Wang, W. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks / W. Wang, C.Y. Wang, S.I. Wang [et al] // *EClinicalMedicine*. – 2022. – N. 53. – P. 101619-101629.
250. Wang, Y. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures / Y. Wang, Y. Wang, Y. Chen [et al] // *J Med Virol*. – 2020. – Vol. 92, N. 6. – P. 568-576.
251. Wichmann, D. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study / D. Wichmann, J.P. Sperhake, M. Lutgehetmann [et al] // *Ann Intern Med*. – 2020. – Vol. 173, N. 4. – P. 268-277.

262. Ya'Qoub, L. Sex and gender differences in COVID-19: More to be learned! / L. Ya'Qoub, I.Y. Elgendy, C.J. Pepine // *Am Heart J Plus*. – 2021. – N. 3. – P. 100011-100015.
263. Yildirim, E. Acute myocarditis mimicking myocardial infarction can misdirect the diagnostic approach / E. Yildirim, B. Bugan, M. Koklu [et al] // *International Journal of the Cardiovascular Academy*. – 2016. – N. 2. – P. 12–15.
264. Yildiz, H. Validation of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Cut-off Value Associated with High In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients / H. Yildiz, D. Castanares-Zapatero, G. Pierman [et al] // *In J Gen Med*. – 2021. – N. 14. – P. 5111-5117.
265. Zdanyte, M. Risk assessment in COVID-19: Prognostic importance of cardiovascular parameters / M. Zdanyte, P. Martus, J. Nестele [et al] // *Clin Cardiol*. – 2022. – Vol. 45, N. 9. – P. 943-951.
266. Zhang, H.X. Circulating Cytokines and Lymphocyte Subsets in Patients Who Have Recovered from COVID-19 / H.X. Zhang, X. Li, X. Li [et al] // *Biomed Res Int*. – 2020, N. 2020. – P. 709-715.
267. Zhang, L. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome / L. Zhang, X. Feng, D. Zhang [et al] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142, N. 2. – P. 114-128.
268. Zhang, S. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction / S. Zhang // *Basic Res Cardiol*. – 2008. – Vol. 103, N. 5. – P. 398-406.
269. Zhang, W. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China / W. Zhang, Y. Zhao, F. Zhang [et al] // *Clin Immunol*. – 2020. – N. 214. – P. 108393-108397.
270. Zheng, Y.Y. COVID-19 and the cardiovascular system / Y.Y. Zheng, Y.T. Ma, J.Y. Zhang [et al] // *Nat Rev Cardiol*. – 2020. – Vol. 17, N. 5. – P. 259-260.
271. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, N. 10229. – P. 1054-1062.

272. Zuurbier, C.J. Short-term hyperglycemia increases endothelial glycocalyx permeability and acutely decreases lineal density of capillaries with flowing red blood cells / C.J. Zuurbier, C. Demirci, A. Koeman [et al] // J Appl Physiol (1985). – 2005. – Vol. 99, N. 4. – P. 1471-1476.