

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНО**

**ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО
КОРОНАРНОГО СИНДРОМА**

(Монография)



Бухара - 2025

ISBN 978-9943-8809-3-1

Автор:

Ганиева Шахзода Шавкатовна

Доцент кафедры Педиатрии №2 Бухарского государственного медицинского института, DSc

Рецензенты:

1. **Наврузова Ш.И.**- заведующая кафедрой Педиатрии №1 Бухарского государственного медицинского института, д.м.н., профессор
2. **Нуралиев Н.А.** – заведующий кафедрой Микробиологии, вирусологии и иммунологии Бухарского государственного медицинского института, д.м.н., профессор

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	5
ГЛАВА I. Современные этиопатогенетические механизмы острого коронарного синдрома.....	11
ГЛАВА II. Клинические особенности острого коронарного синдрома.....	40
ГЛАВА III. Результаты оценки цитокинового статуса больных острым коронарным синдромом.	57
ГЛАВА IV. Корреляционный анализ иммунологических, биохимических и функциональных показателей при остром коронарном синдроме.....	77
ВЫВОДЫ.....	86
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	88

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- СЗ – компонент комплемента
- IFN - интерферон
- IGF – инсулиноподобный фактор роста
- IL - интерлейкин
- TGF – трансформирующий фактор роста
- Th – Т лимфоциты хелперы
- TNF – фактор некроза опухоли
- VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АЛТ - аланинаминотрансфераза
- АСТ - аспартатаминотрансфераза
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- СРБ – С-реактивный белок
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ТГ - триглицериды
- ЦНС – центральная нервная система
- ЭКГ – электрокардиограмма
- ЭхоКГ – эхокардиограмма

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смерти во всем мире и оказывают значимое влияние на качество жизни пациентов и социально-экономические аспекты. Многочисленные отчеты неизменно демонстрируют, что болезни системы кровообращения являются одним из основных факторов риска увеличения тяжести новой коронавирусной инфекции (COVID-19, CoronaVirus Disease 2019), включая более высокие риски госпитализаций и внутрибольничной смертности. В условиях текущей пандемии сопровождение пациентов с кардиоваскулярной патологией требует особо пристального внимания врачей. В настоящее время появляется все больше сообщений о долгосрочных эффектах COVID-19 [Бунова С. С. И соавт. 2021].

В настоящее время накапливается все больше данных о том, что прохождение острой фазы COVID-19 — это лишь начало неизведанного пути выздоровления. Жалобы на длительно сохраняющиеся симптомы COVID-19 предъявляют как пациенты с тяжелым течением заболевания, так и перенесшие его в легкой или бессимптомной форме [Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. 2021].

Острое повреждение миокарда может быть обусловлено влиянием данного вируса на систему АПФ; еще один возможный механизм — «цитокиновый шторм», который запускается при нарушении воспалительного ответа на активацию Т1- и Т2-хелперных клеток. Также нельзя забывать о прямом влиянии выраженной гипоксемии, возникающей при тяжелом течении COVID-19, на миокардиоциты. Еще один механизм возникновения и прогрессирования ССЗ при респираторных заболеваниях — индукция прокоагулянтных нарушений, обусловленная высвобождением провоспалительных цитокинов. Последние являются также ключевыми медиаторами атеросклероза и могут непосредственно влиять на разрыв атеросклеротических бляшек через местное воспаление [Чазова Ирина Евгеньевна, & Миронова Ольга Юрьевна 2020].

В ряде исследований было установлено, что повышенные уровни С-реактивного белка (СРБ) и ИЛ-6 являются независимыми факторами риска развития ОКС, а также факторами, определяющим тяжесть течения ИМ. Несмотря на доказанную патогенетическую связь воспаления и развития атеросклероза, а также патогистологические свидетельства цитопатического действия SARSCoV-2, в настоящее время убедительных данных о непосредственном влиянии COVID-19 на прогрессирование атеросклероза не существует [Anderson DR, Poterucha JT, Mikuls TR, et al. 2013, Van Den Berg VJ, Umans VAWM, Brankovic M, et al. 2020, Zhao X, Liu C, Zhou P, et al. 2020].

Воспаление, вызванное непосредственным повреждением эндотелиальных клеток в результате проникновения SARS-CoV-2 через АПФ2, вызывает протромботические изменения в крови. Все это приводит к повышенной миграции моноцитов, усилению выработки хемокина SDF-1 (stromal cell-derived factor-1), стремительному росту бляшки, ее дестабилизации и, в конечном итоге, к развитию ОКС. В свою очередь, системное воспаление значительно усиливает тромботическую активность и совместно с вышеперечисленными факторами также способствует развитию тромбоза в месте повреждения эндотелия коронарных артерий [Zhang J, Tecson KM, McCullough PA. 2020].

Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе острый коронарный синдром (ОКС), остаются одной из основных причин смертности и инвалидности трудоспособного населения. Согласно современным представлениям в развитии ОКС имеет значение дисфункция эндотелия, а иммунологические нарушения определяют тяжесть течения ОИМ, а порой и его исход [Хусаинова Л.Н. и соавт. 2013].

По данным ряда авторов, в первый час инфаркта миокарда (ИМ) умирают около 30% пациентов, в течение первых 4 часов — около 40%, и еще 10% на протяжении первого года после перенесенного заболевания. Поэтому ранняя диагностика, своевременное и адекватное лечение больных с

ОКС чрезвычайно важны. В дифференциальной диагностике различных форм ОКС большое значение принадлежит кардиоспецифическим маркерам некроза: тропонинам (Тn) Т и I, МВ-фракции креатинкиназы (КК-МВ). Согласно ныне действующим рекомендациям по диагностике ИМ, среди всех маркеров некроза кардиомиоцитов предпочтение следует отдавать Тn как наиболее специфичным. С внедрением в клиническую практику Тn, определяемых высокочувствительными методами (hs-сТn), экспертами Европейского общества кардиологов предложены сначала трехчасовой, а затем одночасовой алгоритмы диагностики ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ [Кесов П.Г., Шалаев С.В. 2015, Кремнева Л.В. 2017].

На сегодняшний момент потенциальными механизмами поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) при коронавирусной инфекции считаются прямое повреждение миокарда с развитием миокардита, микрососудистые тромбозы из-за прогрессирующей гиперкоагуляции, дестабилизация атеросклеротических бляшек с развитием острого коронарного синдрома. Эти изменения могут быть следствием как выраженного системного воспаления («цитокиновый шторм»), развивающегося при COVID-19, так и токсического действия применяемых для лечения пациентов противовирусных препаратов. Кроме того, пока неизвестны возможные механизмы длительного хронического повреждения ССС у больных после перенесенной коронавирусной инфекции [Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. 2020, Тарловская Е.И. 2020].

В клинической практике острое поражение ССС определяется прежде всего по повышению уровня тропонина. Потенциальными механизмами острого повреждения сердца при коронавирусной инфекции считаются вирусный и невирусный миокардит, «цитокиновый шторм», коагулопатия с развитием синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС), повышенная активность симпатoadреналовой системы, острый респираторный дистресс-синдром и тяжелая гипоксия [Xu Z., et al. 2020, Alhogbani T. 2016].

В ряде исследований было установлено, что повышенные уровни С-реактивного белка (СРБ) и ИЛ-6 являются независимыми факторами риска развития ОКС, а также факторами, определяющим тяжесть течения ИМ [Van Den Berg VJ, Umans VAWM, Brankovic M, et al. 2020].

Пациенты со значительным поражением легочной ткани имеют низкий уровень насыщения крови кислородом и, как правило, нуждаются в дополнительной инсуффляции кислородом. Все это ведет к нарастанию респираторной гипоксии. Снижение количества эритроцитов и гемоглобина в результате гемофагоцитарного синдрома способствует уменьшению кислородной емкости крови и приводит к гемической гипоксии. Повреждение легочной ткани также нарушает газообмен, вследствие чего происходит повышение $p\text{CO}_2$ в крови, нарастание ацидоза, блокирование гликолиза и окисления, а в последствии, развитие тканевой гипоксии. У пациентов с неокклюзирующим поражением коронарных артерий нарастание гипоксемии может усиливать дисбаланс между доставкой и потреблением кислорода и впоследствии приводить к возникновению клиники нестабильной стенокардии, а также ишемическому повреждению миокарда [Чащин М. Г., Горшков А. Ю., & Драпкина О. М. 2021].

Аритмии и внезапная остановка сердца также встречаются у пациентов с COVID-19. Одной из частых жалоб у пациентов без кашля и лихорадки были перебои сердца [Liu K., Fang Y.Y., Deng Y. et al. 2020].

Главным образом инфекция, вызванная SARS-CoV-2, клинически выражается как вирусная пневмония и острый респираторный дистресс-синдром. Другой механизм, вызывающий кардиоваскулярные манифестации, – это дискоагуляция и тромбоэмболические происшествия. Также наблюдения показывают, что пациенты, имеющие кардиоваскулярные заболевания или факторы риска развития кардиоваскулярных болезней, такие как мужской пол, старший возраст, диабет, гипертензия и ожирение, имеют более высокую смертность, вызванную SARS-CoV-2 [Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L. et al. 2020].

SARS-CoV-2 вирус попадает в клетку путем присоединения белка пепломера к рецептору ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (ACE 2) [Driggin E., Madhavan M.V., 2020; Li R., Pei S., 2020]. Рецепторы ACE 2 представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, центральной нервной системы. Однако основной и быстро достижимой мишенью являются альвеолоциты II типа, что определяет развитие пневмонии. Обсуждается роль CD147 в инвазии клеток SARS-CoV-2 [Mizumoto K., Kagaya K., 2020]. Помогает проникновению протеаза TMPRSS2. Белок ACE2 также находится в клетках миокарда и эндотелии сосудов. Учитывая наличие белка ACE2 в клетках сердечной мышцы, коронавирус может непосредственно оказывать разрушительное влияние на сердце [World Health Organization, 2020].

Тяжелая форма COVID-19 имеет высокий уровень смертности, связана с более старшим возрастом и сопутствующими заболеваниями, такими как: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет. На фоне COVID-19 также повреждается сердечно-сосудистая система, особенно тяжелое течение заболевания приобретает у гериатрических пациентов с предсуществующим поражением сердца на фоне ишемической болезни сердца и прогрессивного атеросклероза. [О.В. Воробьева, А.В. Ласточкин, 2020].

VEGF играет центральную роль в регуляции ангиогенеза и лимфангиогенеза. VEGF экспрессируется в альвеолярных клетках II типа, нейтрофилах, альвеолярных макрофагах и активированных Т-клетках. Ранее он даже рассматривался как кандидат в биомаркеры ОРДС. Его высокий уровень при COVID-ассоциированном сепсисе в сравнении с абдоминальным сепсисом свидетельствует о решающем вкладе легочной ткани в паттерн воспаления. Высокая доля ОРДС и кардиомиопатий при тяжелых и среднетяжелых формах COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, также указывает на значительный вклад повреждения легких в патогенез заболевания [Blondonnet R, Constantin JM, Sapin V, et al. 2016]. sCD40L

представляет собой белок с провоспалительным и протромботическим действием. Повышенные концентрации sCD40L отражают степень эндотелиального повреждения и воспаления, что позволяет использовать его как прогностический биомаркер для оценки риска развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. В исследованиях, направленных на исследование прогностических маркеров исхода септических поражений, более высокие уровни циркулирующего sCD40L наблюдались у пациентов, для которых течение болезни закончилось летальным исходом в сравнении с выжившими [Сушенцева Н. Н. и соавт. 2020].

Цель работы

Изучение иммунологических и кардиоспецифических индикаторов повреждения миокарда при остром коронарном синдроме после перенесенной коронавирусной инфекции.

Материал и методы исследования: Объектом исследования явились 156 больных, 124 больных госпитализированных в отделение кардиореанимации Бухарского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи с ОКС (нестабильной стенокардией, ОКС с трансформацией в острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ОКСбпST) и с подъемом сегмента ST (ОКСпST): 1-группа 62 больных, перенесших коронавирусную инфекцию с постковидным синдромом и 2-группа 64 больных, без постковидного синдрома, контрольную группу составили 30 лиц без подтвержденных сердечно-сосудистых заболеваний. Предметом исследования были периферическая кровь, сыворотка крови для биохимических и иммунологических исследований, результаты функциональных и инструментальных исследований сердечно-сосудистой системы. В работе использованы общеклинические, биохимические, иммунологические, функциональные, антропометрические и статистические методы исследования.

ГЛАВА I. Современные этиопатогенетические механизмы острого коронарного синдрома

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются одной из важнейших медико-социальных проблем, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности. Несмотря на успехи в области первичной профилактики и фармакотерапии, а также эффективное применение хирургических методов лечения ИБС, в частности, чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), на сегодняшний день ИБС занимает лидирующие позиции в причинах смерти во всем мире. Ежегодная заболеваемость острым коронарным синдромом (ОКС) в Европе остается высокой и варьирует в пределах от 1:80 до 1:170 жителей в год по данным различных регистров. В связи с этим, сохраняется необходимость поиска новых молекулярно-генетических маркеров тяжести ИБС, в том числе ОКС [52,84].

По данным эпидемиологических исследований, около 50% смертей, наступающих от острого коронарного синдрома/острого инфаркта миокарда (ОКС/ОИМ), приходится на первые 90-120 мин от начала первых проявлений данной патологии. Многие больные с ОКС при наличии продромальных симптомов, свидетельствующих об обострении ИБС, из-за неосведомленности не обращают на них должного внимания и не обращаются к врачу [16]. За последние годы в странах СНГ, в том числе и в нашей стране, на долю ССЗ приходится более половины всех случаев смертей взрослого населения. Актуальными являются острые формы ИБС (ОКС/ОИМ), учитывая как высокую частоту осложнений и летальных исходов, так и сравнительно молодой возраст заболевших [2,25].

Согласно рекомендациям ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома от 2019 г., решающая роль отводится изменению образа жизни, модификации факторов риска и принятию профилактических мер, направленных на снижение сердечно-сосудистых событий [10].

Появляются все новые данные о негативном влиянии расстройств аффективного спектра на течение и прогноз ИБС, а депрессия и тревога могут встать в один ряд с такими факторами риска развития ИБС, как гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, курение, ожирение, сахарный диабет [44]. Среди коморбидных пациентов с установленной ИБС выделяют субпопуляции, где ИМ развивается на фоне существующей депрессии, где депрессия появляется в остром периоде ИМ, и где депрессия возникает в постинфарктном периоде, хотя не исключены случаи возникновения депрессии как побочного действия проводимой лекарственной терапии [17]. В настоящее время наибольшее внимание уделяется гипотезе, связывающей возникновение осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы с нарушением функции вегетативной нервной системы [19]. Чрезмерная активность симпатической или сниженная активность парасимпатической нервной системы у пациентов с ИБС может способствовать развитию тахикардии, повышению потребности миокарда в кислороде, что, в свою очередь, приводит к ишемии миокарда, возникновению желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и даже внезапной сердечной смерти [20]. ОКС, являясь тяжелым состоянием, представляющим угрозу для жизни, часто становится клиническим дебютом ИБС. Лишь у 20–25 % больных стабильная стенокардия предшествует первому ИМ, тогда как после перенесенного ИМ стенокардия напряжения наблюдается у половины больных [119].

ИБС — заболевание, вызванное недостаточностью кровоснабжения миокарда и приводящее к нарушениям функции кардиомиоцитов. Нарушение кровоснабжения миокарда обычно связано с патологическим сужением просвета коронарных артерий разной степени выраженности, от небольшого стеноза до полной окклюзии тромбом, реже — сужением артериол [1–3].

Полное прекращение кровоснабжения миокарда может привести к некрозу кардиомиоцитов. Сужение коронарных артерий может быть следствием врожденных аномалий, атеросклеротического поражения

коронарных сосудов и неатеросклеротического повреждения артерий мелкого и среднего диаметра. В некоторых случаях ишемия развивается вследствие вазоспазма интактных коронарных сосудов, например, при воздействии веществ, вызывающих выраженную вазоконстрикцию (в частности, под влиянием кокаина). В редких случаях причиной окклюзии коронарных артерий является тромбоз. У многих пациентов функционирует сразу несколько механизмов развития ишемии миокарда. Часто сочетается атеросклеротическое сужение коронарного сосуда и вазоспастическое. При хроническом стабильном течении заболевание проявляется стенокардией и/или безболевым ишемическим синдромом. Нестабильное течение ИБС проявляется развитием ОКС. Иногда причина дестабилизации течения ИБС вторична: пороки сердца, анемия, сепсис, тиреотоксикоз, тромбофилия и прочее [28,104,125].

ОКС — рабочий, предварительный диагноз, который устанавливают при подозрении на то, что у пациента развивается или может вскоре развиться ОИМ. Впоследствии, в ходе стационарного наблюдения и обследования, устанавливают окончательный диагноз. При обнаружении соответствующих признаков некроза кардиомиоцитов верифицируют ОИМ, при отсутствии таких признаков диагностируют нестабильную стенокардию. В ряде случаев после обследования устанавливают диагноз другого заболевания, а диагноз ОКС исключают. Тромбоз проксимальных отделов коронарных артерий опасен развитием проникающего инфаркта (инфаркт с зубцом Q) и в первые часы обычно проявляется подъемом (элевацией) сегмента ST. Своевременная реваскуляризация ишемизированной зоны миокарда позволяет предотвратить развитие некроза или значительно уменьшить зону поражения. Тромбоз артерий на более дистальном уровне опасен развитием непроникающего инфаркта миокарда (инфаркт без зубца Q). Смещение сегмента ST выше изолинии при этом, как правило, не формируется; тромболитическая терапия не дает эффекта, а хирургическая

реваскуляризация показана только при наличии признаков высокого риска неблагоприятного исхода [76, 88].

Нестабильная стенокардия является самым частым из всех клинических проявлений острого коронарного синдрома и составляет около 75–80 % всех эпизодов острой коронарной недостаточности в широком смысле этого слова. Ишемическая болезнь сердца в большинстве случаев протекает с периодами стабильного течения заболевания и обострения. Периоды стабильного течения характеризуются постепенным увеличением размеров атеросклеротических бляшек, суживающих просвет коронарной артерии, медленным прогрессированием фиброза сердечной мышцы и компенсаторной гипертрофии кардиомиоцитов. Клинически в этот период наблюдается стабильная стенокардия напряжения или другие формы транзиторной болевой или безболевой ишемии миокарда, а в части случаев — медленное прогрессирование сердечной недостаточности и нарушений сердечного ритма и проводимости. Периоды обострения ИБС характеризуются сравнительно быстрым формированием так называемой осложненной атеросклеротической бляшки с нарушением целостности ее фиброзной оболочки (разрывы, эрозии) и образованием на месте повреждений пристеночного или окклюзирующего просвета сосуда тромба. В зависимости от скорости формирования и размеров тромба, продолжительности его существования в просвете сосуда, степени ограничения коронарного кровотока, выраженности коллатерального кровотока и других факторов клинически обострение ИБС проявляется нестабильной стенокардией, развитием ИМ без зубца Q, развитием ИМ с зубцом Q, внезапной сердечной смертью [15,49, 64]. Ведение больных старших возрастных групп осложняется отсутствием общепринятых научно обоснованных подходов вследствие особенностей таких пациентов. Наличие у них полиморбидности, которая накладывается на возрастные изменения, ведет к развитию так называемых общих гериатрических синдромов, сочетание которых, в свою очередь, обуславливает развитие старческой

астении (frailty), сопровождающейся выраженным угнетением жизнедеятельности. Старческая астения резко ограничивает резервные возможности организма и усугубляет течение кардиологической патологии [28, 39].

В подавляющем большинстве исследований ССЗ, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ожирение являются основными факторами риска, а коморбидность — ключевым независимым предиктором тяжелого течения и даже летальных исходов при COVID-19 [3-5]. Течение инфекционного процесса может служить как причиной декомпенсации хронических ССЗ, так и провоцировать возникновение острых. Несмотря на поступающие, на первый взгляд, оптимистичные статистические данные из различных стран о снижении более чем на 40% госпитализаций пациентов с ОКС в период всеобщего локдауна, данное снижение вполне можно считать тревожным признаком потенциального увеличения частоты внезапной сердечной смерти, ухудшения течения ОКС, увеличения количества осложнений в будущем [96, 117].

Наряду с COVID-19 приводимые в литературе данные исследований течения вирусных инфекций прошлых лет подтверждают высокие риски сердечно-сосудистых осложнений. Так, вирус гриппа значительно увеличивал риски развития ОКС и внезапной сердечной смерти как в раннем, так и в отсроченном периоде течения болезни [39-41]. Результаты исследования 133562 случаев ИМ в период эпидемии сезонным гриппом показали более высокую частоту ИМ в периоды с наибольшим количеством зарегистрированных случаев гриппа. Эти данные коррелировали с результатами наблюдений за >33 тыс. пациентов, которые указывают на значительное увеличение риска развития ИМ в течение 3-7 сут. после обращения к врачу по поводу появления симптомов острой респираторной вирусной инфекции [42]. В другом проспективном исследовании приводятся результаты наблюдения за 75 пациентами с атипичной пневмонией,

вызванной SARS-CoV во время вспышки в 2003г, из них 2 человека умерли от острого ИМ на 13 и 17 сут. болезни [43].

Неоспоримым остается тот факт, что коагуляционная система непосредственно вовлечена в развитие осложнений COVID-19, в т.ч. ОКС. Отчеты ряда клинических исследований связывают тяжелое течение инфекции и летальные исходы COVID-19 со значительно повышенными уровнями ферритина, D-димера и иных продуктов распада фибрина, что потенциально предрасполагает к тромбоэмболическим осложнениям, а также повышает риск развития ОКС [19, 33, 34].

Известно, что миРНК могут играть важную роль в развитии ССЗ, участвуя в различных биологических процессах, таких как эндотелиальная дисфункция, клеточная адгезия, формирование и разрыв атеросклеротических бляшек, ангиогенез [33, 42], процессах пролиферации, метаболизма и апоптоза [5]. Особое внимание в последние годы уделяется исследованию циркулирующих в крови миРНК, которые могут быть использованы в качестве маркеров для малоинвазивной диагностики ССЗ, и в том числе некоторых форм ИБС. Так, известно, что ряд миРНК могут рассматриваться как маркеры ОКС [56-58].

Для ОКС характерно развитие интенсивного болевого приступа. Боли обычно имеют сдавливающий, сжимающий характер и локализуются за грудиной с тенденцией к распространению в левую сторону, часто сопровождаются вегетативными проявлениями (холодный пот), тахикардией, одышкой, беспокойством, страхом смерти. О дестабилизации заболевания свидетельствуют увеличение интенсивности болей (имевшейся ранее стабильной стенокардии), изменение их локализации, занимаемой площади, снижение уровня провоцирующей их нагрузки или эффекта короткодействующих нитратов. Впервые возникшая (не путать с впервые диагностированной) стенокардия в течение 1 мес после ее появления также относится к нестабильной, как и приступы, развивающиеся в течение 8 нед после ранее перенесенного ИМ. Схожую клиническую симптоматику могут

иметь различные заболевания сердца неишемического характера (перикардит, поражения клапанного аппарата), а также некардиологические заболевания. На догоспитальном этапе чрезвычайно важно быстро и правильно, несмотря на отсутствие инструментальных и лабораторных данных, провести дифференциальную диагностику острой боли в груди. Для этого следует сконцентрироваться на клинических характеристиках боли и анамнестических данных больного, позволяющих оценить риск развития некоторых заболеваний [101,112].

При ОКС определение уровня тропонина является более специфичным для диагностики некроза миокарда, чем определение уровня креатинфосфокиназы или ее МВ-фракции. Повышенный уровень тропонина Т или I отражает некроз клеток миокарда. При наличии других признаков ишемии миокарда (ангинозная боль, изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ) такое повышение указывает на ИМ [95]. Для исключения или подтверждения повреждения миокарда необходимо проведение повторных анализов крови в течение 6–12 ч после поступления пациента в стационар и после любого эпизода интенсивного приступа загрудинной боли. Уровень тропонина может сохраняться повышенным в течение 1–2 нед, что затрудняет диагностику повторного некроза у пациентов с недавно перенесенным ИМ [69, 76, 81].

ОКС является проявлением атеросклероза коронарных артерий. Фактором, повышающим риска развития атеросклероза и его осложнений, являются системные воспалительные заболевания, к которым относится ревматоидный артрит. Деструкция тканей сустава при ревматоидном артрите носит воспалительный характер, обуславливая более высокий риск развития атеросклероза у пациентов, что проявляется в более высокой частоте развития мозгового инсульта и сердечно-сосудистых событий в сравнении с общим уровнем в популяции. Сердечно-сосудистые осложнения считаются одной из основных причин повышенной летальности у больных с ревматоидным артритом. Системные заболевания оказывают негативное

влияние на состояние сердечно-сосудистой системы. Основными вариантами ССЗ при системной патологии считаются острые формы ишемической болезни сердца, хотя могут также наблюдаться гипертония и нарушения ритма сердца. Для таких пациентов характерна повышенная внутрибольничная летальность и большая частота геморрагических осложнений лечения. В течение длительного времени после ОКС у таких больных сохраняется повышенный уровень рецидивов и летальности. В то же время, генез атеросклероза во многом связан с нарушениями липидного и углеводного обмена. Изолированные воспалительные изменения сами по себе не могут быть основанием для формирования липидного ядра, лежащего в основе бляшки. Как возникновение, так и прогрессирование атеросклероза предполагает наличие длительной и достаточно высокой гиперхолестеринемии. Именно высокое содержание липидов в структуре бляшки делает ее более рыхлой, травмируемой и склонной к деструкции. Нормализация обмена жиров и липидного спектра у пациентов с атеросклерозом может быть фактором профилактики прогрессирования атеросклеротического поражения сосудистого русла и снижения риска острых сосудистых катастроф [29, 33, 46, 89].

Ведущим патогенетическим механизмом ОКС является тромбоз пораженной атеросклерозом коронарной артерии. Тромб образуется в месте разрыва атеросклеротической бляшки. Вероятность разрыва бляшки зависит от ее расположения, размера, консистенции и состава липидного ядра, прочности фиброзной капсулы, а также выраженности местной воспалительной реакции и напряжения стенки сосуда. Непосредственными причинами повреждения оболочки бляшки являются механическое воздействие кровотока и ослабление фиброзной капсулы под влиянием протеолитических ферментов, выделяемых макрофагами. Содержимое бляшки характеризуется высокой тромбогенностью – его воздействие на кровь приводит к изменению функциональных свойств тромбоцитов и запуску коагуляционного каскада. Определенную роль в развитии ОКС

играет спазм коронарной артерии в месте расположения поврежденной бляшки. В случаях, когда нарушение проходимости коронарной артерии вызывается ее спазмом и/или формированием тромбоцитарного агрегата (то есть является обратимым), развивается клиническая картина нестабильной стенокардии. Образование красного тромба, не полностью перекрывающего просвет сосуда, ведет к развитию ИМ без зубца Q. При полной тромботической окклюзии коронарной артерии формируется ИМ с зубцом Q [22].

Исследователи единодушны во мнении об изменении “портрета” пациентов, подвергаемых открытой реваскуляризации миокарда. Из года в год увеличивается средний возраст оперируемых пациентов, проявления коморбидности, в т.ч. сердечной недостаточности, нарушений ритма и проводимости, мультифокального атеросклероза, что отражается в росте доли сочетанных процедур [7-9]. Тем не менее использование менее агрессивных хирургических подходов, совершенствование методов периоперационной органной протекции ассоциируется со снижением риска развития неблагоприятных госпитальных и постгоспитальных исходов, увеличением продолжительности жизни этой категории пациентов [110]. Так, в последнее десятилетие в клиническую практику внедрено несколько технологий, направленных на улучшение результатов хирургического вмешательства и снижения их инвазивности. Это, прежде всего, максимальное использование артериальных кондуитов, выполнении КШ без использования искусственного кровообращения, выполнении гибридной коронарной реваскуляризации, использование роботизированной техники и т.д. [93, 111].

Стеноз ствола левой коронарной артерии более 50% является абсолютным показанием к реваскуляризации миокарда [82].

Хроническая коронарная недостаточность имеет периоды обострения — так называемые эпизоды нестабильности [8]. В зависимости от выраженности процесса внутрисосудистого тромбообразования и

реактивности сердечно-сосудистой системы клинически регистрируют такие нозологические единицы, как нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда. С учётом патогенетической основы дифференцируют острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST (окклюзия просвета венечной артерии сердца) и без его подъёма (сохранение антеградного кровотока). Ключевые события в патогенезе острого коронарного синдрома представлены атеросклеротическим поражением венечных (коронарных) артерий, вазоконстрикцией и внутрикоронарным тромбозом [10, 67], включающим активацию сосудистотромбоцитарного гемостаза, плазменных прокоагулянтов, системы фибринолиза и физиологических антикоагулянтов. В этом отношении ОКС можно рассматривать как часть динамического спектра тромботических осложнений патологии венечных артерий, требующую специфической коррекции параметров системы гемостаза антитромботическими препаратами [146].

1.2. Постковидный синдром – фактор прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний

На 06.09.2021 г. зарегистрировано около 221 млн заболевших, и по мере увеличения числа пациентов, выздоровевших после COVID-19, внимание исследователей все больше привлекает проблема, с которой сталкиваются реконвалесценты: после острого периода заболевания у части из них остаются симптомы, которые создают проблемы для нормальной жизнедеятельности [18]. Большое число пациентов, предъявляющих жалобы, а также серьезность некоторых симптомов после перенесенной коронавирусной инфекции привели к тому, что эти проявления были обозначены как «состояние после COVID-19», получив свое место в Международной классификации болезней X пересмотра (U09). Симптоматика проявлений была весьма разнообразной, а их длительность варьировала от 3 нед. до 6 мес. и более от начала заболевания. Изначально это состояние расценивалось как постковидный синдром, появились

публикации, где изучалась частота появления тех или иных симптомов после острого периода инфекции через 2 мес. и более. Частота встречаемости различных симптомов, которые исследовались в течение 2 мес. у пациентов после выписки из стационаров и отрицательных тестов на SARS-CoV-2, были следующими: общая слабость у ранее здоровых лиц от 18 до 50 лет — 39–73%, одышка — у 39–74%, снижение качества жизни — у 44–69%, нарушение функции внешнего дыхания — у 39–83%, мио - кардит — у 3–26%, персистирующие неврологические симптомы — у 55%, психоэмоциональные нарушения — у 5,5%, нарушение вкуса и/или обоняния — у 13–36% [27, 35-38].

В соответствии с предложенным руководством выделены: острый COVID-19 (Acute COVID-19 Symptoms, ACS) – проявление симптомов длительностью до 4 нед; продолжающийся симптоматический COVID-19 (ongoing symptomatic COVID-19) – от 4 до 12 нед; постковидный синдром (post-COVID-19 syndrome) – симптомы развиваются во время или после периода инфекции, период длится более 12 нед и не может быть объяснен альтернативным диагнозом [22]. У пациентов с «постострыми последствиями COVID-19» (Post-Acute Sequelae of COVID-19, PASC) через 6 мес после перенесенного заболевания развиваются значительные ограничения в повседневной деятельности (ходьба, купание, одевание) [38]. Если симптомы после перенесенного COVID-19 наблюдаются от 12 до 31 нед, то речь идет о длительном COVID (Long COVID Symptoms, LCS) [45]. Используются также и другие термины для обозначения хронических случаев COVID-19, особенно с затяжным течением заболевания, которые в совокупности называются «симптомами-дальнобойщиками» (“long-haulers”) или «длительнотянущимися» и ведут к переопределению терминов всей пандемии COVID-19. Для обозначения этого подмножества COVID-19 используется широкий спектр терминов: длительный COVID (long-COVID), хронический COVID (chronic-COVID), постострый синдром COVID (Post-Acute-COVID syndrome), постострый COVID-19 (PostAcute COVID-19),

долгосрочные последствия COVID (longterm effects of COVID), долгосрочный COVID (long-haul COVID), поздние последствия инфекции SARS-COV-2 [4].

Исследователями также используется термин «послеострые последствия инфекции COVID-19» (post-acute sequelae of COVID-19) [45, 86]. В зарубежной литературе достаточно широко используется термин «Long COVID» [107–109], что соотносится с новой Международной классификацией болезней (МКБ; International Classification of Diseases, ICD) [122].

Наиболее часто в зарубежных статьях течение COVID-19 подразделяется на три основных периода: Acute COVID-19, Post-acute COVID-19, Post-COVID [11]. Если же речь идет о затяжном течении COVID-19, то используется термин «Long COVID» [152]. Симптомы COVID-19 оцениваются и по фазам заболевания: после заражения вирусом часть пациентов могут оставаться здоровыми и не иметь признаков заболевания в течение следующих 6 мес [113]. Для пациентов, у которых появляются симптомы, можно описать течение заболевания в четыре стадии (первые 14 дней). Стадия 1 – легкая, у пациентов наблюдаются лихорадка, недомогание и сухой кашель, за которыми следует полное выздоровление. Стадия 2 характеризуется фазой пневмонии без гипоксии (2a) или с гипоксией (2b), при этом часть пациентов полностью выздоравливают, а некоторые из заболевших со множественными сохраняющимися симптомами переходят в стадию Long COVID. Состояние части пациентов прогрессирует до стадии 3, когда развиваются острый респираторный синдром, шок, полиорганная недостаточность. Некоторые из этих пациентов умирают через 3 нед, остальные либо полностью выздоравливают, либо переходят в стадию 4 с частичным выздоровлением и развитием у них (через 6 мес) Long COVID [103].

Считается, что ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (АПФ 2), регулирующий ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), играет

ключевую роль в связывании с вирусными частицами SARS-CoV-2 и проникновении последних в клетку. АПФ 2 обнаруживается в тканях головного мозга, почек, сердца, легких и яичек. Кроме того, АПФ 2 экспрессируется особенно выражено в альвеолоцитах 2-го типа, эпителиальных клетках подвздошной и толстой кишки, пищевода, а также в холангиоцитах [80]. Существуют сведения о том, что более 80% АПФ 2 представлено именно в альвеолоцитах 2-го типа и эндотелиоцитах, в связи с чем респираторная и сердечно-сосудистая системы в большей мере подвержены поражению [38]. При воздействии SARS-CoV-2 на кардиомиоциты не исключается прямое повреждение. Сообщается также об обнаружении вирусной РНК в образцах аутопсии сердца умерших пациентов с коронавирусной инфекцией. Помимо прямого повреждающего воздействия, рассматривается роль гипоксемии при пневмонии и ОРДС в развитии внутриклеточного ацидоза и перекисного окисления липидов с повреждением фосфолипидов мембраны кардиомиоцитов и апоптозом последних. С другой стороны, лактацидоз, по данным Е.Д. Баздырева и соавт., способен привести к диастолической дисфункции и нарушению коронарной перфузии [78].

Эндотелиальная дисфункция является одним из центральных звеньев в патофизиологии ССЗ. Ее роль в инициировании каскада событий, ведущих к атеросклерозу и атеротромбозу, позволяет рассматривать эндотелий как интегратор сердечно-сосудистого риска: механизмы, с помощью которых эпидемиологически подтвержденные факторы риска ССЗ приводят к атеросклерозу, лучше всего можно исследовать на уровне эндотелия [30]. Было высказано предположение о том, что эндотелиальная дисфункция обеспечивает связь между такими заболеваниями, как АГ, хроническая болезнь почек, СД, а также высоким риском сердечно-сосудистых событий, которые проявляются у пациентов с этими состояниями. Факторы риска ССЗ, такие как АГ, могут вызывать эндотелиальную дисфункцию и даже разрушение эндотелия, что в итоге приводит к запустеванию сосудов

микроциркуляторного русла и, как следствие, к ишемии тканей с последующим развитием дистрофических состояний в органах. У пациентов с хронической болезнью почек продолжающееся повреждение эндотелия капиллярной системы мозгового вещества почек и сопутствующее разрежение сосудов считаются центральными процессами, ведущими к прогрессирующему повреждению почек [131]. Хроническое нарушение системной функции эндотелия у пациентов с сердечно-сосудистыми и метаболическими нарушениями, усугубляемое воздействием SARS-CoV-2, может объяснить неблагоприятные исходы COVID-19. Повреждение эндотелия также может вызывать активацию каскада коагуляции, на что указывает наличие высоких уровней в плазме D-димера у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Наконец, COVID-19 может провоцировать эндотелиальную дисфункцию сосудов, присутствующих в легких, сердце, а также почках и печени, способствуя тем самым индукции повреждения тканей на этих уровнях [142].

С течением времени было накоплено много данных, свидетельствующих о том, что ангиотензин II (АТII) участвует в патогенезе атеросклероза, ремоделирования сосудов и миокарда, а также застойной сердечной недостаточности. Одним из наиболее важных эффектов активации АТ1- рецепторов, особенно в сердечно-сосудистой системе, является выработка и высвобождение активных форм кислорода (АФК). Избыточная продукция АФК вовлечена во многие патофизиологические состояния сердечно-сосудистой системы, включая гиперхолестеринемию, СД, АГ и сердечной недостаточности [42]. АТII участвует в процессах роста клеток, апоптоза, миграции и дифференцировки клеток, ремоделировании внеклеточного матрикса, регулирует экспрессию генов и может активировать множественные внутриклеточные сигнальные пути, приводящие к повреждению тканей. В почках, сердце и сосудах АТII вызывает воспалительный ответ, стимулируя экспрессию провоспалительных хемокинов, ответственных за накопление иммунокомпетентных клеток в

тканях [54]. Воспалительный процесс, происходящий в стенках сосудов, способствует инициации и прогрессированию атеросклероза, а также вносит свой вклад в сосудистые осложнения АГ и/или СД. Кроме того, АТII влияет на увеличение продукции интерлейкина (IL)-6 и экспрессии генов в клетках гладкой мускулатуры, макрофагах, мезангиальных клетках. С другой стороны, под действием IL-6 также усиливается образование ангиотензиногена в сосудистой стенке и, таким образом, увеличивается локальное образование АТII, поддерживающее сосудистое воспаление. Отдельно стоит обозначить, что физиологически АТII вызывает активацию и агрегацию тромбоцитов, уравнивая антитромботические свойства эндотелия [45]. Считается, что чрезмерная активация РААС напрямую вызывает повреждение сосудов при СД. Активация РААС и последующая регуляция по типу положительной обратной связи уровня АТII вызывают повышенную задержку жидкости и натрия и повышают тонус сосудов, что предрасполагает пациентов к повреждению эндотелия, почек, сердца и нервной системы [106]. Уровень АТII в плазме пациентов с COVID19 был заметно повышен и коррелировал с вирусной нагрузкой и повреждением легких. В частности известно, что АТII способствует увеличению проницаемости микрососудов, индуцирует транскрипцию тканевого фактора в эндотелиальных клетках и активирует тромбоциты. Кроме того, АТII может запускать высвобождение компонентов системы комплемента из эндотелиальных клеток, что еще раз подтверждает ключевую роль эндотелия в патогенезе венозного и артериального тромбоза у пациентов с COVID-19 [117].

Факторами риска развития постковидного синдрома являются низкий уровень защитных антител (SARSCoV-2 IgG), аносмия, диарея в острый период заболевания [22], пожилой возраст, повышение индекса массы тела, женский пол [15]. Состояние после перенесенной коронавирусной инфекции может характеризоваться следующими симптомами [21]. • Общие проявления: общая слабость, утомляемость, резкое снижение толерантности

к физической нагрузке, температура. • Органы дыхания: одышка, кашель. • Органы кровообращения: тяжесть и боль в грудной клетке, сердцебиение, неконтролируемость артериального давления. • Нервная система: головная боль, головокружение, ослабление концентрации внимания, ухудшение памяти, нарушение сна, anosmia, дисгевзия, периферическая нейропатия, когнитивные нарушения, изменения со стороны психики (тревожное состояние, раздражительность, социальная дезадаптация, депрессия, делирий). • Желудочно-кишечный тракт: анорексия, тошнота, диарея, абдоминальная боль. • Опорно-двигательный аппарат: артралгия, миалгия. • Кожа: кожные высыпания, alopecia. Лишь незначительное число исследователей сообщают о проблемах системы иммунитета (иммунодефиците). Наиболее часто встречаемые жалобы: общая слабость, одышка, расстройство обоняния и вкуса, беспокойство. Чуть реже встречаются проблемы со сном, памятью, сердцебиение [25, 32, 48].

Постковидный синдром — последствия коронавирусной инфекции COVID-19, при которой до 20% людей, перенёвших коронавирусную инфекцию страдают от долгосрочных симптомов, длящихся до 12 недель и дольше. Причины возникновения: Имеется несколько не противоречащих друг другу гипотез. Из них следует выделить несколько основных. Прямое повреждение органов пациента. Вирус SARS-CoV-2 повреждает напрямую клетки легких, сердца, кровеносных сосудов, головного мозга, почек, желудка и кишечника. Вирус вызывает воспаление внутренней оболочки кровеносных сосудов (эндотелиит, васкулит), что вызывает проблемы со свертыванием крови. Наличие микротромбов в кровяном русле выводит из строя обильно кровоснабжаемые органы, такие как сердце, почки, надпочечники, щитовидная железа, половые железы, головной мозг и другие. Вирус нейротропен, повреждает клетки головного мозга и крупных нервов, вызывая большое разнообразие симптомов, от проблем со сном и тревожных расстройств до нарушений ритма сердечной деятельности и дыхания. Вирус вызывает чрезмерный ответ иммунной системы. Провоцируются

аутоиммунные реакции. Возникает хроническое воспаление, вследствие активации тучных клеток, которые выделяют большое количество медиаторов [68, 79].

«Мозговой туман» – термин, используемый для описания совокупности нарушений когнитивных функций, таких как спутанность сознания, кратковременная потеря памяти, трудность с концентрацией внимания. Считается, что подобные когнитивные нарушения возникают вследствие повреждения нейронов головного мозга, обусловленного гипоксией и митохондриальной дисфункцией [21]. Также наиболее частым симптомом, сохраняющимся после перенесенного COVID-19, является хроническая усталость. Около 52,3% в среднем через 10 нед после начальных симптомов COVID-19 предъявляли жалобы на патологическую утомляемость, которая оценивалась по шкале утомляемости Чалдера (CFQ-11). При этом она не была связана с начальной тяжестью заболевания [22]. Механизмы развития поствирусной усталости изучаются уже на протяжении двух десятилетий. Синдром хронической усталости, также называемый миалгическим энцефаломиелитом, ранее был описан у множества вирусов: вируса гриппа, Эпштейна–Барр, парвовируса, вируса Западного Нила, энтеровирусов, SARS и др. Предполагается несколько потенциальных факторов, которые могут играть определенную роль в патофизиологии расстройства, включая персистенцию вирусной инфекции, нарушение иммунной регуляции, дисфункцию митохондрий, дисбаланс вегетативной нервной системы и изменения нейроэндокринной функции и функции мозга [23].

Частота поражения сердечно-сосудистой системы зависит от тяжести течения COVID-19. Выявлено, что через 3 мес после перенесенной COVID-19 поражение сердечно-сосудистой системы выявлено у 71% пациентов легкой степени, у 93% средней и у 95% тяжелой степени [42]. По данным магнитно-резонансной томографии сердца 100 пациентов по прошествии более двух месяцев с момента первоначального диагноза продолжающееся воспаление миокарда выявлено у 60% независимо от тяжести течения

острого заболевания [43]. Основные предполагаемые патофизиологические механизмы, вызывающие сердечно-сосудистые осложнения, связанные с COVID-19 включают: 1. Прямое цитотоксическое повреждение миокарда. 2. Подавление ангиотензинпревращающего фермента 2 (АСЕ2), выполняющего кардиопротекторную функцию как антифибротический, антиоксидантный и противовоспалительный фактор. 3. Повреждение эндотелиальных клеток и тромбовоспаление. 4. Избыточная продукция провоспалительных цитокинов, приводящая к дисфункции эндотелия и активации путей комплемента, тромбоцитов, фактора фон Виллебранда и тканевого фактора, что в совокупности увеличивает риск тромбоза. Кроме того, системная воспалительная реакция увеличивает метаболическую потребность, вызывая несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. 5. Гипоксическое повреждение. 6. Побочные эффекты лекарственных препаратов (азитромицин, тоцилизумаб, хлорохин и гидроксихлорохин) [44].

Частым нарушением, развивающимся на фоне COVID-19, является дестабилизация артериального давления, наблюдающееся как у лиц с предшествующей гипертонической болезнью, так и у ранее здоровых пациентов. При этом колебания артериального давления (АД) могут быть как в сторону увеличения, так и его значительного снижения. Повышение уровня давления на фоне COVID-19 может быть обусловлено реакцией сосудистой системы на гипертермию, нарушением функционирования центров, ответственных за регуляцию АД вследствие вирусного поражения ствола мозга, нарушением тонуса симпатической нервной системы ввиду снижения уровня АПФ2 в стволе мозга. В свою очередь, гипотония вплоть до развития коллапса может быть обусловлена критическим падением температуры и реакцией на системный воспалительный ответ [45].

Имеются данные о манифестации болезней сердечно-сосудистой системы на фоне COVID-19. По результатам аутопсии пациентов, умерших от COVID-19, описаны повреждения миокарда в виде множественных очагов

воспаления с повреждением кардиомиоцитов, лимфоцитарной и, гораздо чаще, макрофагиальной инфильтрации [6].

Миокардиальное повреждение, определяемое по повышению кардиоспецифических ферментов, может развиваться как вследствие ишемии, так и неишемического процесса, включая миокардит. Положительный тест на тропонин описан у значительной части пациентов с COVID-19, причем уровень повышения отличался среди выживших и впоследствии умерших.

Ишемическая болезнь сердца широко распространена в популяции и наблюдается у 4,2–25% болеющих COVID-19. У пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии встречаемость ИБС, как правило, выше. Так, в Китайской Народной Республике ИБС встречалась у 4,2% пациентов с COVID-19, и у 22,7% умерших от COVID-19 [3]. Можно выделить две группы пациентов, имеющих сочетание ОКС и COVID-19. Первая — это пациенты, у которых ОКС диагностирован на фоне имеющейся COVID-19 и находящиеся, как правило, на стационарном лечении в специализированных инфекционных отделениях. Вторая группа представлена пациентами, доставленными с подозрением на ОКС, у которых COVID-19 выявлен при обследовании в сосудистых центрах. Так, по данным Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19, ИМбпST выявлялся у 7,7% пациентов, находящихся в палатах интенсивной терапии в связи с COVID-19 [5].

Оценить истинную распространенность COVID-19 у пациентов с ОКС достаточно сложно ввиду длительного инкубационного периода вирусной инфекции, разнообразия клинической картины и различия подходов к скринингу COVID-19 в различных клинических центрах. Например, многоцентровое исследование 12958 английских пациентов показало, что COVID-19 выявлялся примерно у 4,0% пациентов, госпитализированных по поводу ОКС. Эти пациенты, как правило, были старше и имели больше факторов риска и сопутствующей патологии [28].

Диагностика ОКС на фоне имеющейся COVID-19 затруднена тем, что у многих больных COVID-19 (по некоторым данным до 30% [3]) выявляется повышение уровня тропонина, что также может быть связано как с прямым кардиотоксическим действием вируса, так и с развитием у пациента миокардита и ОКС, при этом все описанные варианты повышения тропонина встречаются с одинаковой вероятностью [3, 16, 28].

Можно предположить иные причины повреждения миокарда, такие, как стрессовая кардиомиопатия, повреждение за счет системной гипоксии, нарушение микрососудистой циркуляции миокарда, влияние системного воспаления (цитокиновый шторм). Повышение тропонина ассоциируется с неблагоприятным прогнозом повышением внутригоспитальной летальности при наличии сопутствующей сердечнососудистой патологии до 70% [3, 10]. ЭКГ-критерии острого коронарного синдрома, в том числе элевация сегмента ST, у пациентов с COVID-19 не всегда специфичны и могут свидетельствовать о другой причине повреждения миокарда, например, о миокардите или стрессовой кардиомиопатии [3].

Для пациентов с COVID-19 характерны повышенные уровни не только IL-8, но и IL-6 [9]. IL-6 является одним из ключевых составляющих цитокинового шторма, возникающего при COVID-19 вследствие развития неконтролируемого воспалительного каскада на фоне ремоделинга эндотелиального матрикса. На это также косвенно указывает тот факт, что именно IL-6 является одним из основных цитокинов при сердечно-сосудистых воспалениях различного генеза [10]. Кроме того, этот цитокин участвует в развитии гиперчувствительности II типа [144], что может приводить к развитию широкого спектра осложнений на фоне заражения SARSCoV-2. В настоящее время существует терапевтический подход, основанный на применении лекарств, которые блокируют путь IL-6, и в настоящее время значительно облегчают течение болезни [125]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) играет центральную роль в регуляции ангиогенеза и лимфангиогенеза. VEGF экспрессируется

в альвеолярных клетках II типа, нейтрофилах, альвеолярных макрофагах и активированных Т-клетках. Ранее он даже рассматривался как кандидат в биомаркеры острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) [13]. Его высокий уровень при COVID-ассоциированном сепсисе в сравнении с абдоминальным сепсисом свидетельствует о решающем вкладе легочной ткани в паттерн воспаления. Высокая доля ОРДС и кардиомиопатий при тяжелых и среднетяжелых формах COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, также указывает на значительный вклад повреждения легких в патогенез заболевания.

На сегодняшний день все больший интерес представляют механизмы развития сердечно-сосудистых последствий COVID-19. Считается, что воспалительная реакция приводит к гибели кардиомиоцитов и фиброзно-жировому замещению десмосомальных белков. Изменения в сердце вызывают также снижение резерва миокарда, дизрегуляция РААС, терапия глюкокортикоидами. Развивающийся фиброз в миокарде угрожает возникновением реципрокных нарушений ритма. Кроме того, аритмии поддерживаются гиперкатехоламинемией, повышением содержания провоспалительных цитокинов [18].

В механизме развития данных симптомов особая роль отводится предположениям о его: ■ воспалительном патогенезе (энцефалопатия, миокардит, пневмонит); ■ иммунологическом механизме развития (последствия выброса цитокинов, активация гуморального и клеточного звеньев иммунитета, образование циркулирующих иммунных комплексов); ■ гипоксии как причине кислородного голодания тканей; ■ нарушении реологии крови (тромбоэмболические осложнения) [116]. Данные симптомы достаточно широко распространены (более 76%) у пациентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией, что не может не создавать проблемы для восстановления органов и систем организма, наиболее пострадавших в течение болезни [102].

Известно, что COVID-19 в основном протекает в легкой и средне-тяжелой степени, однако большинство людей, перенесших заболевание, отмечают медленный темп восстановления. Спустя год после начала пандемии установлено, что вирус опасен отдаленными последствиями для организма с формированием “пост-ковид” синдрома. Так, многочисленные исследования подтверждают длительное повреждение некоторых органов и систем организма, включая легкие, мозг, почки, а также сердечно-сосудистую систему с развитием тяжелых поражений сердца [113]

1.3. Значение иммунологических показателей в прогнозе исхода острого коронарного синдрома

Иммунологические исследования находят все большее распространение в кардиологии. Накоплен большой опыт по изучению роли иммунной системы в иммунопатогенезе атеросклероза, различных форм васкулитов, воспалительных заболеваний сердца (миокардит, септический эндокардит, перикардит и др.), при трансплантации сердца и в других ситуациях, связанных с сердечно-сосудистой патологией [1]. Многие исследования направлены, главным образом, на поиск новых маркеров кардиопатологии, как правило, провоспалительных, и аутоантител против различных компонентов сосудов и других структур [24]. Гораздо меньше публикаций, касающихся роли врожденного иммунитета и, в частности, рецепторов врожденного иммунитета в патогенезе сердечно-сосудистой патологии [77].

ССЗ, в том числе ОКС, остаются одной из основных причин смертности и инвалидности трудоспособного населения. Ежегодно в России от ОИМ и цереброваскулярных заболеваний умирает около 1 300 000 человек [44]. Негативное влияние ОИМ оказывает на качество жизни, а в 20% случаев становится первым проявлением ишемической болезни сердца [108]. Согласно современным представлениям в развитии ОКС имеет значение дисфункция эндотелия, а иммунологические нарушения определяют тяжесть течения ОИМ, а порой и его исход [2,36,85].

Согласно имеющимся данным, у пациентов разных возрастных групп, включая детей раннего возраста с некоронарогенным поражением миокарда (миокардиодистрофии, миокардиты, миоперикардиты, дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия), ИБС, гипертонической болезнью, пороками сердца, нарушением сердечного ритма могут отмечаться разнообразные иммунные нарушения [140]. В миокарде, как и в других органах и тканях, воспалительные изменения возникают под воздействием множества факторов: это и прямая инвазия инфекционного агента, и иммуноопосредованное повреждение сердечной мышцы, и действие различных токсинов [123]. Показано существование связи между клиническими особенностями поражения миокарда и иммунологическими показателями, характеризующими различную степень иммунного дисбаланса [6].

В литературе описаны некоторые кардиопротективные эффекты лептина, например, уменьшение степени повреждений при инфаркте миокарда и после ишемии/реперфузии [51]. Тем не менее большинство авторов считают лептин одним из патогенных факторов для сердечно-сосудистой системы. Гиперлептинемия в общей популяции ассоциирована с развитием атеросклероза, АГ и метаболическим синдромом [62]. Эффекты лептина опосредуются активацией симпатической нервной системы, развитием инсулинорезистентности, стимуляцией агрегации тромбоцитов и провоспалительными реакциями. Многочисленные научные исследования последних десятилетий показали, что жировая ткань, продуцируя широкий спектр регуляторных сигнальных пептидов под общим названием адипокины, является самым большим эндокринным органом. Клинические данные, полученные от пациентов и в экспериментальных моделях на животных, свидетельствуют, что существует тесная связь между динамикой жировой ткани, уровнем циркулирующих в крови адипокинов и ССЗ. Адипокины играют роль медиаторов в кардиометаболических взаимоотношениях. Дисбаланс адипокинов приводит к развитию

хронического воспалительного состояния, метаболических и ССЗ. Таким образом, ожирение как первопричина дисбаланса адипокинов является важнейшим фактором риска возникновения АГ, атеросклероза и ИМ [66].

К биологическим маркерам воспаления, привлекающим внимание исследователей, относится неоптерин, являющийся неспецифическим и высокочувствительным фактором активации моноцитарного звена клеточного иммунитета и усиленной выработки активных субстанций кислорода при различных патологических состояниях [84]. По химической группе неоптерина – D-эритро-(1',2',3'-тригидроксипропил)-птеридин, который вырабатывается макрофагами при стимуляции цитокинами. Данный биомаркер идентифицирован как промежуточный продукт метаболизма гуанозинтрифосфата в биооптерин. К высвобождению неоптерина приводит действие интерферона γ , активирующего основной фермент цепочки трансформации гуанозинтрифосфата в неоптерин. Другие цитокины незначительно или лишь опосредованно оказывают влияние на образование неоптерина. Биологическая функция неоптерина к настоящему времени остается до конца не выясненной, несмотря на то что антиоксидантная функция его метаболитов доказана [92]. Физиологическая концентрация неоптерина в сыворотке крови невысока – в среднем 5,2 нмоль/л [10]. Для оценки уровня маркера используют иммуноферментные наборы для количественного определения НП в плазме, сыворотке крови и моче. Определение уровня данного биологического маркера можно рассматривать как метод оценки активности ряда патологий сердечно-сосудистой системы и использовать в качестве инструмента для прогнозирования их прогрессирования и исхода [11].

Одним из наиболее важных достижений является открытие новых ролей тромбоцитов за пределами их традиционной вовлеченности в первичный гемостаз. Недавние успехи в патофизиологии тромбоцитов показали, что эти клетки способны регулировать экспрессию их гена и белка, синтезировать белок *de novo* и выделять различные медиаторы с

паракринными эффектами, которые могут влиять на функцию других клеток. Функция тромбоцитов в поддержании гемостаза изучена очень подробно, более поздние данные свидетельствуют о центральной роли тромбоцитов в воспалительных и иммунных реакциях [27]. Современная концепция патогенеза большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы базируется на результатах изучения механизмов развития и констатации роли воспалительного процесса как в стенке сосудов, так и в периваскулярном регионе органов. Если ранее считали, что атеросклероз – это болезнь накопления липидов, то сегодня в первую очередь обсуждают роль воспаления, вовлеченного во все этапы патологического процесса: от начального – повреждения сосудистой стенки до конечного – развития тромботических осложнений. Установлено, что тромбообразование является причиной не только острых состояний, но и прогрессирования заболевания. Роль тромбоцитов в атеросклеротическом процессе и в патофизиологии ССЗ имеет важное значение, так как тромбоциты в дополнение к их вкладу в тромбоз и гемостаз модулируют воспалительные реакции и иммунный ответ [37].

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает роль воспаления в патогенезе атеросклероза. В плазме крови больных ССЗ, прежде всего ИБС, по сравнению со здоровыми лицами, выявлено повышение неспецифических маркеров воспаления – IL-1, 4, 6, 10, TNF α , фибриногена, С-реактивного белка (СРБ) [11]. Наибольшее число публикаций посвящено СРБ. Показано, что повышение уровня СРБ может быть маркером неблагоприятного прогноза не только у пациентов с острым ИМ [28], но и у пациентов с хроническими формами заболевания, а также у практически здоровых лиц [30]. Однако мнение о высокой клинической и прогностической ценности СРБ и других маркеров воспаления в отношении развития сосудистых событий разделяется не всеми авторами [41], что определяет актуальность поиска новых биомаркеров неблагоприятного прогноза. Основными источниками циркулирующей в крови sCD40L в

настоящее время считают активированные тромбоциты [75]. Поступление в кровотоки sCD40L способствует повышению тромбогенного потенциала крови, в частности, путем стимуляции экспрессии тканевого фактора в клетках, имеющих его. Исследования данного маркера имеют в основном экспериментальный характер, данные клинических исследований малочисленны [8].

При ИБС повышение активности маркеров субклинического воспаления отражает воспалительный процесс в атеросклеротической бляшке, свидетельствуя о ее нестабильности, и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [100]. Отмечено, что у больных ИБС психоэмоциональный стресс вызывает более выраженное повышение маркеров субклинического воспаления, чем у здоровых лиц [15].

Нестабильная стенокардия – тяжелое кардиологическое состояние, при котором проблема предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений остается одной из важнейших задач отделений неотложной кардиологии. В большинстве случаев в основе развития нестабильной стенокардии лежат тромбоз, механическая и динамическая (спазм в микро- или макрососудистом русле) обструкция коронарного сосуда, воспаление или инфекция и повышение потребности миокарда в кислороде. Доминирующее значение обычно имеют тромбоз и механическая обструкция, обусловленная формированием «белого тромба», чаще – на увеличенной поврежденной атеросклеротической бляшке. Однако на фоне изучения процессов дислипидемии как патогенетического фактора роста бляшек в коронарных сосудах в последние годы все активнее обсуждается вопрос о центральной роли воспаления как фактора, провоцирующего дестабилизацию атеросклеротической бляшки; так, при проведении лабораторных исследований в системном кровотоке все чаще стали обнаруживаться признаки повышенной воспалительной активности с ростом концентрации маркеров воспаления [12, 43].

sCD40L представляет собой белок с провоспалительным и протромботическим действием. Повышенные концентрации sCD40L отражают степень эндотелиального повреждения и воспаления, что позволяет использовать его как прогностический биомаркер для оценки риска развития тяжелых осложнений ССЗ. В исследованиях, направленных на исследование прогностических маркеров исхода септических поражений, более высокие уровни циркулирующего sCD40L наблюдались у пациентов, для которых течение болезни закончилось летальным исходом в сравнении с выжившими [19]. Экстремально высокие концентрации sCD40L, выявленные у пациентов с COVID-ассоциированным сепсисом, но не у пациентов с абдоминальным сепсисом, свидетельствуют о значительном эндотелиальном повреждении. Недавнее исследование Roncati L, et al. (2020г) показывает, что системный васкулит при COVID-19 может развиваться за счет опасного для жизни перехода от иммунного ответа к развитию гиперчувствительности III типа [40].

В большинстве случаев причиной сужения просвета коронарной артерии является атеросклероз, в патогенезе которого существенную роль играют про- и противовоспалительные цитокины. Следовательно, изменения их экспрессии может существенно влиять на течение ИБС. TNF- α оказывает многообразное действие на миокард и его сосудистую систему, стимулируя секрецию цитокинов и NO клетками эндотелия, потенцируя экспрессию адгезивных молекул, снижая сократимость миокарда и вызывая прокоагулянтное/проагрегантное действие за счет усиления экспрессии фактора Виллебранда и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) [21].

К настоящему моменту проведено значительное количество исследований по изучению уровней цитокинов при ОКС. Так, обнаружено увеличение концентрации TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 при нестабильной стенокардии и ИМ [70]. Однако не всеми учеными подтверждается это наблюдение. Исследователи приводят абсолютно различные данные об изменении цитокинового статуса в динамике ОКС: закономерное

постепенное снижение цитокинов по мере стабилизации состояния пациента [99], а также тенденция к повышению цитокинов на 3-7-е сутки заболевания [68]. Некоторые авторы отмечают значимое снижение цитокинов на 3-7-й день, с последующим повышением их к 21-му дню наблюдения ОКС [33].

На данный момент существует незначительное количество публикаций, где отражены показатели цитокинов с разнонаправленным действием при их одномоментном изучении у пациентов с различными формами атеросклеротического поражения артерий. В качестве примера приведем исследование Е. П. Турмовой и соавт. (2014) по изучению концентраций цитокинов у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий [39]. Они анализировали показатели концентраций многочисленных цитокинов у пациентов с ИБС в возрасте от 45 до 89 лет и сравнивали их концентрации с клиническими и инструментальными показателями (функциональным классом (ФК) стабильной стенокардии, наличием аритмии, количеством обтурированных артерий, фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ), степенью сердечной недостаточности, наличием ИМ в анамнезе и т.д.). Полученные результаты оказались неоднозначными: с одной стороны, не обнаружена какая-либо статистически достоверная взаимосвязь концентрации значительной части цитокинов с многочисленными клинико-лабораторными показателями, например отсутствие различий ИЛ-1, IFN- γ , ИЛ-6 у пациентов с различным ФК стабильной стенокардии; фракция выброса левого желудочка не была связана с концентрацией ИЛ-2, ИЛ-17 и с другими цитокинами, а концентрация TNF- α , IFN- γ и рецептора к ИЛ-6 вообще не отличалась от референсных значений. С другой стороны, у пациентов с ИБС иммуноопосредованная провоспалительная активность сыворотки крови представлена более высоким содержанием ИЛ-1 β и ИЛ-17, по сравнению со здоровыми донорами [26]. Также было выявлено, что существует дисбаланс соотношения удельного веса цитокинов при ИБС – он представлен увеличением доли ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-17, TFR- β 1, TFR- β 2 и снижением процента ИЛ-2 и ИЛ-10. По мнению авторов, выраженное снижение доли ИЛ-2

и IL-10 в «цитокиновом профиле» указывает на угнетение иммунорегуляторной и противовоспалительной активности [46].

Таким образом, на сегодняшний момент нет единого мнения о динамике цитокинового статуса в различные периоды ОКС. Множество вопросов сохраняется и при выборе маркера для диагностики той или иной стадии заболевания, и в понимании того, что именно отражает ухудшение клинического течения: повышенная или пониженная активность того или иного цитокина. В современной литературе, посвященной этому вопросу, данные часто носят весьма противоречивый характер.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Структура клинического диагноза пациентов, поступивших с ОКС была следующей: В группе ОКС с наличием постковидного синдрома (n=62) диагноз нестабильной стенокардии был установлен у 26 (41,9%), ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) 9 (14,5%), ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) у 27 (43,5%). У пациентов без постковидного синдрома (n=64) нестабильная стенокардия установлена у 32 (50,0%), ОКСпST у 4 (6,2%), ОКСбпST у 28 (43,8%) (рис.3.1).

При распределении пациентов с ОКС по полу установлено преобладание мужчин - 81 (64,3%), по отношению к женщинам – 45 (35,7%) (рис.3.1., табл.3.1).

Таблица 2.1

Распределение больных по полу

Исследуемые группы	Пол											
	Мужчины				Женщины				Всего			
	abs	M(%)	m	P	abs	M(%)	m	P	abs	M(%)	m	P
Контрольная группа	19	19,00	3,92	Хи-квадрат = 12,372; p= 0,002	11	19,64	5,31	Хи-квадрат = 4,229; p= 0,121	30	19,23	3,16	Хи-квадрат = 14,000; p= 0,001
1 группа	41	41,00	4,92		21	37,50	6,47		62	39,74	3,92	
2 группа	40	40,00	4,90		24	42,86	6,61		64	41,03	3,94	
P	Хи-квадрат Пирсона = 2,584; p = 0,275											
Всего	100	100,0	0,00		56	100,0	0,00		156	100,0	0,00	



Рис.3.1 Распределение больных ОКС по полу

Среди изученного контингента были определены основные факторы, влияющие на исход ОКС: 1) Временной интервал от начала медикаментозно некупируемого ангинозного приступа до поступления в стационар или получения медицинской помощи; 2) Проведение экстренной реперфузионной терапии; 3) Тяжелое и затяжное течение перенесенной коронавирусной инфекции; 4) Степень приверженности к лечению.

По времени госпитализации от начала появления первых симптомов ОКС в течение первых 2 часов поступило 36 (28,6%) больных, первых 6 часов 57 (45,2%) и в течение 12 часов поступило 33(26,2%) больных. Первую медицинскую помощь до поступления в стационар получили 28 (22,2%) пациентов, которые были доставлены автомобилем скорой помощи, 98 (77,8%) пациентов поступили в стационар самостоятельно, 22 (17,5%) из которых были направлены из учреждений первичного звена здравоохранения (рис.3.2).



Рис.3.2 Распределение по времени поступления в стационар

При изучении анамнестических данных о перенесенных заболеваниях, 64 (50,8%) больных находились на диспансерном учете с диагнозом Гипертоническая болезнь, ИБС, стабильная стенокардия и получали плановое амбулаторное лечение. Впервые обратились за медицинской помощью и прежде не имели жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы - 22 (17,5%) больных, а 40 (31,7%) больных имели эпизоды артериальной гипертензии, ангинозной боли, но не обращались за квалифицированной медицинской помощью. При сборе анамнеза также была определена низкая приверженность к лечению у 81 (64,3%) пациентов с ОКС.

Как известно, по результатам ряда рандомизированных исследований, в среднем только 50% взрослых придерживаются медикаментозного лечения хронических заболеваний. При АГ низкая приверженность к лечению характеризуется низким контролем артериального давления (АД) и неблагоприятными исходами, включая инсульт, инфаркт миокарда, сердечную недостаточность и смерть [33].

В течение первых 12 часов с момента госпитализации всем больным была проведена коронароангиография.

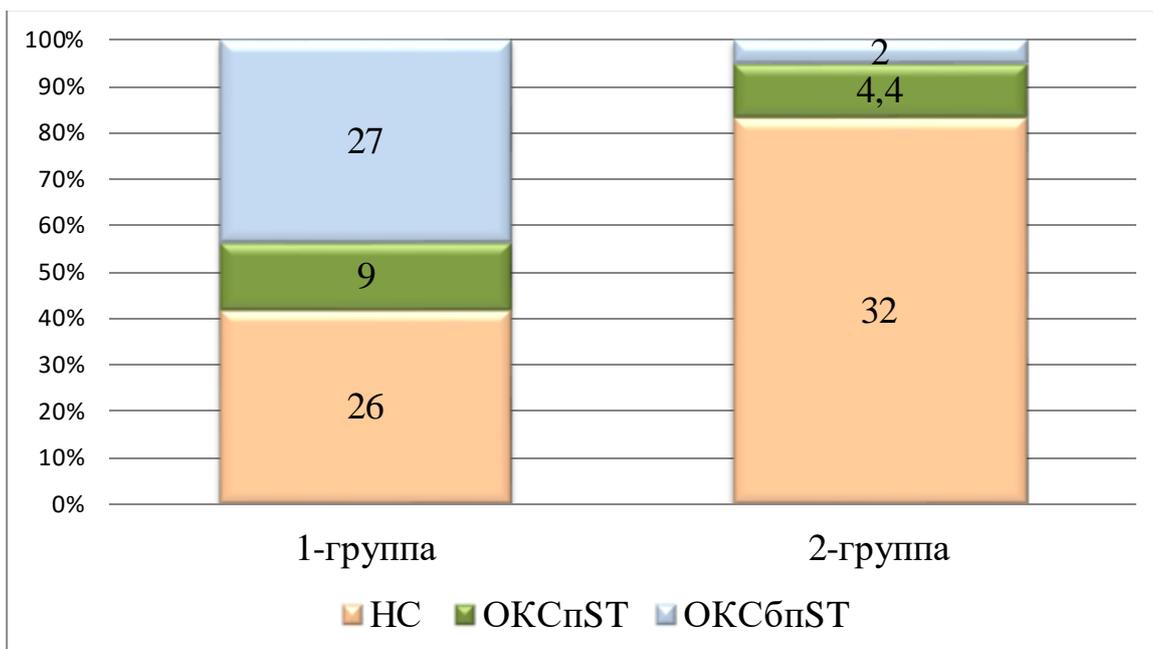


Рис.3.3. Структура клинического диагноза больных

Анализ факторов риска ССЗ среди поступивших не выявил гендерных различий в двух группах пациентов. Через три месяца после диагностики COVID-19 изменения со стороны сердечно-сосудистой системы были пропорциональны тяжести течения инфекционного процесса.

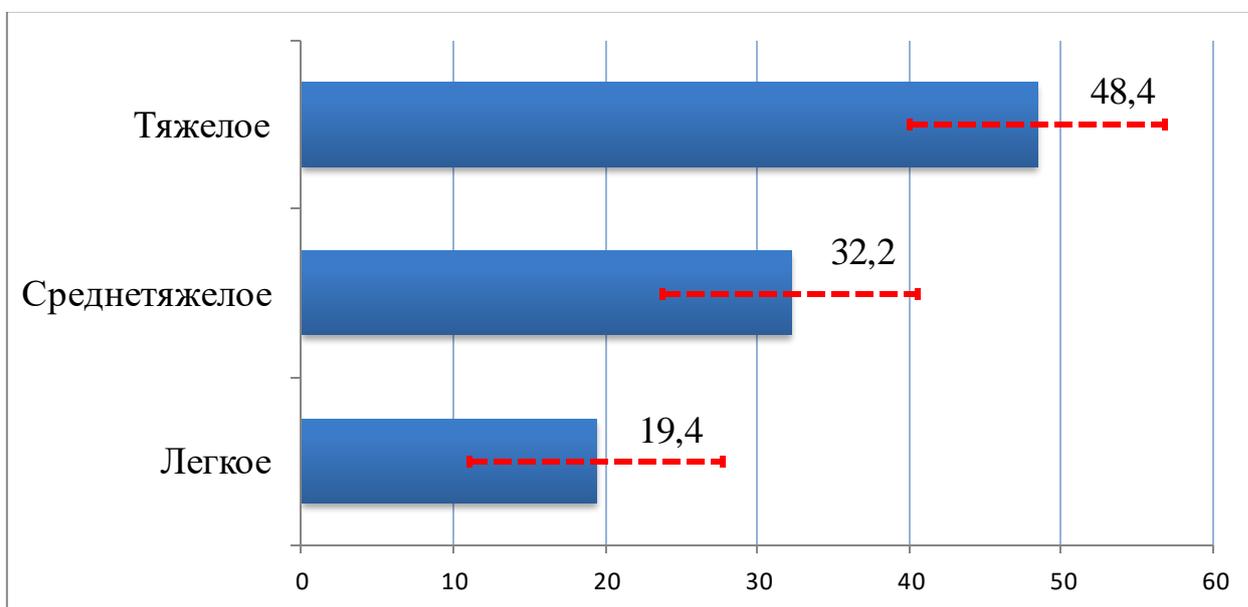


Рис.3.4. Наличие симптомов патологии ССС у больных, перенесших коронавирусную инфекцию (%)

По результатам опроса всех 62 больных 1-группы, легкое течение наблюдалось у 12 (19,4%) пациентов, средняя степень тяжести у 20 (32,2%) и тяжелое течение инфекционного процесса было у 30 (48,4%) (Рис.3.4).

При изучении основных клинических параметров сердечно-сосудистой системы у больных ОКС при поступлении в стационар наблюдалось повышение артериального давления и учащение пульса на фоне снижения уровня сатурации крови (табл.3.2)

Таблица 3.2.

Основные клинические показатели ССС

Показатели	Контрольная группа (n=30)		1-группа (n=62)		2-группа (n=64)	
	М	М	М	m	М	М
Пульс (уд/мин)	72,0	0,98	84,5	1,20	75,4	1,14
САД (мм.рт.ст.)	113,5	2,63	157,0	2,21	141,4	1,27
ДАД (мм.рт.ст.)	72,4	1,55	95,6	1,52	90,7	0,57
Сатурация (%)	98,7	1,22	94,2	2,16	96,4	2,04
КГ --- 1 группа		КГ --- 2 группа		1 группа -- 2 группа		
Критерий Манна-Уитни						
	Z	P	Z	P	Z	P
	-5,728	0,000	-1,405	0,160	-4,778	0,000
	-7,502	0,000	-6,824	0,000	-5,009	0,000
	-7,024	0,000	-7,447	0,000	-2,000	0,045

На эхокардиограмме больных ОКС с постковидным синдромом наблюдался незначительный стеноз аорты на уровне клапанов $3,12 \pm 0,02$ см по сравнению со здоровыми $3,45 \pm 0,04$ см, у всех больных ОКС мышечная масса левого желудочка была больше, чем у здоровых. Однако удельный объем левого желудочка был снижен в обеих группах с разной степенью выраженности в 1-группе $62,3 \pm 1,00$ мл, во второй группе $67,69 \pm 0,82$ мл, что в

1,25 и 1,2 раза меньше показателей контрольной группы $78,1 \pm 1,14$ мл. Достоверное снижение фракции выброса левого желудочка также наблюдалось независимо от наличия постковидного синдрома $45,3 \pm 0,97\%$ и $49,1 \pm 1,03\%$ против $68,4 \pm 1,06\%$ в контрольной группе (табл.3.3).

Таблица 3.3.

Гемодинамические параметры больных с ОКС

Показатели ЭхоКГ	Контрольная группа (n=30)		1-группа (n=62)		2-группа (n=64)	
	М	m	М	М	М	М
ЧСС (уд/мин)	70,50	1,62	82,40	1,45	77,05	1,85
Диаметр аорты на уровне клапанов (см)	3,45	0,10	3,12	0,04	3,25	0,01
КДР левого предсердия (см)	3,98	0,16	4,25	0,11	4,08	0,05
КДР правого желудочка (см)	2,54	0,09	2,94	0,11	2,73	0,02
МЖП (см)	1,07	0,05	1,15	0,04	1,11	0,00
ЗС левого желудочка (см)	1,02	0,05	1,16	0,03	1,11	0,00
ММ левого желудочка (гр)	207,15	2,26	246,29	2,52	222,33	1,92
КДО левого желудочка (мл)	136,68	3,26	151,46	4,60	140,36	3,36
КСО левого желудочка (мл)	56,40	1,73	76,35	3,38	70,23	2,59
УО левого желудочка (мл)	78,10	1,14	62,30	1,00	67,69	0,82
ФВ левого желудочка (%)	68,40	1,20	45,30	1,08	49,08	0,97

КГ --- 1 группа		КГ --- 2 группа		1 группа -- 2 группа	
Критерий Манна-Уитни					
Z	P	Z	P	Z	P
-4,444	0,000	-2,541	0,011	-2,419	0,016
-2,646	0,008	-2,490	0,013	-2,837	0,005

-1,451	0,147	-0,134	0,893	-1,245	0,213
-2,047	0,041	-1,764	0,078	-1,522	0,128
-1,005	0,315	-2,474	0,013	-0,386	0,699
-2,290	0,022	-3,066	0,002	-0,681	0,496
-7,055	0,000	-4,679	0,000	-6,939	0,000
-1,645	0,100	-0,073	0,942	-1,693	0,090
-3,099	0,002	-3,972	0,000	-1,091	0,275
-6,867	0,000	-6,008	0,000	-3,631	0,000
-7,671	0,000	-7,702	0,000	-2,515	0,012

Как известно, атеросклероз коронарных артерий в стадии дестабилизации атеросклеротической бляшки и формирования над ней внутрисосудистого тромба является основной причиной развития ОИМ и в целом ОКС, хотя существуют и другие этиопатогенетические механизмы его развития. По данным некоторых исследований, даже у молодых пациентов с низким риском развития ССЗ по шкале Framingham Risiko Score (FRS) (<5%) при УЗИ сонных артерий выявляются начальные атеросклеротические изменения, что может свидетельствовать о прогрессировании атеросклеротического процесса в коронарных артериях. Таким образом, было доказано, что исследование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий с измерением толщины КИМ является методом выбора при неинвазивном скрининге с целью выявления субклинических проявлений атеросклероза [50].

В нашем исследовании при оценке результатов дуплексного ангиосканирования брахиоцефальных сосудов на экстракраниальном уровне выявлено увеличение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) в обеих группах на обеих сторонах, при этом диаметры общей и внутренней сонных артерий как справа, так и слева были меньше чем в контрольной группе, хоть и находились в пределах референсных значений.

Известно, что медиаторы иммунной системы – провоспалительные цитокины активируют синтез липидов и влияют на перераспределение

холестерина в цитоплазматической мембране и внутри клетки. Высвобождение медиаторов из комплексов может обуславливать локальную гиперцитокинемию и запускать внутриклеточные сигнальные пути с последующей вазоконстрикцией, активацией генов, вызывающих повреждение эндотелия сосудов, повышение экспрессии молекул адгезии, трансформацию миоцитов, моноцитов/макрофагов в пенистые клетки, инициировать процессы атеросклеротического повреждения сосудов, а увеличение толщины КИМ общей сонной артерии, в свою очередь, является маркером атеросклероза [65].

Толщина КИМ общей сонной артерии справа у больных с ОКС 1- группы ($1,21 \pm 0,04$ мм) и 2-группы ($1,24 \pm 0,03$ мм) была в 1,3 раза больше, чем в контрольной группе ($0,93 \pm 0,03$ мм). Что касается общей сонной артерии слева, в группе больных с постковидным синдромом толщина КИМ была достоверно в 1,5 раза выше, чем в контрольной группе $1,3 \pm 0,04$ мм против $0,89 \pm 0,03$ мм (табл.3.4).

Таблица 3.4

Дуплексное ангиосканирование брахиоцефальных артерий

Показатели (мм)	Контрольная группа (n=30)		1-группа (n=62)		2-группа (n=64)	
	М	m	М	М	М	М
Диаметр ОСА справа	5,79	0,29	5,20	0,11	5,33	0,11
Диаметр ВСА справа	5,10	0,24	4,70	0,12	4,90	0,11
Толщина КИМ ОСА справа	0,93	0,03	1,21	0,04	1,24	0,03
Диаметр ОСА слева	5,64	0,39	4,92	0,11	4,75	0,09
Диаметр ВСА слева	5,22	0,14	4,70	0,15	4,89	0,12
Толщина КИМ ОСА слева	0,89	0,03	1,30	0,04	1,21	0,04
КГ --- 1 группа	КГ --- 2 группа		1 группа -- 2 группа			
Критерий Манна-Уитни						

Z	P	Z	P	Z	P
-5,438	0,000	-4,768	0,000	-1,450	0,147
-6,505	0,000	-6,325	0,000	-1,182	0,237
-7,158	0,000	-5,877	0,000	-3,309	0,001
-4,973	0,000	-4,472	0,000	-2,142	0,032
-5,929	0,000	-7,003	0,000	-0,959	0,337
-6,291	0,000	-4,096	0,000	-3,369	0,001

На эхокардиограмме больных ОКС наблюдались незначительный стеноз аорты на уровне клапанов, увеличение мышечной массы левого желудочка, снижение удельного объема и фракции выброса левого желудочка, независимо от наличия постковидного синдрома. На дуплексном ангиосканировании брахиоцефальных артерий утолщение КИМ наблюдалось также у всех больных ОКС, что указывает на недостаточную диагностическую значимость ультразвуковых методов в дифференциации постковидных кардиоваскулярных осложений и необходимости изучения кардиоспецифических показателей.

Оценка риска развития инфаркта миокарда у больных с ОКС, в зависимости от наличия перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе.

Удобными инструментами оценки рисков в клинической практике являются специальные шкалы, позволяющие количественно оценить риск неблагоприятных событий. Для оценки риска развития возможных осложнений у пациентов с ОКС в настоящее время существует ряд прогностических моделей. Наиболее распространёнными и применимыми в клинической практике являются шкалы TIMI и Grace. Данные шкалы являются удобными в использовании, не требуют применения дорогостоящих лабораторных тестов, сложных математических расчетов.

У пациентов с ОКС был рассчитан риск госпитальной летальности по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events). Низкий риск

определяли при количестве баллов ≤ 108 , средний — 109- 139 баллов, высокий — при ≥ 140 баллов (табл.3.5).

Шкала GRACE, согласно зарубежным данным, обладает высокой прогностической силой для госпитального прогноза ОКС. Стратификация риска в шкале GRACE основана на клинических характеристиках (возраст, частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, степень сердечной недостаточности по классификации Killip, наличие остановки сердца на момент поступления пациента), оценке изменений на ЭКГ и биохимических маркеров (кардиоспецифические ферменты, уровень креатинина сыворотки) [41].

Таблица 3.5.

Распределение больных по шкале GRACE

Градации	Низкий риск			Средний риск			Высокий риск			Всего
	abs	M(%)	M	abs	M(%)	m	Abs	M(%)	m	
1-группа (n=62)	13	20,97	5,17	25	40,32	6,23	24	38,71	6,19	62
P	Хи-квадрат = 4,290; p = 0,117									
2-группа (n=64)	22	34,38	5,94	24	37,50	6,05	18	28,13	5,62	64
P	Хи-квадрат = 0,875; p = 0,646									
P	Хи-квадрат Пирсона = 3,161; p = 0,206									
Всего	35	27,78	3,99	49	38,89	4,34	42	33,33	4,20	126
P	Хи-квадрат = 2,333; p = 0,311									

При расчете риска госпитальной летальности при ОКС, набранные пациентами баллы варьировали в зависимости от наличия постковидного синдрома. Высокий риск в 1-группе наблюдался у 17 (27,4%) больных по сравнению с 11 (17,2%) во 2-группе, что было связано с высоким систолическим АД, и увеличением ЧСС у больных перенесших коронавирусную инфекцию, средний риск был практически одинаковым в обеих группах 37 (60,3%) и 38 (59,4%), пациенты с низким риском также

превалировали во 2-группе без постковидного синдрома 15 (23,4%), против 8 (12,3%) в 1-группе (табл.3.6.,рис.3.5).

Таблица 3.6

Оценка риска госпитальной летальности от инфаркта миокарда по шкале GRACE

Показатели в баллах	1-группа (n=62)		2-группа (n=64)		Критерий Манна-Уитни	
	М	m	М	М	Z	P
Возраст	64,08	1,38	65,55	1,00	-0,928	0,353
Наличие застойной сердечной недостаточности (ЗСН) в анамнезе	18,60	0,66	14,21	0,60	-4,285	0,000
Наличие инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе	4,10	0,16	4,30	0,19	-0,874	0,382
Частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое	18,20	0,78	15,50	0,66	-2,591	0,010
Систолическое артериальное давление	19,60	0,68	21,20	1,04	-0,874	0,382
Исходный уровень креатинина сыворотки	7,40	0,38	7,19	0,31	-0,305	0,760
Повышенный уровень кардиоспецифических ферментов	12,80	0,48	13,91	0,66	-1,296	0,195

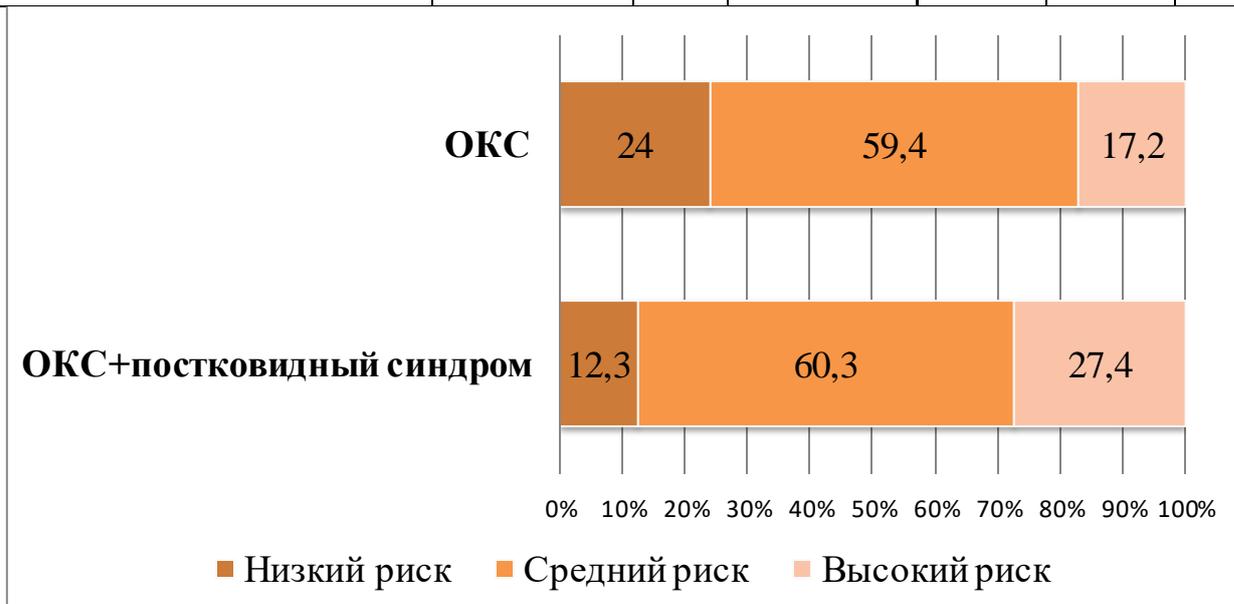


Рис.3.5. Оценка риска госпитальной летальности от инфаркта миокарда по шкале GRACE

Изучение липидограммы крови у больных с ОКС свидетельствовало о повышении уровня общего холестерина до $6,90 \pm 0,14$ ммоль/л при ОКС с постковидным синдромом и до $6,42 \pm 0,12$ ммоль/л при ОКС без постковидного синдрома по сравнению с контрольной группой - $5,31 \pm 0,13$ ммоль/л. Достоверное понижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на фоне повышения концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у больных ОКС в обеих группах свидетельствуют о высоком коэффициенте атерогенности (табл.3.8)

Таблица 3.8

Параметры липидного спектра при остром коронарном синдроме ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n=30)		1-группа (n=62)		2-группа (n=64)	
	M	m	M	M	M	M
Общий холестерин (ммоль/л)	5,31	0,22	6,89	0,19	6,42	0,15
ЛПВП (мг/дл)	51,81	0,88	38,10	0,36	40,20	0,78
ЛПНП (мг/дл)	118,70	2,78	144,30	2,18	135,80	1,68
ТГ (ммоль/л)	2,04	0,06	2,97	0,11	2,71	0,16
КГ --- 1 группа		КГ --- 2 группа		1 группа -- 2 группа		
Критерий Манна-Уитни						
Z	P	Z	P	Z	P	
-4,300	0,000	-3,632	0,000	-1,684	0,092	
-7,747	0,000	-6,611	0,000	-2,160	0,031	
-5,535	0,000	-4,530	0,000	-2,477	0,013	
-4,897	0,000	-2,602	0,009	-1,045	0,296	

Показатели коагулограммы больных, перенесших коронавирусную инфекцию указывали на наличие гиперкоагуляции с достоверным различием

от референсных значений. При сравнении параметров больных ОКС, при постковидном синдроме концентрация D-димера была в 1,3 раза выше чем во 2 группе и в 3 раза выше чем в контрольной группе.

D-димер является белковым фрагментом продукта распада фибрина, свидетельствующим об образовании тромба. D-димер состоит из двух соединенных D-фрагментов фибриногена. В отличие от других факторов свертываемости и фибринолиза, D-димер вне организма (*in vitro*) не образуется, поэтому отсутствие D-димера фактически свидетельствует об отсутствии внутрисосудистого тромба [103].

Во многих исследованиях D-димер в качестве диагностического маркера ИМ использовался у пациентов в период госпитализации, в них было показано, что повышенный его уровень имеет прямую связь с возникновением осложнений [81].

Choi S. et al. (2016) обнаружили, что повышенный исходный уровень D-димера может быть маркером серьезного повреждения миокарда у пациентов, получавших первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) по поводу ИМ с подъемом сегмента ST: высокие уровни D-димера при поступлении у таких пациентов были связаны с большим размером и распространенностью ИМ [61].

Таблица 3.9.

Показатели свертывающей системы крови при остром коронарном синдроме (M±m)

Показатели	Контрольная группа (n=30)		1-группа (n=62)		2-группа (n=64)	
	M	m	M	M	M	M
АЧТВ (сек)	26,20	0,44	32,15	0,58	29,40	0,76
ПВ (сек)	14,30	0,60	18,90	0,34	16,20	0,42
ПТИ (%)	104,51	3,81	124,30	4,87	109,80	2,93
МНО	0,92	0,04	0,99	0,04	0,95	0,03
Фибриноген (г/л)	2,83	0,11	4,36	0,27	3,92	0,18
Д-димер (нг/мл)	184,50	5,02	541,99	12,05	420,61	13,43

КГ --- 1 группа		КГ --- 2 группа		1 группа -- 2 группа	
Критерий Манна-Уитни					
Z	P	Z	P	Z	P
-5,427	0,000	-1,898	0,058	-2,626	0,009
-5,385	0,000	-2,401	0,016	-4,295	0,000
-2,353	0,019	-0,990	0,322	-2,047	0,041
-0,980	0,327	-0,751	0,453	-0,701	0,483
-3,146	0,002	-3,291	0,001	-1,240	0,215
-7,746	0,000	-7,787	0,000	-5,590	0,000

У пациентов с COVID-19 его значительное повышение является результатом гиперактивного фибринолиза, связанного с плазмином. Помимо этого, повышенная концентрация D-димера может также свидетельствовать о чрезмерном количестве внутрисосудистого полимеризованного фибрина. Доказательством данной закономерности явилось двухкратное повышение уровня фибриногена в группе ОКС с постковидным синдромом $4,36 \pm 0,41$ г/л ($P < 0,01$), по отношению к здоровым $2,83 \pm 0,56$ г/л (табл.3.9).

Кардиоспецифические показатели в нашем исследовании были представлены кардиоспецифическими маркерами ОКС - уровнем натрийуретического пептида В типа (NT pro BNP) и тропонина-Т (ТнТ), которые были определены в течение первых 6-12 часов после госпитализации. Можно полагать, что комплексный анализ этих показателей с коагулограммой и липидным спектром крови в сравнении с данными инструментальных исследований позволит сформировать новую прогностическую модель для совершенствования тактики ведения больных с острым коронарным синдромом.

Натрийуретический пептид — компонент собственной эндокринной системы сердца, во многом определяющий функционирование кардиомиоцитов, в том числе при наличии ишемии миокарда. В нескольких исследованиях доказана прямая прогностическая значимость его изменений у больных ОКС. Не меньшее влияние на состояние миокарда в случаях острой

ишемии оказывают особенности функционирования сосудистого эндотелия [6]. В настоящее время известно три основных типа натрийуретических пептидов: предсердный (atrial natriuretic peptide – ANP) – основное место секреции – кардиомиоциты предсердий; мозговой (brain natriuretic peptide – BNP) – основное место секреции – кардиомиоциты желудочков сердца; натрийуретический пептид типа С (C-type natriuretic peptide – CNP) продуцируется главным образом в эндотелии сосудов [48].

Таблица 3.10

Маркеры повреждения миокарда при ОКС

Показатели (пг/мл)	Контрольная группа (n=30)		1-группа (n=62)		2-группа (n=64)	
	М	m	М	М	М	М
NT pro BNP (пг/мл)	169,4	6,11	422,7	12,5	316,2	10,9
Тропонин-Т (нг/мл)	0,08	0,003	0,76	0,09	0,73	0,07
КГ --- 1 группа		КГ --- 2 группа		1 группа -- 2 группа		
Критерий Манна-Уитни						
Z	P	Z	P	Z	P	
-6,354	0,004	-3,821	0,003	-1,605	0,045	
-7,375	0,001	-6,325	0,001	-1,288	0,210	

Концентрация NT pro BNP в плазме крови у больных с ОКС и постковидным синдромом составили $422,7 \pm 12,5$ пг/мл было достоверно ($P=0,003$) в 2,5 выше контрольных значений ($169,4 \pm 6,11$ пг/мл), а также в 1,3 раза выше показателей 2-группы ($316,2 \pm 10,9$ пг/мл) ($P=0,045$) ОКС без постковидного синдрома (табл.3.10, рис.3.9). Известно, что повышение показателей натрийуретического пептида при ОКС связано с активацией свободнорадикальных процессов, отражающих нарушение сократительной активности миокарда в зоне ишемии. Следует полагать, что при постковидном синдроме высокие значения данного пептида отражают также

выраженность окислительного стресса, протекающего на фоне системного воспалительного процесса. Следовательно, для подробного изучения данного явления необходимо определить корреляционную зависимость NT pro BNP с цитокинами.

Результаты количественного анализа крови на тропонин-Т после госпитализации использовали для подтверждения диагноза инфаркта миокарда. Кроме того, во всех случаях диагноз инфаркт миокарда подтверждался результатами ЭКГ и ЭхоКГ с оценкой нарушения локальной сократимости миокарда. Однако в нашем исследовании интерес представляло сравнение показателей в основных группах и изучение корреляционных взаимосвязей с иммунологическими параметрами.

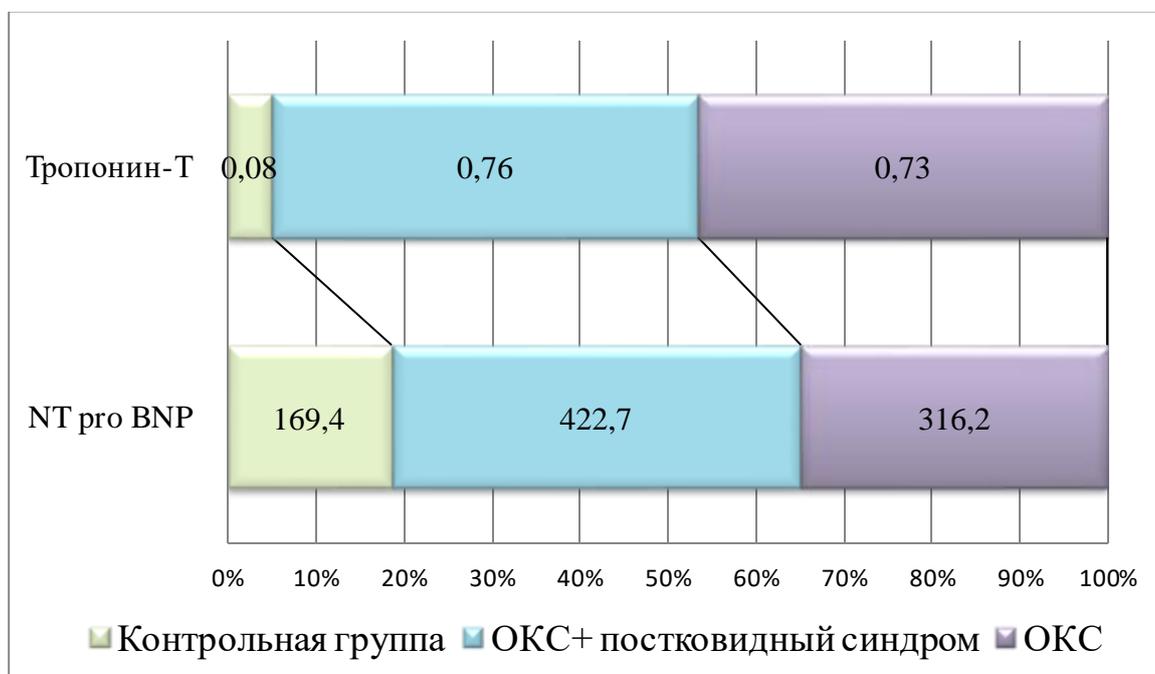


Рисунок 3.9. Маркеры повреждения миокарда при ОКС

Так в обеих группах достоверно высокие значения ТнТ подтверждали наличие гибели кардиомиоцитов в 1-группе $0,76 \pm 0,09$ нг/мл и во 2-группе $0,73 \pm 0,07$ нг/мл против контроля $0,08 \pm 0,003$ нг/мл, что в 9 раз выше ($P=0,001$) при ОКС, но в зависимости от наличия постковидного синдрома значимых различий не было обнаружено.

Таким образом, клиническое течение ОКС с постковидным синдромом имеет ряд особенностей, отражающих постинфекционные гемодинамические

нарушения. В группе больных с наличием постковидного синдрома в 1,7 раз чаще наблюдалась трансформация ОКС в инфаркт миокарда. В течение первых 6 часов от начала медикаментозно некупируемого ангинозного приступа были госпитализированы 45,2% больных. В 1-группе 58,1% больным была проведена реперфузия со стентированием пораженных коронарных артерий, во 2-группе данный показатель составил 45,3%; тяжелое течение коронавирусной инфекции было зарегистрировано у 48,4% больных с постковидным синдромом. Было установлено, что наиболее часто встречающимся осложнением коронавирусной инфекции являлось прогрессирование функционального класса стабильной стенокардии, увеличение степени АГ, что послужило одной из причин дестабилизации стенокардии с развитием ОКС. Достоверно высокие уровни натрийуретического пептида и D-димера в 1-группе указывают на их прогностическую значимость в исходе ОКС с постковидным синдромом.

Учитывая данную закономерность, изучение цитокинового статуса и маркеров воспаления является необходимым для обоснования обязательного иммунологического обследования больных с ОКС, как для прогноза осложнений, так и для оценки эффективности терапии.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

4.1. Цитокиновый статус и кардиоспецифические маркеры больных острым коронарным синдромом

С целью оценки активности воспалительного процесса при ОКС были изучены цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , VEGF-A сыворотки крови, а в качестве маркеров дестабилизации атеросклеротической бляшки были определены тромбоцитарный цитокин CD40L и матриксная металлопротеиназа-9 (ММР-9).

Известно, что по мере увеличения количества пораженных сосудов повышается уровень ИЛ-6. Достоверно более высокая концентрация данного маркера в плазме крови отмечена у больных с поражением 3-х сосудов и более, а максимальная – у пациентов с признаками разрушения коронарной бляшки. У больных с интактными коронарными артериями уровень ИЛ-6 находился в пределах нормы [16].

Таблица 4.1.

Показатели цитокинов сыворотки крови при остром коронарном синдроме

Показатели	Контрольная группа (n=30)		1-группа (n=62)		2-группа (n=64)	
	М	М	М	m	М	М
ИЛ-1 β (пг/мл)	36,20	1,76	52,81	1,71	50,10	1,37
ИЛ-6 (пг/мл)	34,30	1,74	72,71	1,95	46,20	1,88
ФНО α (пг/мл)	24,50	1,06	55,60	1,51	54,31	1,43
VEGF-A (пг/мл)	192,70	4,25	281,70	6,96	236,50	5,91
КГ --- 1 группа		КГ --- 2 группа		1 группа --- 2 группа		
Критерий Манна-Уитни						
Z	P	Z	P	Z	P	
-5,077	0,000	-4,822	0,000	-0,795	0,426	

-7,638	0,000	-3,476	0,001	-7,269	0,000
-7,746	0,000	-7,787	0,000	-0,734	0,463
-6,963	0,000	-3,995	0,000	-4,363	0,000

Таким образом, высокий уровень сывороточных ИЛ-1 β и ФНО α отражают более выраженную системную воспалительную реакцию в группе пациентов с ОКС, однако значения данных цитокинов были практически одинаковыми, независимо от наличия постковидного синдрома. В нашем исследовании, показатели ИЛ-1 β в 1-группе ($52,8 \pm 1,55$ пг/мл) и во 2-группе ($50,1 \pm 1,23$ пг/мл) были достоверно, в 1,4 раза, выше контрольных значений ($36,2 \pm 1,19$ пг/мл), а уровень ФНО α в 1-группе ($55,6 \pm 1,16$ пг/мл) и во 2-группе ($54,3 \pm 1,09$ пг/мл) в 2,2 раза превышал показатели здоровых ($24,5 \pm 0,86$ пг/мл). Это свидетельствует об индукции эндогенной реакции, направленной на продукцию провоспалительных цитокинов в ответ на ишемическое поражение миокарда при ОКС, но не является специфичным для постковидного состояния.

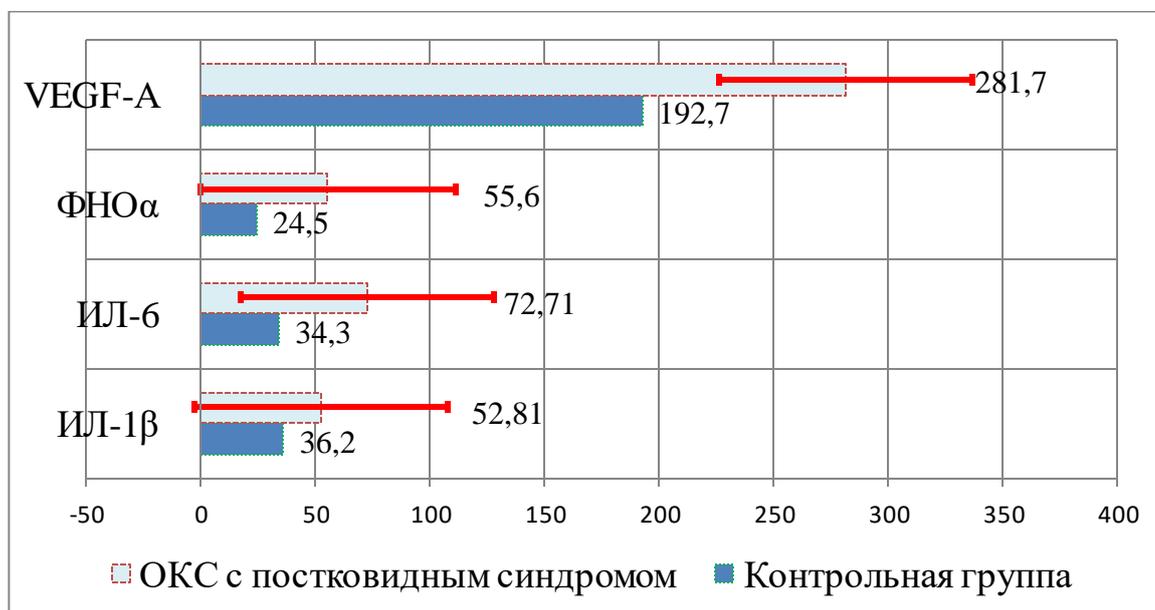


Рисунок 4.1. Цитокиновый статус больных ОКС с постковидным синдромом

Показатели ИЛ-6 и VEGF-A явились наиболее информативными, в качестве маркеров ОКС у больных, перенесших коронавирусную инфекцию, с достоверно высокими значениями в 1-основной группе. ИЛ-6 при ОКС на

фоне постковидного синдрома был ($72,7 \pm 1,71$ пг/мл) в 2 раза выше показателей контрольной группы ($34,3 \pm 1,52$ пг/мл) и в 1,6 раза выше, чем в группе ОКС без постковидного синдрома ($46,2 \pm 1,64$ пг/мл) (табл.4.1, рис.4.2). Уровень VEGF-A повторял схожие с ИЛ-6 тенденции и был достоверно высоким в 1-группе ($281,7 \pm 6,08$ пг/мл), что в 1,5 раза выше, чем в контрольной группе ($192,7 \pm 4,55$ пг/мл) (табл.4.1, рис.4.1).

Повышенная концентрация ИЛ-6 в крови больных ОКС, перенесших коронавирусную инфекцию, свидетельствует о процессе постишемического неоангиогенеза и воспалительной инфильтрации эндотелия коронарных сосудов.

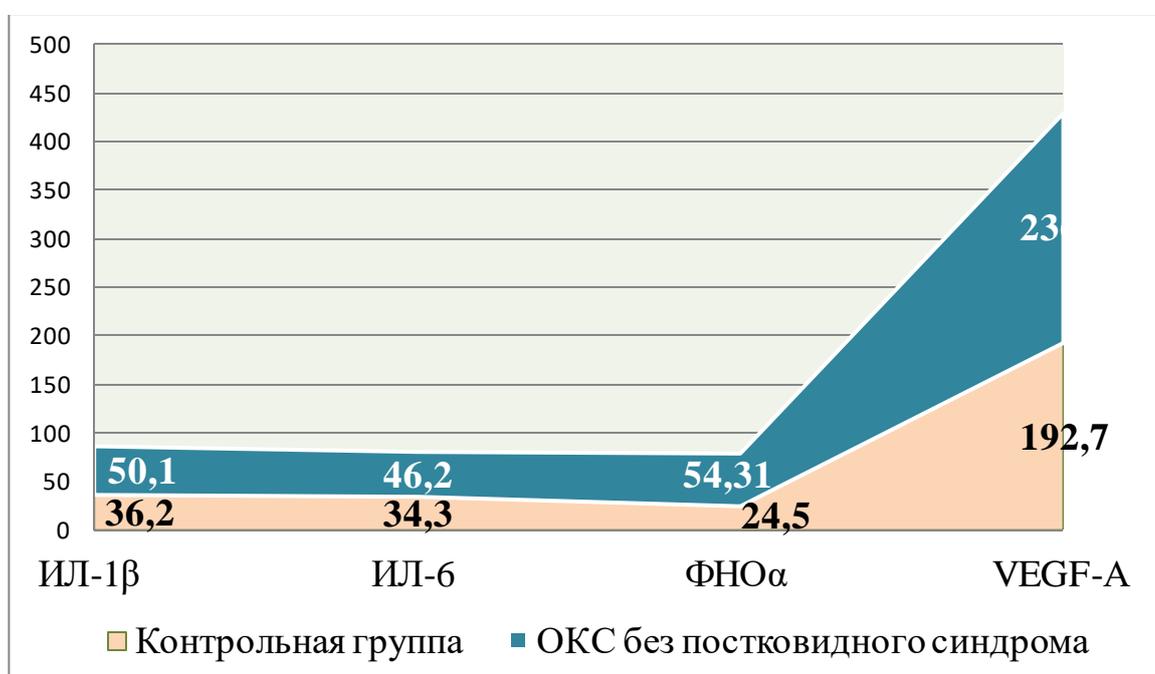


Рис.4.2. Цитокиновый статус больных ОКС без постковидного синдрома (пг/мл)

Исходя из последних научных тенденций патогенетических механизмов атерогенеза, процесс дестабилизации атеросклеротической бляшки, заключающийся в эрозировании или разрыве бляшки с последующим формированием тромба в месте дефекта интимы и окклюзией, например коронарной артерии, определяется высокой активностью текущего локального хронического воспалительного процесса.

С целью определения прогностической значимости иммунологических факторов дестабилизации атеросклеротической бляшки нами были изучены тромбоцитарный цитокин CD40L и матриксная металлопротеиназа-9, которая относится к к системе эндопептидаз, приводящих к гидролизу, а следовательно, и к разрушению коллагенсодержащих структур.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что в атероме активация сигнальной системы CD40/CD40L способствует усилению воспалительной реакции, пристеночному тромбообразованию и прогрессированию атеротромбоза в целом. Как маркер воспаления и внутрисосудистого тромбообразования лиганд CD40L обладает высокой прогностической значимостью в отношении риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. При анализе фрагмента рандомизированного исследования, в котором наблюдались практически здоровые женщины среднего возраста, установлено, что высокая концентрация CD40L в плазме является предиктором развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти в течение ближайших четырех лет [122].

В нашем исследовании, уровни лиганды CD40L, выступающей в качестве маркера нестабильности атеросклеротической бляшки, в группе ОКС с постковидным синдромом были в 2 раза выше ($19,2 \pm 0,29$ пг/мл), чем у здоровых лиц ($8,9 \pm 0,45$ пг/мл), однако в группе без постковидного синдрома были повышены всего в 1,4 раза ($12,8 \pm 0,41$ пг/мл), по сравнению с контрольной группой, что указывает на высокую информативность данного тромбоцитарного цитокина для диагностики кардиоваскулярных осложнений коронавирусной инфекции (табл.4.2, рис.4.3).

Сформулировано современное представление о 6 последовательных стадиях развития атеросклеротической бляшки. Начальные стадии характеризуются постепенным накоплением липидов, сначала внутриклеточно, затем – внеклеточно и формированием липидного пятна/полоски и, далее, молодой атеросклеротической бляшки; затем следует

стадия 5, характеризующаяся развитием фиброзной стромы бляшки с образованием фиброзной капсулы и фиброзной покрышки бляшки; далее развивается стадия 6 – нестабильная уязвимая бляшка, которая, при неблагоприятном исходе, осложняется трещиной, надрывом или разрывом фиброзной покрышки и развитием тромбоза с острыми клиническими проявлениями [146].

Учитывая то, что отобранные нами пациенты поступали в течение первых 12 часов после появления симптомов коронарной окклюзии, можно предположить, что исследование CD40L и MMP-9 является наиболее информативным, как в диагностике, так и в прогнозировании острого инфаркта миокарда.

Исходя из последних научных тенденций патогенетических механизмов атерогенеза, процесс дестабилизации атеросклеротической бляшки, заключающийся в эрозировании или разрыве бляшки с последующим формированием тромба в месте дефекта интимы и окклюзией, например коронарной артерии, определяется высокой активностью текущего локального хронического воспалительного процесса.

Таблица 4.2

Маркеры дестабилизации атеросклеротической бляшки при ОКС

Показатели	Контрольная группа (n=30)		1-группа (n=62)		2-группа (n=64)	
	М	m	М	m	М	М
MMP-9 (нг/мл)	145,60	9,35	361,90	10,14	336,40	8,44
CD40L (пг/мл)	8,9	0,45	19,2	0,29	12,80	0,41
КГ --- 1 группа		КГ --- 2 группа		1 группа --- 2 группа		
Критерий Манна-Уитни						
Z	P	Z	P	Z	P	
-5,077	0,000	-4,822	0,000	-0,795	0,526	
-7,638	0,000	-3,476	0,001	-7,269	0,001	

При определении уровня ММР-9 в первые сутки ОКС были получены достоверно высокие значения в основных группах: В первой группе ОКС с постковидным синдромом показатель был повышен в 2,5 раза ($361,9 \pm 10,14$) по сравнению с контрольной группой ($145,6 \pm 9,35$), а во 2-группе ОКС без постковидного синдрома был повышен в 2,3 раза ($336,4 \pm 8,44$) (табл.4.2). Однако при сравнении основных групп ОКС значимых различий обнаружено не было, что указывает на отсутствие связи уровня металлопротеиназ с перенесенной коронавирусной инфекцией. Данный показатель наиболее информативен в отношении надрыва и/или разрыва атеросклеротической бляшки.

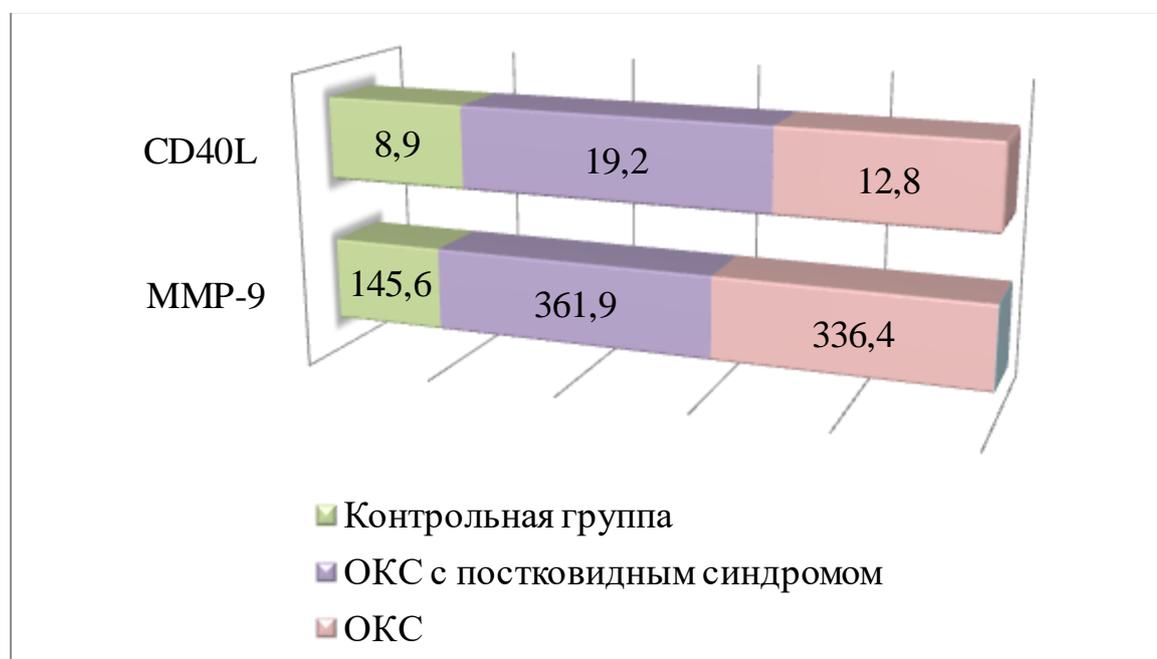


Рисунок 4.3. Маркеры дестабилизации атеросклеротической бляшки

Следовательно, повышенные концентрации ММР-9 при ОКС указывают на усиленный распад коллагена в фибринозной покрышке атеросклеротической бляшки, что может быть причиной окклюзии коронарных артерий. Таким образом, для минимизации диагностических методов и построения прогностической модели ОКС с постковидным синдромом, необходимо провести корреляционный анализ иммуно-биохимических и гемодинамических показателей между собой.

4.2. Корреляционная взаимосвязь клинических, биохимических, гемодинамических показателей и цитокинового статуса при остром коронарном синдроме

При широко изученных механизмах развития и течения ОКС в настоящее время остается множество вопросов, затрагивающих механизмы формирования инфаркта миокарда у данной категории больных. Большинство экспертов данную проблему связывают с наличием персистирующего системного воспаления низких градаций и его выраженностью. С целью прогнозирования осложнений ИБС, исходов ОКС и предотвращения повторных случаев инфаркта миокарда нами были комплексно изучены кардиоспецифические маркеры, как иммунные, так и гемодинамические.

Как известно, цитокины образуют общую для организма систему гомеостатической регуляции клеточных функций, посредством которой регулируется характер, глубина и продолжительность воспаления и иммунного ответа организма. В случае несостоятельности местных защитных реакций цитокины попадают в циркуляцию, их действие проявляется на системном уровне. Им свойственна плеiotропность биологического действия, т. е. один и тот же цитокин может действовать на различные клетки-мишени, регулируя их функцию. Также для них характерна взаимозаменяемость биологического действия — несколько разных цитокинов могут давать один и тот же биологический эффект либо обладать похожей активностью [37].

Учитывая данный факт нами был проведен корреляционный анализ, который способствовал обоснованию иммуно-метаболических механизмов гемодинамических нарушений при ОКС в зависимости от наличия у больного постковидного синдрома.

При проведении корреляционного анализа иммунологических и клинико-лабораторных показателей у больных с ОКС и постковидным синдромом были получены следующие результаты: Цитокин VEGF-A имел сильные положительные корреляционные связи с возрастом больных ($r=0,42$) и со степенью тяжести перенесенной коронавирусной инфекции ($r=0,41$), средняя отрицательная связь наблюдалась с ИМТ ($r=-0,32$), а средняя положительная связь со шкалой GRACE ($r=0,38$), D-димером ($r=0,32$) и фибриногеном крови ($r=0,36$).

Между возрастом больных и ИЛ-6 имелась сильная отрицательная связь ($r=-0,40$), а со шкалой GRACE ($r=0,44$), общим холестерином ($r=0,58$) и триглицеридами ($r=0,54$) крови – сильные положительные корреляционные связи. ИЛ-1 β средне сильно положительно коррелировал с D-димером ($r=0,36$), а ФНО α имел среднюю прямую связь только с тяжестью перенесенной коронавирусной инфекции у больных ($r=0,36$) (Рис.4.5).

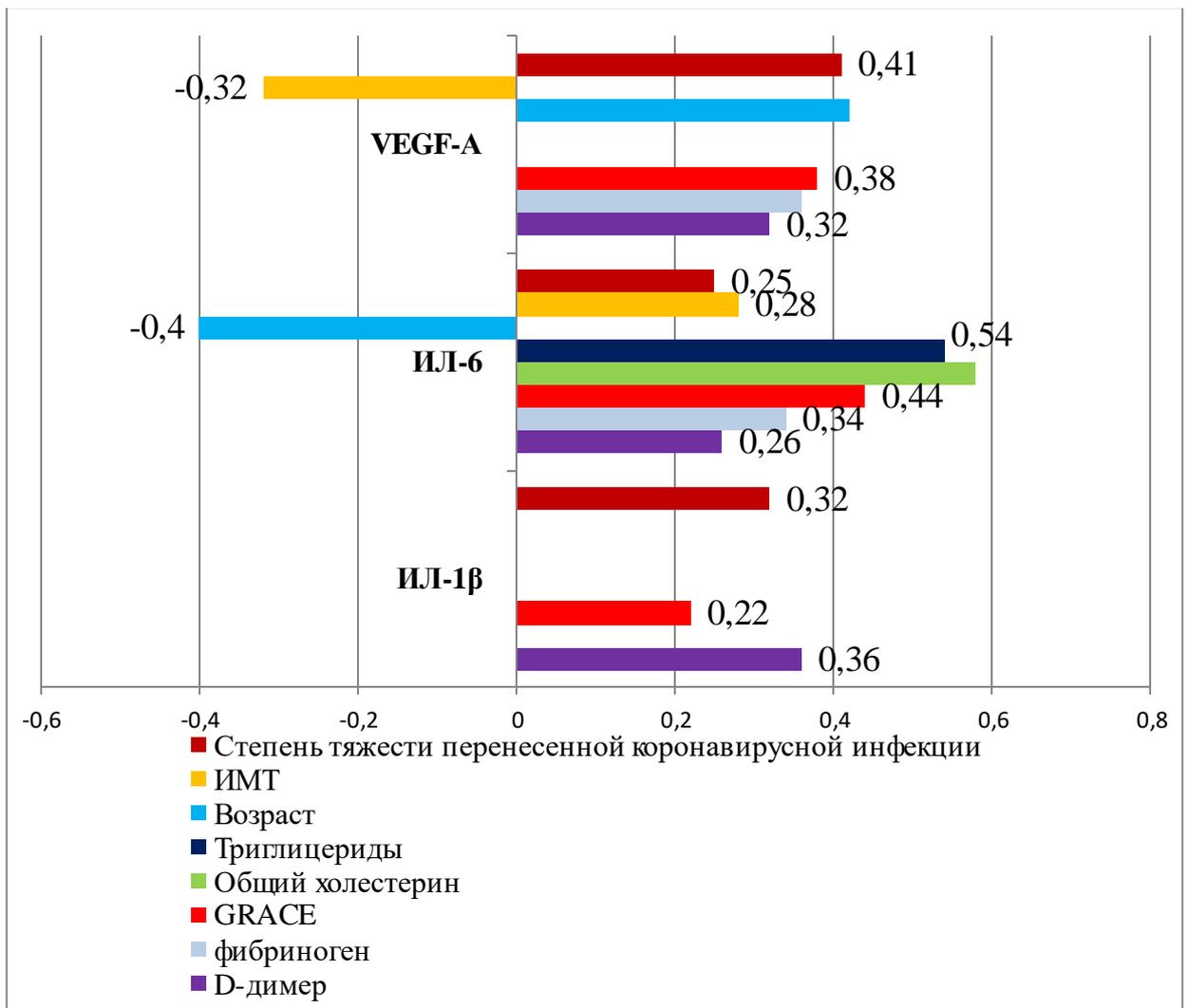


Рис.4.5.Корреляционный анализ цитокинов и клинических показателей у больных ОКС с постковидным синдромом

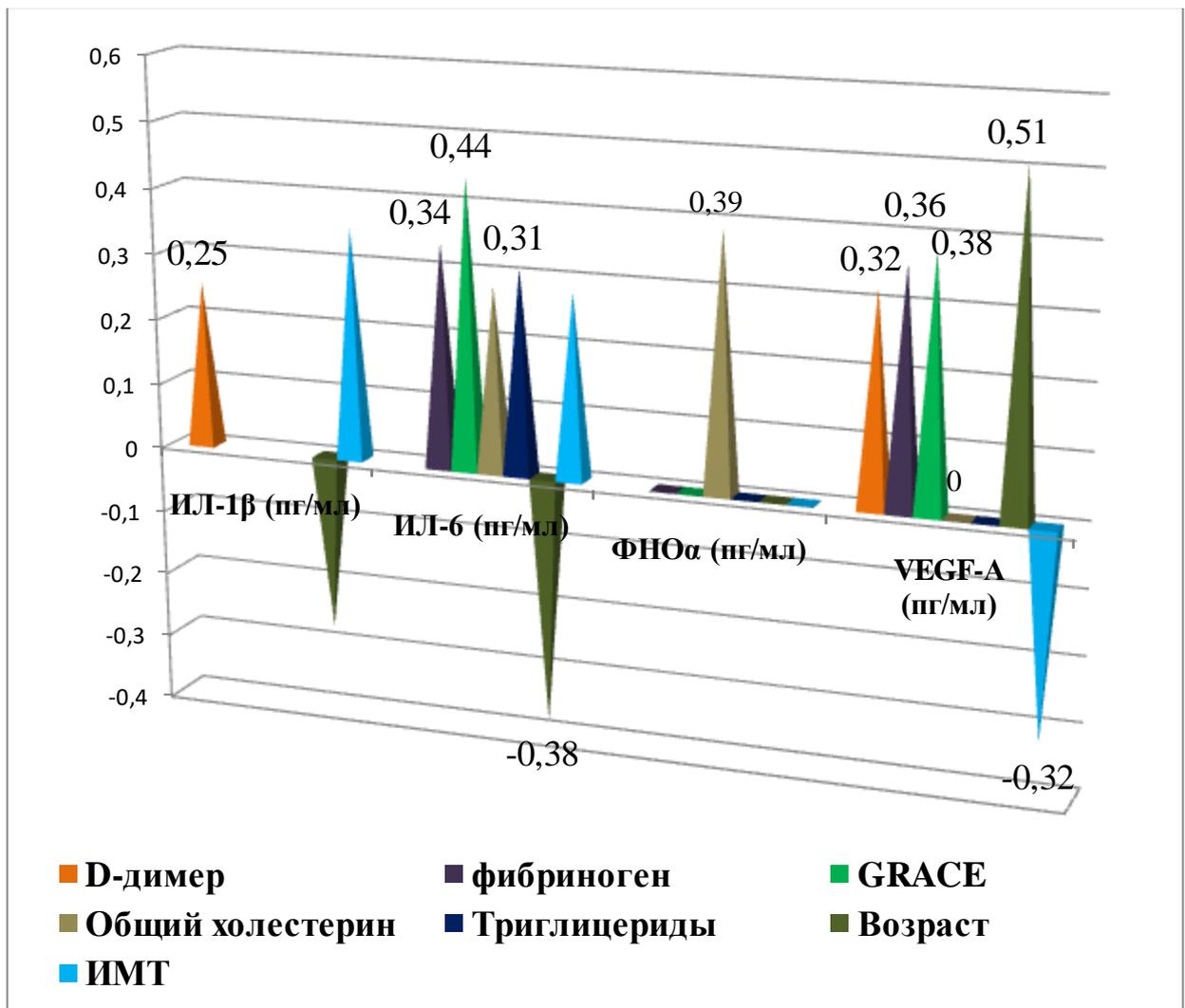


Рис.4.6. Корреляционный анализ цитокинов и клинических показателей у больных ОКС без постковидного синдрома

При сравнении показателей ОКС без постковидного синдрома были получены следующие результаты: VEGF-A имел среднюю положительную связь с D-димером ($r=0,32$) и показателями шкалы GRACE ($r=0,38$), сильная прямая связь наблюдалась с возрастом больных ($r =0,51$), т.е. чем старше пациент, тем выраженнее степень эндотелиального повреждения. Фибриноген сыворотки крови, который рассматривался как маркер острой фазы воспаления также положительно коррелировал с ИЛ-6 ($r=0,34$) и VEGF-A ($r=0,36$). Известно, что активация ИЛ-6 и фибриногена приводит к усиленной коагуляции. Параллельно с формированием местного воспаления

возникает системное воспаление, которое вместе с гипоксией приводит к повреждению сосудистой стенки с акселерацией процессов атерогенеза.

Провоспалительный цитокин ФНО α имел положительную связь с общим холестерином крови ($r = 0,39$). При этом ИМТ больных отрицательно коррелировал с уровнем VEGF-A ($r = -0,32$), следовательно избыточная масса тела не является фактором эндотелиальной дисфункции у отобранных нами пациентов. Уровень ИЛ-6 был связан с высоким риском развития инфаркта миокарда и смертности от данного исхода у пациентов без постковидного синдрома, что отражается в сильной прямой корреляции с баллами по шкале GRACE ($r = 0,44$). В отношении остальных цитокинов достоверных информативных результатов получено не было (рис.4.6).

Сильные положительные связи результатов шкалы GRACE с ИЛ-6 и степенью тяжести перенесенной коронавирусной инфекции указывают на высокую информативность данного цитокина у больных с постковидным синдромом в качестве предиктора ОКС. Достоверно высокие концентрации ИЛ-6 у больных с постковидным синдромом указывают на высокую информативность данного цитокина в отношении коронавирусной инфекции, нежели ОКС, что требует необходимости комплексного изучения ИЛ-6 с CD40L и VEGF-A для диагностики коронарного тромбообразования, эндотелиальной дисфункции и нестабильности атеросклеротической бляшки. VEGF-A будучи цитокином процессов неоангиогенеза прямо коррелировал с возрастом больных и тяжестью перенесенной коронавирусной инфекции.

У больных с высоким ИМТ были достоверно повышены цитокины ИЛ-6 и ИЛ-1 β , эти же цитокины положительно коррелировали с общим холестерином и триглицеридами крови. Принимая во внимание тот факт, что ИМТ является косвенным проявлением синдрома инсулинорезистентности, можно думать, что гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность и активация неспецифического воспаления – звенья одного процесса.

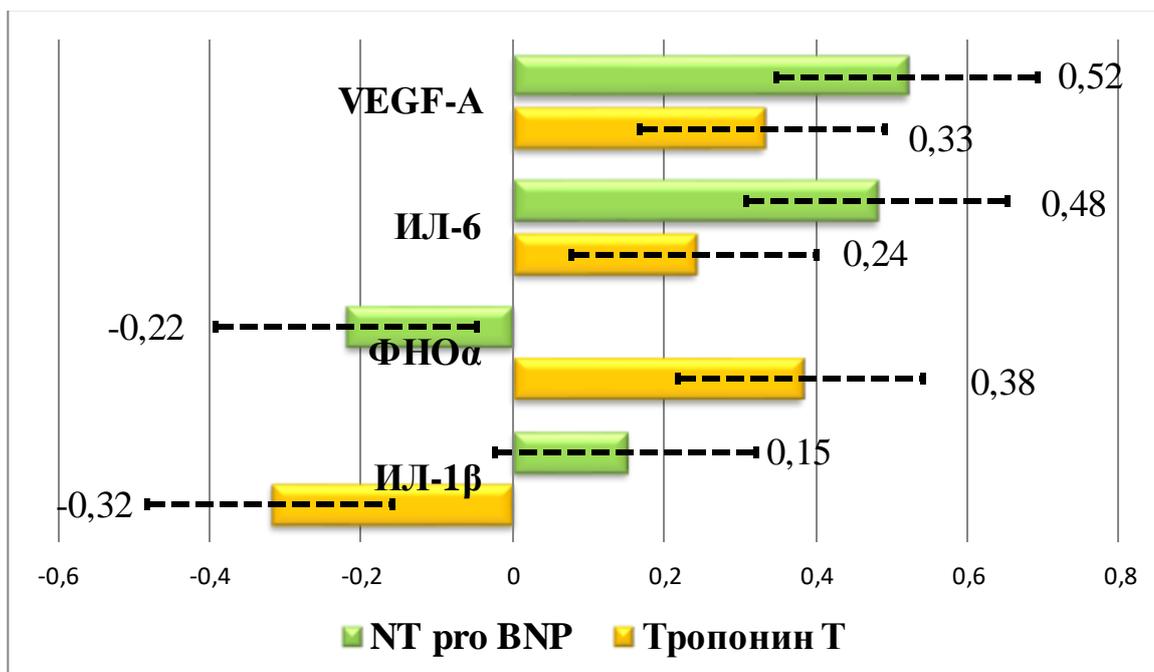


Рисунок 4.7. Корреляционные связи цитокинов и кардиоспецифических маркеров ОКС с постковидным синдромом

Среди кардиоспецифических маркеров гибели кардиомиоцитов нами были отобраны Тропонин-Т и NTproBNP, которые указывают на тяжесть ишемии и риск инфаркта миокарда. Исходя из последних метаанализов, концентрация тропонина Т увеличивается после начала инфаркта миокарда значительно больше, чем креатинкиназы и лактатдегидрогеназы. У больных 1-группы ОКС с постковидным синдромом отмечалась средняя положительная связь между тропонином и VEGF-A ($r=0,33$), а также ФНОα ($r=0,38$), что отражает адекватную иммунную реакцию на процесс некроза кардиомиоцитов. Между ИЛ-1 и ТнТ наблюдалась средняя отрицательная связь ($r=-0,32$), что указывает на отсутствие патогенетической связи миокардиального повреждения с экспрессией ИЛ-1.

Интересные результаты были получены в отношении натрийуретического пептида В типа, которая имела сильную положительную связь с VEGF-A ($r=0,52$) и ИЛ-6 ($r=0,48$) (рис.4.7). NTproBNP будучи компонентом собственной эндокринной системы сердца, регулирует также целостность эндотелия, соответственно повышаясь в ответ на замедление

коронарного кровотока. Учитывая то, что NTproBNP секретируется кардиомиоцитами желудочков сердца, их гибель напрямую связана с повышением концентрации пептида и системной воспалительной реакцией с повышением ИЛ-6.

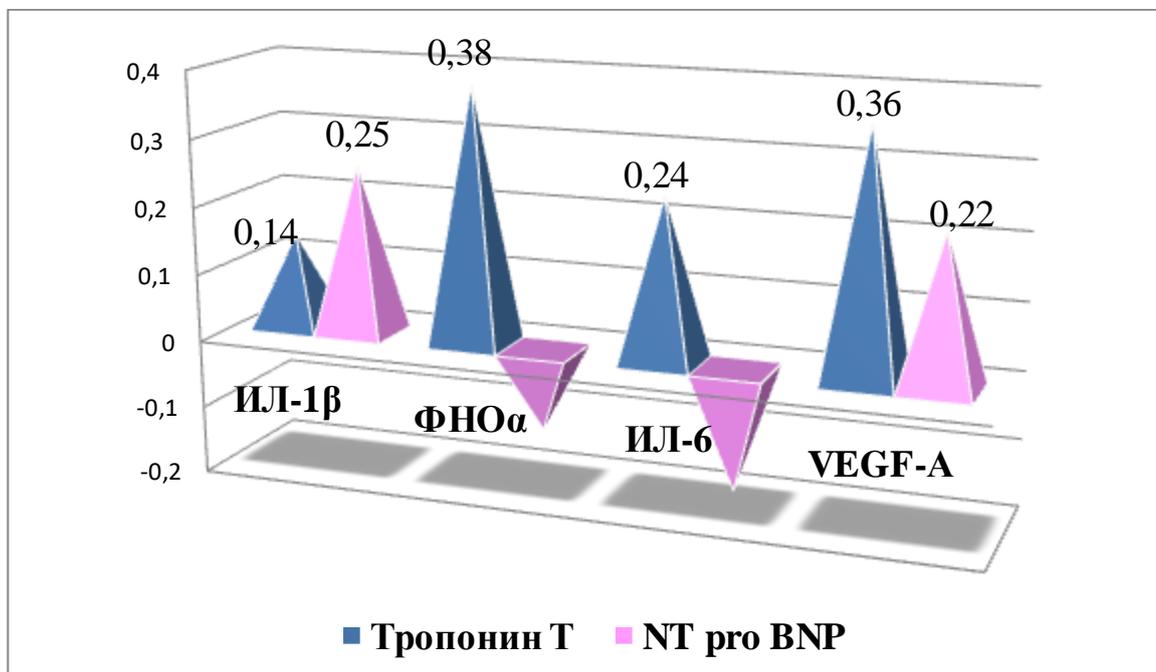


Рисунок 4.8. Корреляционные связи цитокинов и кардиоспецифических маркеров ОКС без постковидного синдрома

У больных ОКС без постковидного синдрома между цитокинами и натрийуретическим пептидом значимые корреляционные связи не были определены, хотя концентрация данного маркера у всех больных ОКС была достоверно выше контрольной группы. Однако между тропонином Т и цитокинами были выявлены положительные корреляционные взаимосвязи: ФНОα ($r=0,38$) и VEGF-A ($r=0,36$) рис.4.8.

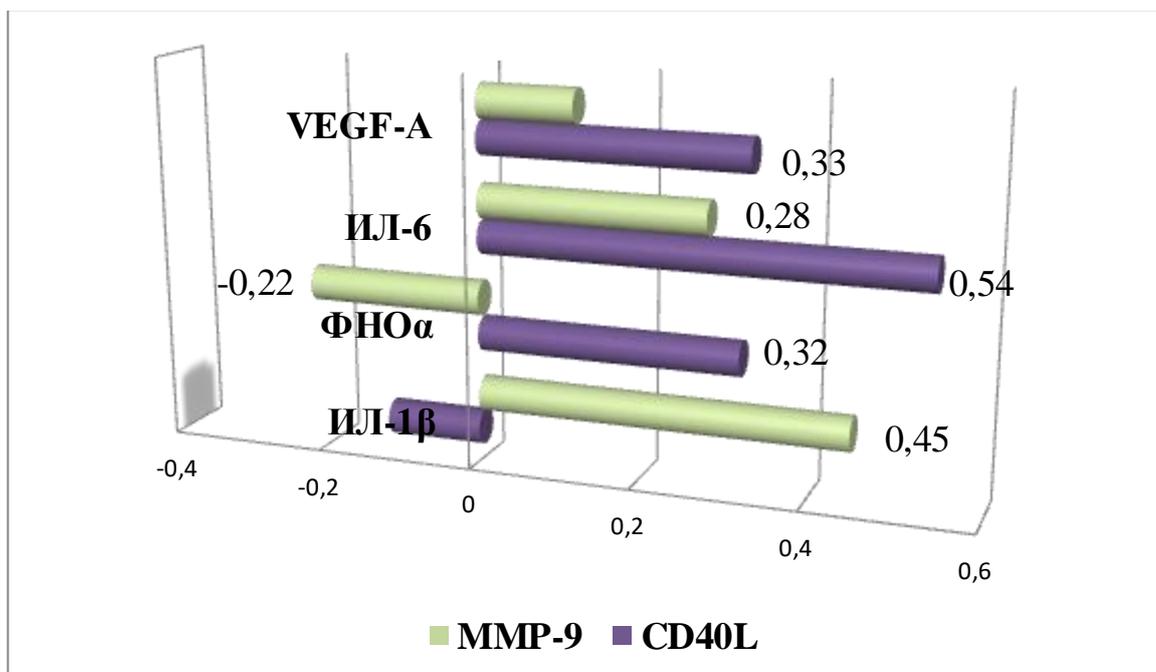


Рисунок 4.9. Корреляционные связи цитокинов и маркеров дестабилизации атеросклеротической бляшки при ОКС с постковидным синдромом

Корреляционный анализ цитокинов и маркеров нестабильности атеросклеротической бляшки позволяет определить наиболее информативный показатель, который может послужить предиктором трансформации ОКС в инфаркт миокарда. С целью достижения экономической эффективности в исследовании следует минимизировать количество диагностических процедур. Учитывая то, что постковидный синдром продолжает занимать лидирующие позиции по повышению риска сердечно-сосудистых катастроф и одновременно остается недостаточно изученным состоянием – определение прогностических критериев, по нашему мнению, остается одной из приоритетных задач современной кардиологии. В нашем исследовании при ОКС с постковидным синдромом наблюдалась сильная прямая корреляционная связь протромботического цитокина CD40L и ИЛ-6 ($r=0,54$), что является индикатором “иммунотромбоза”, характерным для постковидного синдрома, так как у этой группы больных была определена также гиперфибриногенемия и высокие

уровни Д-димера. Между ММР-9 и ИЛ-1 была определена также прямая сильная положительная связь ($r=0,45$), свидетельствующая о разрыве/надрыве атеросклеротической бляшки, происходящей из-за растворения коллагенсодержащей покрышки бляшки матриксной металлопротеиназой и последующим хемотаксисом нейтрофилов в зону повреждения (рис.4.9). Хемотаксис нейтрофилов осуществляется маркером нейтрофильного воспаления цитокином ИЛ-1. Вышеуказанный процесс влечет за собой полный или частичный отрыв бляшки, расширение зоны атеротромбоза, окклюзию сосудов, тем самым замыкая порочный круг.

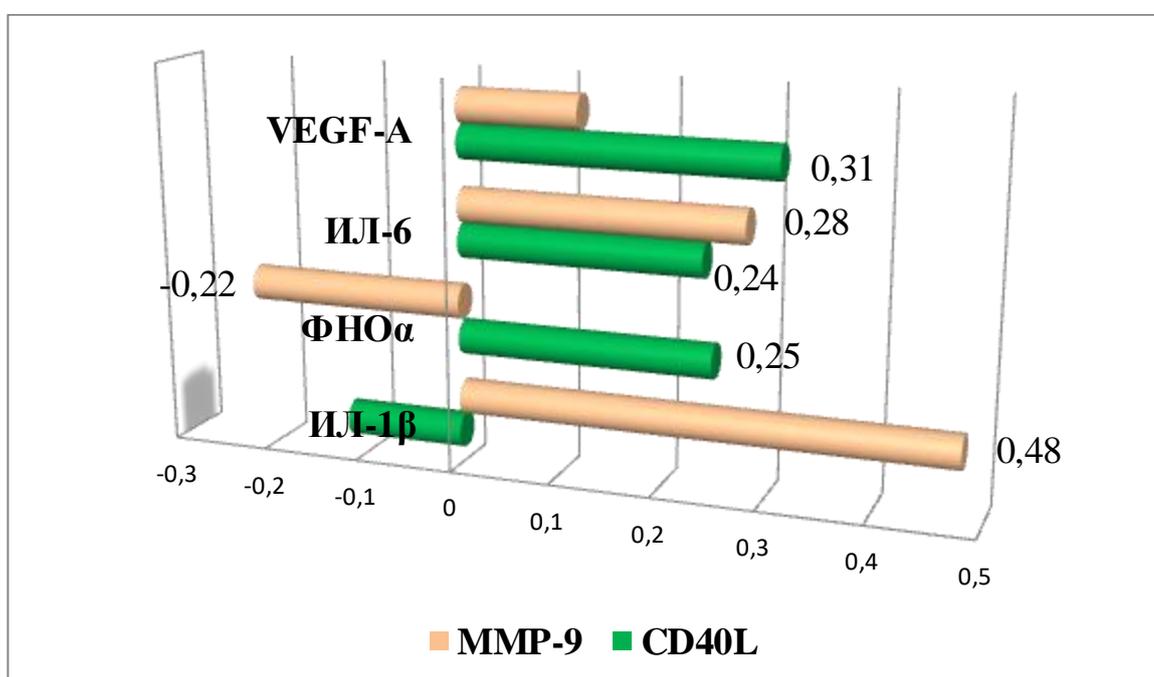


Рисунок 4.10. Корреляционные связи цитокинов и маркеров дестабилизации атеросклеротической бляшки при ОКС без постковидного синдрома

При отсутствии постковидного состояния во 2-группе исследования значимая корреляционная взаимосвязь была определена между ИЛ-1 и ММР-9 ($r=0,48$) также как и в 1-группе, что доказывает патогенетическое значение металлопротеиназы и ИЛ-1 главным образом в дестабилизации атеросклеротической бляшки (рис.4.10).

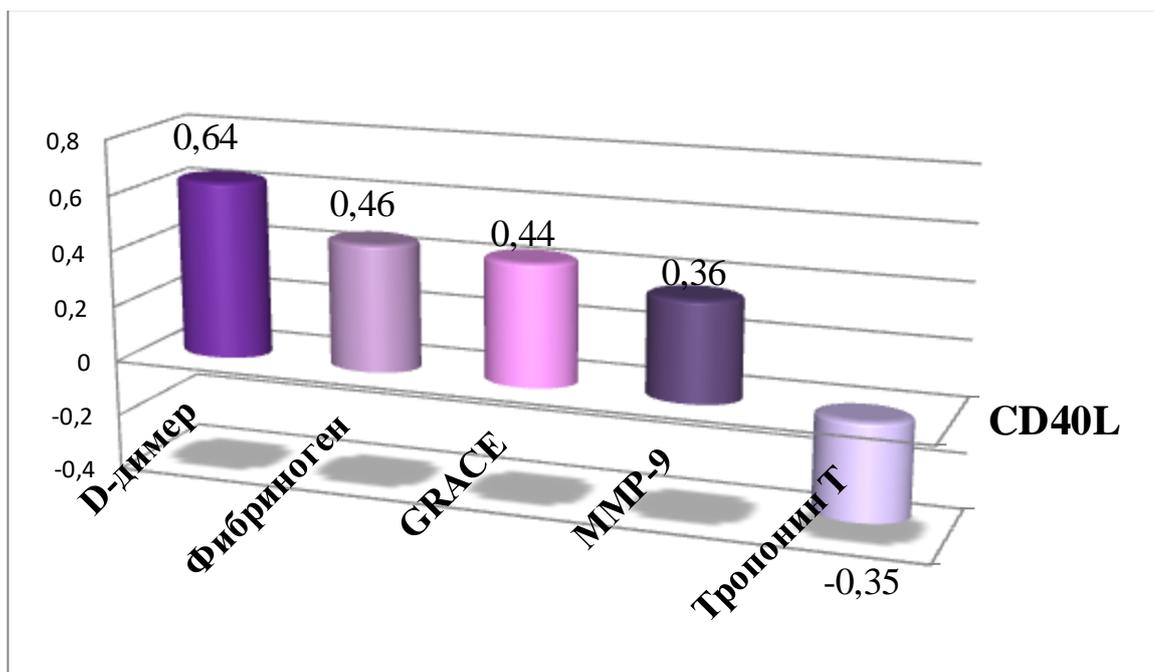


Рисунок 4.11. Корреляционные связи протромботического цитокина CD16L и клинических показателей больных ОКС с постковидным синдромом

Белок CD40L имел сильные положительные корреляционные связи со шкалой GRACE ($r=0,66$), D-димером ($r=0,64$) и фибриногеном ($r=0,48$) сыворотки крови, средняя прямая связь наблюдалась с общим холестерином ($r=0,34$) (рис.4.11). Наличие сильной прямой связи с D-димером и фибриногеном подтверждает теорию гиперкоагуляции и имунотромбоза при постковидном синдроме. Коронавирус-индуцированная коагулопатия сохраняется длительно и определяется в постковидном периоде в течение нескольких лет, характеризуется развитием гиперкоагуляции без признаков потребления и ДВС-синдрома.

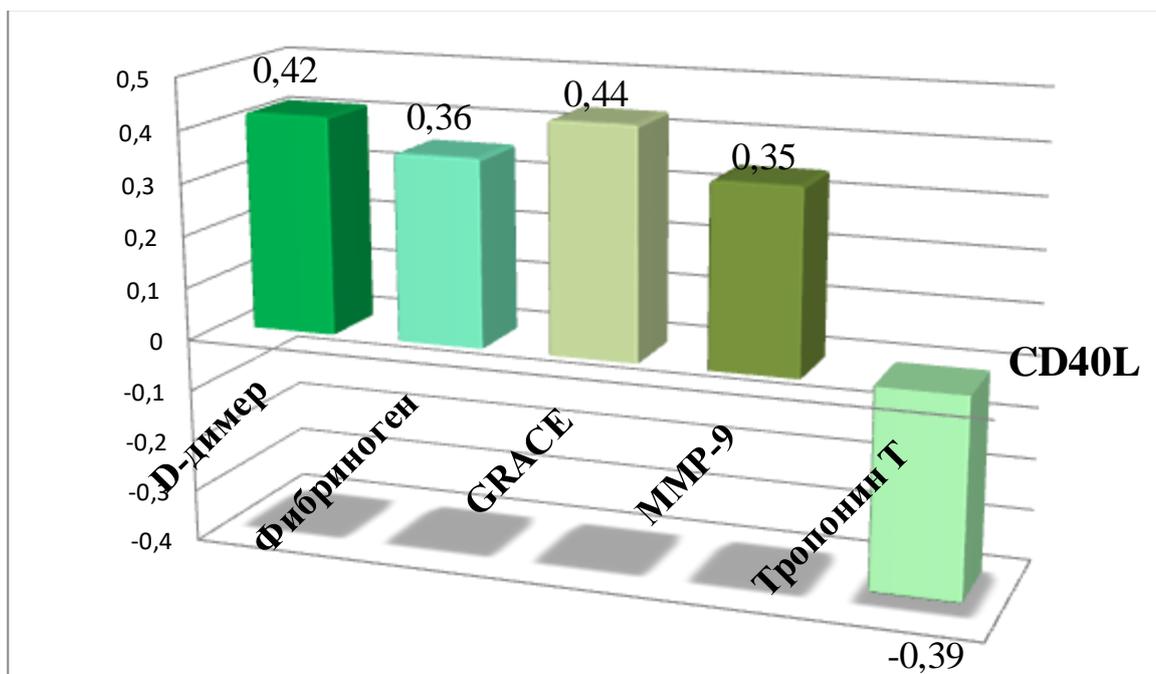


Рисунок 4.12. Корреляционные связи протромботического цитокина CD40L и клинических показателей больных ОКС без постковидного синдрома

Во 2-группе без постковидного синдрома прямые связи CD40L были также определены между фибриногеном ($r=0,36$), D-димером ($r=0,42$) и шкалой GRACE ($r=0,44$), однако они были средней силы, то есть менее выражены чем у больных с постковидным синдромом. CD40L и тропонин T имели среднюю отрицательную связь ($r=-0,39$) (рис.4.12), что отражает объясняется отсутствием связи гибели кардиомиоцитов с высвобождением CD40L, так как данный пептид имеет высокую прогностическую ценность, т.е. повышается еще до развития инфаркта миокарда, будучи причиной образования тромбов, а тропонин T, как известно, повышается только через 6 часов после инфаркта миокарда. Наличие сильных прямых связей CD40L с факторами тромбообразования D-димером и фибриногеном у больных ОКС с постковидным синдромом свидетельствует о прогностической ценности данного белка на этапах стратификации риска ИБС. Наши результаты нашли свое отражение в исследованиях зарубежных авторов (O. Pryshcher, W. Makrupa, B.R. Younge et al. 2018), доказавших, что взаимодействие CD40L со

своим рецептором, способствует образованию тромбоцитарно-нейтрофильных агрегатов, являющихся одним из связующих звеньев между процессами воспаления и тромбообразования.

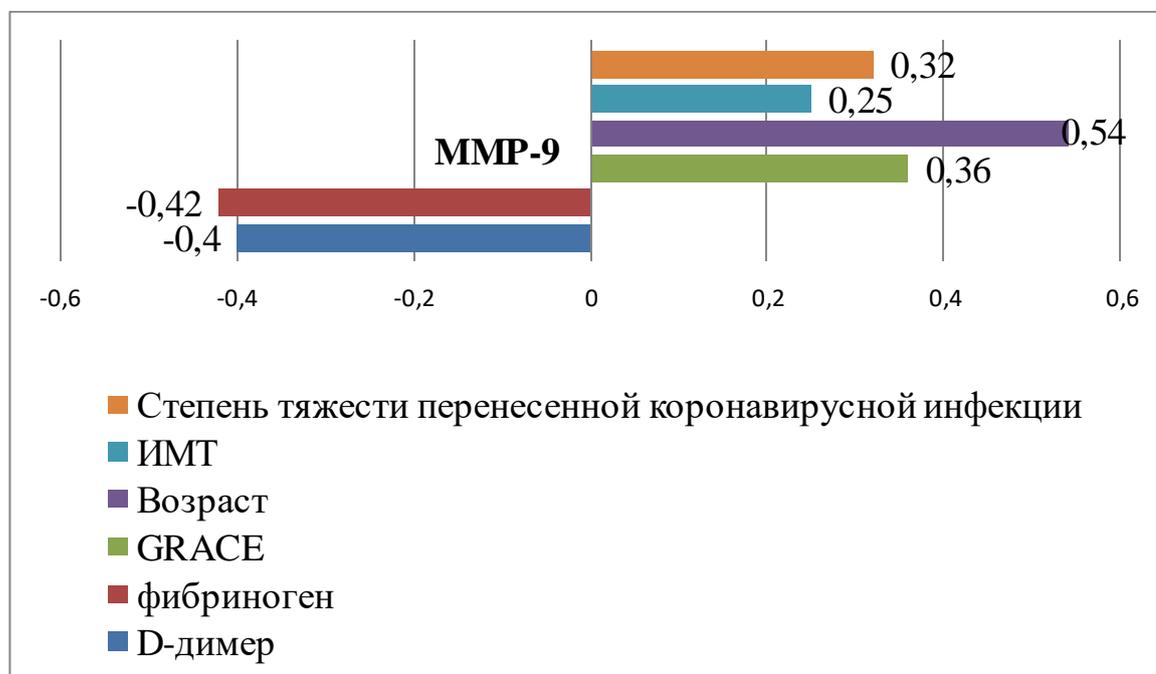


Рис.4.13. Корреляционный анализ MMP-9 и клинических показателей у больных ОКС с постковидным синдромом

Уровень MMP-9 сильно положительно коррелировал с возрастом больных ($r=0,54$), что подтверждает значение данного энзима в повреждении всех коллагенсодержащих структур, и имеет патогенетическую роль в деструктивных возрастных изменениях опорно-двигательной системы. С маркерами тромбообразования D-димером ($r=0,40$) и фибриногеном ($r=0,42$) имелись средние отрицательные связи, которая может быть объяснена механизмом расщепления фибриногена под воздействием металлопротеиназы (рис.4.13).

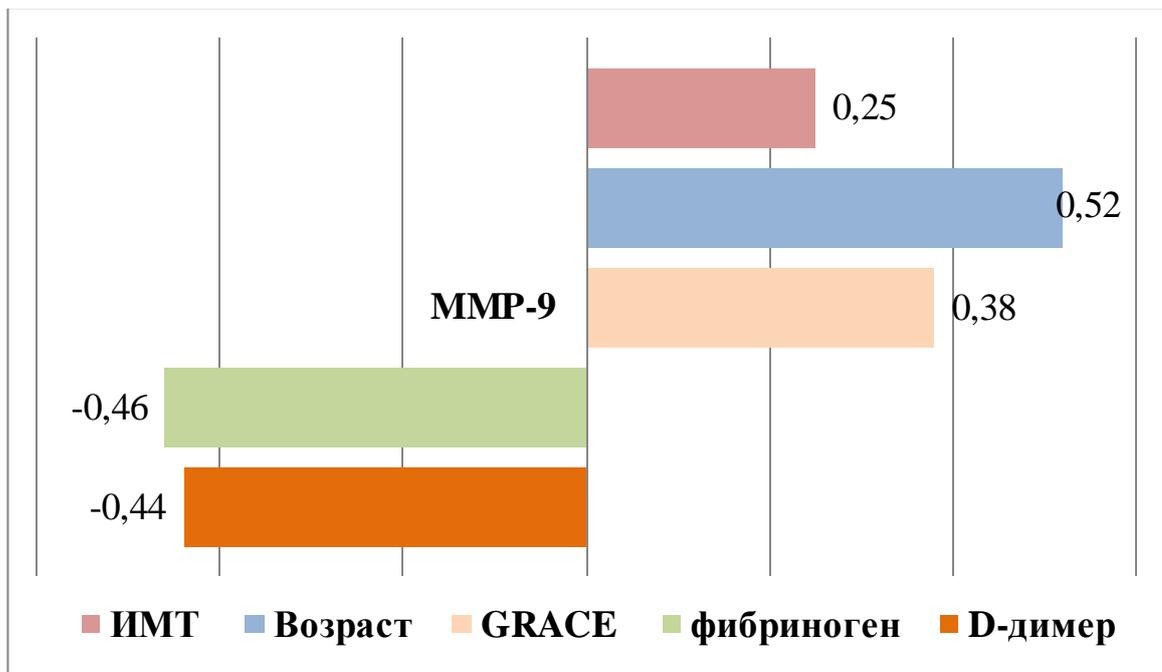


Рис.4.14. Корреляционный анализ MMP-9 и клинических показателей у больных ОКС без постковидного синдрома

У больных 2-группы без постковидного синдрома наблюдались схожие тенденции корреляционных связей как и в 1-группе, что указывает на отсутствие зависимости уровня MMP-9 от перенесенной коронавирусной инфекции (рис.4.14). Этот маркер главным образом участвует в механизме дестабилизации атеросклеротической бляшки и может быть предложен в качестве предиктора инфаркта миокарда, однако не специфичен для дифференциации постковидного состояния.

Следовательно, полученные результаты можно условно разделить на две категории исходя из патогенетического механизма ОКС:

Первая группа маркеры ОКС, протекающего на фоне постковидного синдрома – отражающие в процесс системного воспаления: Высокие концентрации ИЛ-6 и VEGF-A в крови больных ОКС, перенесших коронавирусную инфекцию, указывают на процессы постишемического неангиогенеза и воспалительной инфильтрации эндотелия коронарных сосудов. Статистически значимое повышение NT pro BNP у больных, перенесших коронавирусную инфекцию также отражает степень

выраженности окислительного стресса и гибели кардиомиоцитов. Двукратное повышение концентрации тромбоцитарного цитокина CD40L служит предиктором тромбообразования и наиболее информативен в постковидном состоянии.

Вторая группа маркеров ОКС была повышена в обеих группах, независимо от наличия в анамнезе коронавирусной инфекции: Высокие уровни сывороточных ИЛ-1 β и ФНО α отражают индукцию эндогенной реакции, направленной на продукцию провоспалительных цитокинов в ответ на ишемическое поражение миокарда при ОКС.

В обеих группах ОКС информативные и диагностически значимые результаты корреляционного анализа были получены в отношении цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 β , MMP-9, CD40L и VEGF-A.

В качестве предикторов неблагоприятного исхода ОКС у больных с постковидным синдромом можно предложить CD40L и ИЛ-6, NT pro BNP вызывающих единый механизм иммунотромбоза и цитокин-опосредованной гиперкоагуляции, которые доказываются высокими показателями фибриногена и Д-димера. Предикторами дестабилизации атеросклеротической бляшки у всех больных ОКС независимо от наличия ОКС являются MMP-9 и ИЛ-1 β .

ГЛАВА 4. ПРЕДИКТОРЫ ТРАНСФОРМАЦИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В ИНФАРКТ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

Постковидный синдром обычно определяют как состояние, характеризующееся сохранением симптомов и жалоб более 3 мес. после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции, продолжительностью не менее 2 мес. и не являющееся следствием другой болезни. Для описания сохраняющейся симптоматики после перенесенной острой коронавирусной инфекции используют термин «постковидный синдром» (МКБ-10 — U09.9 – состояние после COVID-19), в зарубежной литературе используется понятие «лонг-ковид». National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 30 октября 2020 г. впервые предложило следующие формы COVID-19 в зависимости от продолжительности симптомов: острый COVID-19 — до 4 нед., продолжающийся симптоматический COVID-19 (4–12 нед.) и постковидный синдром более 12 нед. Длительный COVID-19 – это перемежающееся состояние, характеризующееся разнообразным спектром симптомов, охватывающих множество систем органов [64].

Основные предполагаемые патофизиологические механизмы, вызывающие сердечно-сосудистые осложнения, связанные с COVID-19 включают: 1. Прямое цитотоксическое повреждение миокарда. 2. Подавление ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), выполняющего кардиопротекторную функцию как антифибротический, антиоксидантный и противовоспалительный фактор. 3. Повреждение эндотелиальных клеток и тромбовоспаление. 4. Избыточная продукция провоспалительных цитокинов, приводящая к дисфункции эндотелия и активации путей комплемента, тромбоцитов, фактора фон Виллебранда и тканевого фактора, что в совокупности увеличивает риск тромбоза. Кроме того, системная воспалительная реакция увеличивает метаболическую потребность, вызывая

несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой.

5. Гипоксическое повреждение [122].

Симптомы, предъявляемые больными с ОКС имели различную частоту встречаемости в зависимости от наличия постковидного синдрома. В группе пациентов с постковидным синдромом достоверно преобладали сравнительно 2-группы такие симптомы как одышка при легкой физической нагрузке у 56 (90,32%), чувство неполного вдоха – 39 (62,9%), головные боли – 37 (59,7%), тяжесть и слабость в ногах – 35 (56,4%), сонливость – 31 (50,0%) и когнитивные нарушения – 17 (27,4%) (табл.5.1).

Таблица 5.1.

Клиническая характеристика больных

Симптом	Частота встречаемости									Хи-квадрат Пирсона	
	Контрольная группа (n=30)			1-группа (n=62)			2-группа (n=64)				
	abs	M(%)	m	abs	M(%)	m	Ab s	M(%)	m	x2	P
Повышение артериального давления	3	10,00	5,48	56	90,32	3,75	52	81,25	4,88	68,939	0,000
Боли в области сердца	0	0,00	0,00	58	93,55	3,12	59	92,19	3,35	111,460	0,000
Отечность конечностей	2	6,67	4,55	44	70,97	5,76	40	62,50	6,05	36,176	0,000
Одышка при ходьбе (легкой физической нагрузке)	0	0,00	0,00	56	90,32	3,75	52	81,25	4,88	84,788	0,000
Чувство неполного вдоха	0	0,00	0,00	39	62,90	6,13	23	35,94	6,00	34,061	0,000
Головная боль	4	13,33	6,21	37	59,68	6,23	27	42,19	6,17	17,746	0,000
Головокружение	0	0,00	0,00	27	43,55	6,30	24	37,50	6,05	18,564	0,000
Перебои в работе сердца (чувство сердцебиения)	0	0,00	0,00	42	67,74	5,94	41	64,06	6,00	42,402	0,000
Сонливость	4	13,33	6,21	31	50,00	6,35	21	32,81	5,87	12,261	0,002
Тяжесть, слабость в ногах	1	3,33	3,28	35	56,45	6,30	26	40,63	6,14	23,855	0,000

Шум в ушах	2	6,67	4,55	23	37,10	6,13	17	26,56	5,52	9,523	0,009
Продолжительная субфебрильная температура	0	0,00	0,00	11	17,74	4,85	0	0,00	0,00	17,943	0,000
Потеря и/или искажение обоняния/вкуса	0	0,00	0,00	7	11,29	4,02	0	0,00	0,00	11,111	0,004
Когнитивные нарушения (нарушение памяти, панические атаки, тревожность)	0	0,00	0,00	17	27,42	5,67	3	4,69	2,64	20,022	0,000
Расстройство желудочно-кишечного тракта	5	16,67	6,80	14	22,58	5,31	5	7,81	3,35	5,323	0,070
Потеря волос, зубов	0	0,00	0,00	6	9,68	3,75	0	0,00	0,00	9,461	0,009

При сборе анамнеза больных с ОКС, перенесших коронавирусную инфекцию были выявлены такие симптомы как выпадение волос и зубов у 6 (9,68%), потеря и/или искажение вкуса/обоняния у 7 (11,3%) и продолжительная субфебрильная температура у 11 (17,8%), которые не встречались во 2-группе обследуемых без постковидного синдрома. Вышеперечисленные симптомы отражали как хроническую интоксикацию, так и дефицитное состояние, по причине затяжного течения инфекционного процесса. Известно, что продолжительная субфебрильная температура на фоне кардиалгии и одышки может быть также симптомом вирусного миокардита. Поэтому ОКС на фоне постковидного синдрома протекает по механизму системного воспалительного ответа с повышенным синтезом провоспалительных цитокинов.

Было установлено, что наиболее часто встречающимся осложнением коронавирусной инфекции являлось прогрессирование функционального класса стабильной стенокардии, увеличение степени АГ у 22 (35,5%), что послужило одной из причин дестабилизации стенокардии с развитием ОКС. У 15 (24,2%) больных было диагностировано увеличение степени АГ. У 13

(20,9%) больных отмечалось чрезмерное повышение АД с развитием гипертонического криза. Повышение АД варьировало от 150/80 мм. рт. ст. до 200/100 мм. рт. ст. У 8 пациентов (12,9%) в отдаленном периоде (в течение 2-6 месяцев после коронавирусной инфекции) регистрировалось 2 и более гипертонических криза, что расценивалось как их учащение.

Для анализа влияния симптомов болезни на качество жизни (КЖ) пациентов использовался опросник SF-36. SF-36 измеряет составляющие здоровья, которые не являются специфичными для возрастных групп, определенных заболеваний и программ лечения, он отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияет состояние здоровья. В этой методике отобраны 8 из 40 концепций здоровья, которые наиболее часто подвергаются влиянию болезни и терапии. SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал: 1. Физическое функционирование (ФФ) 2. Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием (РФОФС) 3. Интенсивность боли (ИБ) 4. Общее состояние здоровья (ОСЗ) 5. Жизненная активность (ЖА) 6. Социальное функционирование (СФ) 7. Роль в функционировании, обусловленное эмоциональным состоянием (РФОЭС) 8. Психическое здоровье (ПЗ).

Показатели каждой шкалы составлены таким образом, что чем выше значение показателя (от 0 до 100), тем лучше оценка по избранной шкале. В результате опроса больных ОКС в зависимости от наличия постковидного синдрома были получены следующие результаты (табл.5.2):

Таблица 5.2.

Показатели качества жизни пациентов при остром коронарном синдроме

Показатели (баллы)	Контрольная группа (n=30)		1-группа (n=62)		2-группа (n=64)	
	М	М	М	m	М	m

ФФ	82,2	2,76	52,8	4,71	60,1	2,37
РФОФС	74,3	3,74	56,7	3,95	59,2	2,88
ИБ	78,5	4,06	55,6	2,51	54,3	3,43
ОСЗ	52,7	3,25	41,7	3,96	46,5	4,91
ЖА	73,9	2,44	59,2	4,37	62,8	2,54
СФ	72,2	2,28	64,6	2,86	65,7	3,11
РФОЭС	86,8	3,74	60,3	2,45	71,4	3,08
ПЗ	80,6	2,65	62,7	3,19	70,5	4,71
КГ --- 1 группа		КГ --- 2 группа		1 группа --- 2 группа		
Критерий Манна-Уитни						
Z	P	Z	P	Z	P	
-5,077	0,000	-4,822	0,000	-0,795	0,426	
-7,638	0,000	-3,476	0,001	-7,269	0,690	
-7,746	0,000	-7,787	0,000	-0,734	0,063	
-6,963	0,000	-3,995	0,000	-4,363	0,000	
-4,169	0,000	-7,788	0,000	-7,484	0,715	
-7,223	0,000	-4,637	0,001	-5,157	0,062	
-4,679	0,000	-5,343	0,000	-2,993	0,055	
-6,842	0,000	-3,421	0,000	-5,470	0,000	

По результатам оценки качества жизни больных показатели физической активности (ФФ, РФОФС, ЖА) больных ОКС в зависимости от наличия постковидного синдрома достоверных отличий между собой не имели, однако по оценке психо-эмоциональных факторов (ПЗ, РФОЭС) наблюдались статистически значимые различия, в 1-группе больных с постковидным синдромом уровень качества жизни по психическому здоровью и эмоциональному состоянию был снижен на 15,5% по сравнению со 2-группой и на 25% по сравнению с контрольной, что указывает на нейротоксическое воздействие перенесенной коронавирусной инфекции.

С целью оказания экстренной помощи и проведения ЧКВ при ОКС 67 (54,0%) больным была проведена коронароангиография, в 1-группе 36 (58,1%), во 2-группе 31 (48,4%) пациента прошли данную процедуру. С

ангиографической точки зрения для описания перфузии миокарда наиболее широко используется описание кровотока по шкале TIMI.

На коронароангиографии было выявлено однососудистое поражение в 1-группе у 11 (30,5%), во 2-группе у 14 (45,2%), двухсосудистое поражение 1-группе у 20 (55,6%), во 2-группе у 15 (48,4%), трехсосудистое поражение коронарных артерий в группе ОКС с постковидным синдромом у 5 (13,9%), в группе без постковидного синдрома у 2 (6,4%) соответственно (рис.5.1).

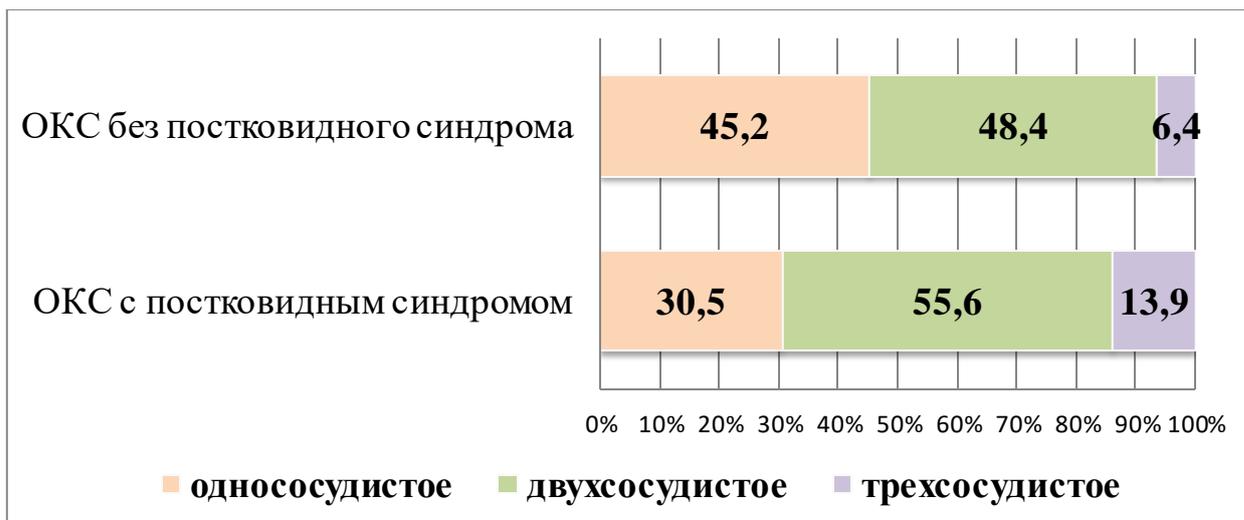


Рис.5.1. Распределение по поражению коронарных артерий (%)

Шкала TIMI была разработана для оценки перфузии коронарной артерии после точки окклюзии при коронарной ангиографии.

Эта система принята для удобной стандартизации результатов коронарографии. Некоторые алгоритмы принятия решения могут базироваться на оценке по данной шкале.

TIMI 0 – отсутствие антеградного кровотока. Контраст за местом окклюзии не визуализируется.

TIMI 1 – частичное просачивание контраста ниже точки окклюзии.

TIMI 2 – контрастирование сосуда с замедленным наполнением дистального русла.

TIMI 3 – нормальный кровоток. Если выполняется стентирование, то кровоток оценивается до и после стентирования. Пациенты с оценкой по шкале TIMI 2 имеют более плохой прогноз по сравнению с пациентами,

имеющими кровообращение по артерии TIMI 3, что может быть связано с нарушением микроваскулярной перфузии, наличием микроваскулярной дисфункции при открытой эпикардальной артерии. Интерпретация данных проводилась по таблице 5.3.

Таблица 5.3.

Интерпретация шкалы TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction)

Число баллов	Риск смерти или инфаркта миокарда в ближайшие 2 нед, %
0 – 1	4.7
2	8.3
3	13.2
4	19.9
5	26.2

Оценка по шкале TIMI в нашем исследовании имела нижеследующие результаты: В 1-группе у 4 (11,1%) больных 0 баллов, 10 (27,8%) – 1 балл, 13 (36,1%) – 2 балла и у 9 (25,0%) – 3 балла. Во второй группе обследуемых 8 (25,8%) – 0 баллов, 14 (45,2%) – 1 балл, 7 (22,6%) – 2 балла и у 2 (6,4%) – 3 балла (Рис.5.2).

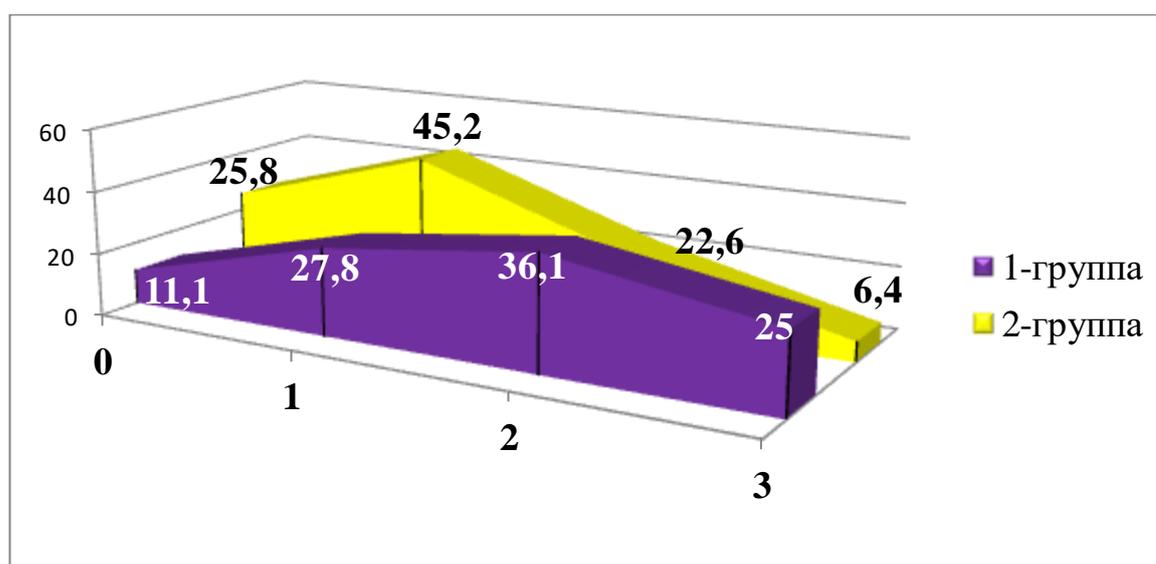


Рис.5.2. Оценка по Шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) (%)

В 1-группе 30 (48,4%) больным была проведена реперфузия со стентированием пораженных коронарных артерий, что связано с наибольшей частотой двух- и трехсосудистого поражения коронарных артерий у больных ОКС с постковидным синдромом, во 2-группе данный показатель составил 22 (34,4%), соответственно (рис.5.3).

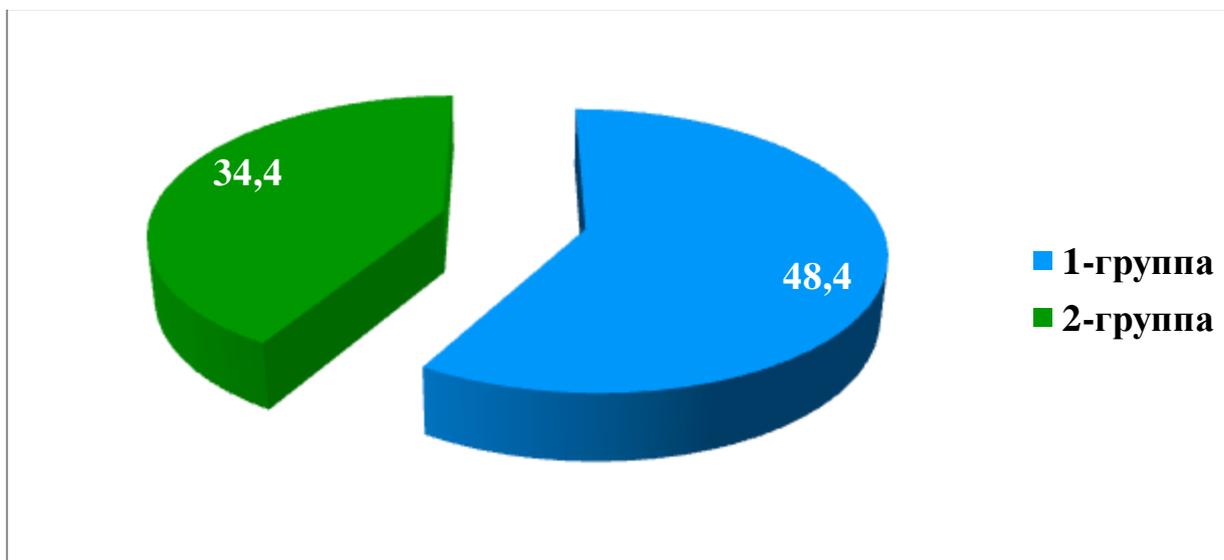


Рис.5.3. Распределение больных по проведению ЧКВ

В группе больных без постковидного синдрома трансформация ОКС в острый инфаркт миокарда наблюдалась у 18 (28,1%) пациентов, а у пациентов с наличием постковидного синдрома у 29 (46,8%) больных, что достоверно в 1,7 раз выше и свидетельствует о высоком уровне риска необратимых последствий ишемии и неблагоприятном исходе инвазивных манипуляций на коронарных артериях (рис.5.4).

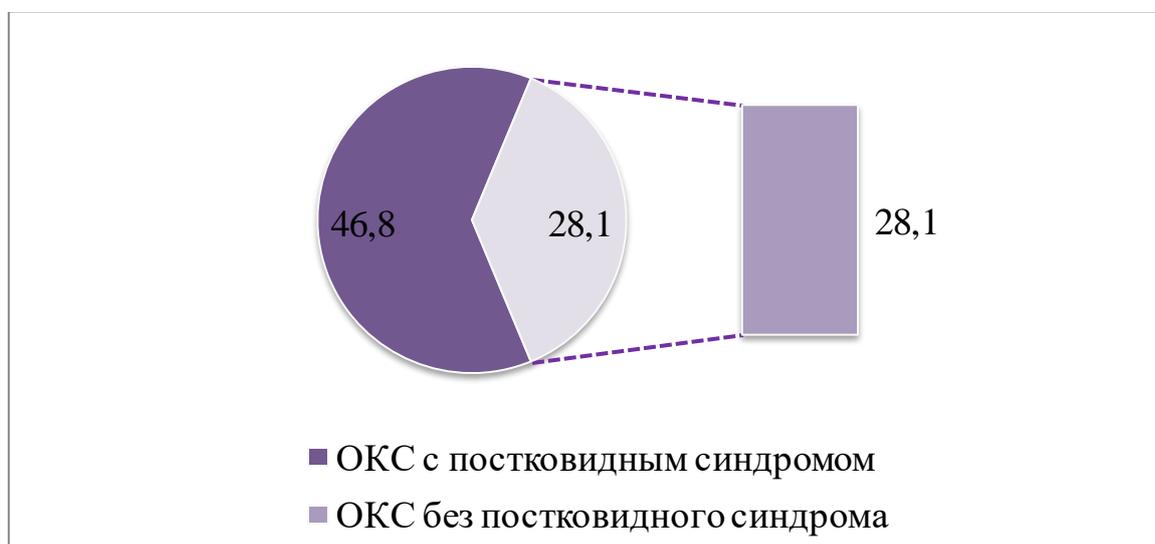


Рис.5.4. Трансформация ОКС в острый инфаркт миокарда

Таким образом, в группе больных ОКС с постковидным синдромом были выявлены характерные симптомы как выпадение волос и зубов, потеря и/или искажение вкуса/обоняния и продолжительная субфебрильная температура, которые не встречались во 2-группе обследуемых без постковидного синдрома. У больных с постковидным синдромом уровень качества жизни по психическому здоровью и эмоциональному состоянию был снижен на 15,5% по сравнению со 2-группой и на 25% по сравнению с контрольной. Увеличение степени АГ у 35,5% послужило одной из причин дестабилизации стенокардии с развитием ОКС, у 20,9% больных отмечалось чрезмерное повышение АД с развитием гипертонического криза, у 12,9% из которых регистрировалось 2 и более гипертонических криза в течение 3-6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции, что расценивалось как их учащение. Риск смерти или инфаркта миокарда в ближайшие 2 недели по шкале ТИМІ также был в 1,5 раза выше при ОКС с постковидным синдромом.

Системное воспаление может провоцировать дестабилизацию и разрыв нестабильных атеросклеротических кардиальных бляшек, а гиперкоагуляционное состояние – способствовать тромбозу КА, в результате чего может развиваться ОИМ 1-го типа. Однако наиболее часто поражение КА в период реконвалесценции COVID-19 проявляется ОИМ 2-го типа вследствие дисбаланса между повышенной потребностью миокарда в кислороде (повышение уровня цитокинов, гиперкатехоламинемия, гипертермия и тахикардия) и снижением кислородного снабжения кардиомиоцитов вследствие гипоксемии и гипотензии. Поражение сердца, которое расценивается как ОИМ 2-го типа, определяется у 7–30% пациентов с COVID-19 [14].

**Предикторы трансформации ОКС в острый инфаркт миокарда у
больных с постковидным синдромом:**

1. CD40L \geq 12 пг/мл показатель пристеночного тромбообразования и прогрессирования атеротромбоза
2. NT pro BNP \geq 320 пг/мл показатель выраженности окислительного стресса, протекающего на фоне системного воспалительного процесса и индикатор степени некроза кардиомиоцитов
3. IL-6 \geq 50 пг/мл показатель воспалительной инфильтрации эндотелия коронарных сосудов, мере увеличения количества пораженных сосудов на КАГ пропорционально повышается уровень ИЛ-6
4. VEGF-A \geq 240 пг/мл показатель постишемического неоангиогенеза
5. MMP-9 \geq 350 нг/мл показатель нестабильности атеросклеротической бляшки

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что наиболее часто встречающимся осложнением коронавирусной инфекции является прогрессирование функционального класса стабильной стенокардии, увеличение степени АГ у 22 (35,5%), что служит одной из причин дестабилизации стенокардии с развитием ОКС. У 24,2% больных диагностировано увеличение степени АГ, у 20,9% с постковидным синдромом отмечается чрезмерное повышение АД с развитием гипертонического криза. У 12,9% в отдаленном периоде (в течение 2-6 месяцев после коронавирусной инфекции) регистрировалось 2 и более гипертонических криза, что расценивалось как их учащение.

2. При ОКС с постковидным синдромом 58,1% больным проведена реперфузия со стентированием пораженных коронарных артерий, во 2-группе ОКС без постковидного синдрома 45,3%. В группе больных без постковидного синдрома трансформация ОКС в острый инфаркт миокарда наблюдалась у 28,1% пациентов, а у пациентов с наличием постковидного синдрома в 46,8% случаев, что достоверно в 1,7 раз выше и свидетельствует

о высоком уровне риска необратимых последствий ишемии и неблагоприятном исходе инвазивных манипуляций на коронарных артериях.

3. Установлено, что предикторами развития ОКС у пациентов с ИБС, перенесших коронавирусную инфекцию являются повышенные уровни фибриногена, IL-6, СД16Л в крови. Высокие концентрации ИЛ-6 и VEGF-A в крови больных ОКС, перенесших коронавирусную инфекцию, указывают на процессы постишемического неоангиогенеза и воспалительной инфильтрации эндотелия коронарных сосудов. Двукратное повышение концентрации тромбоцитарного цитокина CD40L служит предиктором тромбообразования и наиболее информативен в постковидном состоянии.

4. Доказано наличие сильных положительных корреляционных связей белка CD40L с факторами тромбообразования D-димером и фибриногеном сыворотки крови у всех больных с ОКС, что оправдывает прогностическую ценность данного белка на этапах стратификации риска ИБС до развития ОКС.

5. У всех больных ОКС, независимо от наличия в анамнезе коронавирусной инфекции высокие уровни сывороточных ИЛ-1 β и ММР-9 указывают на дестабилизацию атеросклеротических бляшек и повышенный риск инфаркта миокарда.

6. Установлено, что у больных с постковидным синдромом уровень качества жизни по психическому здоровью и эмоциональному состоянию был снижен на 15,5% по сравнению с больными ОКС без постковидного синдрома и на 25% по сравнению с контрольной группой, что указывает на нейротоксическое воздействие перенесенной коронавирусной инфекции.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманов И.У., Айдаров З.А., Умурзаков Ш.Э., Юлдашев А.А., Жамилова Г.К., Тургын И.Н. Коронарная болезнь сердца и хроническая болезнь почек: распространенность и факторы риска // Sciences of Europe. 2020. №50-2 (50). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/koronarnaya-bolezn-serdtsa-i-hronicheskaya-bolezn-pochek-rasprostranennost-i-factory-riska>
2. Алейникова Т.В. Ремоделирование сердца у пациентов, страдающих артериальной гипертензией // Проблемы здоровья и экологии. 2019. №2 (20). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/remodelirovanie-serdtsa-u-patsientov-stradayuschih-arterialnoy-gipertenziey>.
3. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., Жбанов И.В., Никитин С.И. Г. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. Архивъ внутренней медицины. 2018;8(5):333-45
4. Алиева Амина Магомедовна, Алмазова Ильда Исмаиловна, Пинчук Татьяна Витальевна, Резник Елена Владимировна, Рахаев Алик Магомедович, Никитин Игорь Геннадьевич Фракталкин и сердечно-сосудистые заболевания // Consilium Medicum. 2020. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fraktalkin-i-serdechno-sosudistyie-zabolevaniya>
5. Альмухамбетова Р.К., Ш.Б. Жангелова, М.Б. Жангелова, Г.Ж. Уменова Кардиопротективная стратегия в терапии ИБС // Вестник КазНМУ. 2015. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kardioprotektivnaya-strategiya-v-terapii-ibs>
6. Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Сабиржанова З.Т., Нуритдинова С.К., Раджабова Д.И., Юнусова Л.И. Особенности содержания фактора роста эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью // КВТиП. 2019. №S1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-soderzhaniya-faktora-rosta>

profilakticheskikh-aspektov-serdechno-sosudistykh-zabolevaniy-po-dannym-mediko-sotsiologicheskogo

- 14.Иванникова Е. В., Калашников В. Ю., Смирнова О. М., Кузнецов А. Б., Терёхин С. А., Ильин А. В. Влияние факторов роста фибробластов и конечных продуктов гликирования на толщину комплекса интима-медиа у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2014. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-faktorov-rosta-fibroblastov-i-konechnyh-produktov-glikirovaniya-na-tolschinu-kompleksa-intima-media-u-bolnyh-s-ishemicheskoy>
- 15.Ивашкин, В.Т. Клинические варианты метаболического синдрома/ В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева. – М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012. – 220 с.
- 16.Иммунопатологическое значение интерлейкина-17 при псориатическом артритеШилова Л. Н., Паньшина Н. Н., Чернов А. С., Трубенко Ю. А., Хортиева С. С., Морозова Т. А., Паньшин Н. Г// Журнал Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6; С 45-51.
- 17.Интерлейкин-17: Функциональные и структурные особенности; использование в качестве терапевтической мишени О. С. КОСТАРЕВА, А. Г. ГАБДУЛХАКОВ, И. А. КОЛЯДЕНКО, М. Б. ГАРБЕР, С. В. ТИЩЕНКО// Успехи биологической химии, т. 59, 2019, с. 393–418;
- 18.Искаков Е. Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний // Медицина и экология. 2017. №2 (83). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-serdechno-sosudistykh-zabolevaniy>
- 19.Каладзе Н.Н., Янина Т.Ю. Роль функции эндотелия в патогенезе первичной артериальной гипертензии у детей // ЗР. 2013. №1 (44). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-funktsii-endoteliya-v-patogeneze-pervichnoy-arterialnoy-gipertenzii-u-detey>.

20. Карпов Ю.А., & Шубина А.Т. (2017). Эффективность валсартана на различных этапах сердечно-сосудистого континуума. Атмосфера. Новости кардиологии, (2), 32-38.
21. Климчук А.В., Белоглазов В.А., Заяева А.А. и др. Атеросклероз: иммунологические аспекты патогенеза, роль воспаления, терапевтические стратегии, перспективы применения нанотехнологий. Таврический медикобиолог. вестник. 2021;24(3):77–89. DOI: 10.37279/2070-8092-2021-24-3-77-89.
22. Константинов В. В., Ерченкова В. Е., Тимофеева Т. Н., Баланова Ю. А., Капустина А. В., Деев А. Д., Лельчук И. Н. Артериальная гипертония: заболеваемость и смертность среди неорганизованного населения Брянской области // КВТиП. 2012. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/arterialnaya-gipertoniya-zabolevaemost-i-smertnost-sredi-neorganizovannogo-naseleniya-bryanskoj-oblasti>
23. Кривошеков Сергей Георгиевич, Суворова Ирина Юрьевна, Максимов Владимир Николаевич, Баранов Виктор Ильич, Шевченко Игорь Владиленович, Мельников Владимир Николаевич, Колесник Ксения Николаевна, Иванова Анастасия Андреевна Полиморфизм генов и ремоделирование миокарда при гипертонической болезни // Журнал медико-биологических исследований. 2016. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-genov-i-remodelirovanie-miokarda-pri-gipertonicheskoj-bolezni> (дата обращения: 13.12.2022).
24. Круглова Надежда Евгеньевна, Щелкова Ольга Юрьевна Психологические и социальные факторы трудового прогноза при операциях на сосудах сердца // Психология. Психофизиология. 2016. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/psihologicheskie-i-sotsialnye-factory-trudovogo-prognoza-pri-operatsiyah-na-sosudah-serdtsa>
25. Кубарева М.И., Ибатов А.Д. Психосоциальные факторы и ишемическая болезнь сердца // Терапевтический архив. 2019. №12. URL:

<https://cyberleninka.ru/article/n/psihosotsialnye-factory-i-ishemicheskaya-bolezn-serdtsa>

26. Курбонов А. К., Гадаев А. Г., Нуриллаева Н. М., Эрназаров М. М., Насретденова Д. О. Роль галектина-3 в формировании различных гемодинамических фенотипов хронической сердечной недостаточности и его взаимодействие с некоторыми нейрогуморальными факторами // РКЖ. 2020. №7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-galektina-3-v-formirovanii-razlichnyh-gemodinamicheskikh-fenotipov-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-i-ego-vzaimodeystvie-s>
27. Лебедева И.А., Маградзе Г.Н., Парцерняк С.А., Устюжанинов В.С., Парцерняк А.С., Айвазян Б.Г., & Афлитонов М.А. (2021). Общность патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и воспалительных процессов полости рта и челюстно-лицевой области с позиций взаимосвязи системных провоспалительных биомаркеров. Кардиология: Новости. Мнения. Обучение, (1 (26)), 39-48.
28. Литвицкий П. Ф. Клиническая патофизиология. Учебник: Учебное пособие. – М: ГЕОТАР-Медиа. - 2016. – 624 с.
29. Лямина С.В., Н.П. Лямина, В.Н. Сенчихин и др. // Артериальная гипертензия. — 2010. —Том 16, № 3. — С. 261-265.
30. Макеева О.А., Слепцов А.А., Кулиш Е.В., Барбараш О.Л., Мазур А.М., Прохорчук Е.Б., Чеканов Н.Н., Степанов В.А., & Пузырев В.П. (2015). Геномное исследование коморбидности сердечно-сосудистого континуума. Acta Naturae (русскаяязычная версия), 7 (3 (26)), 99-110.
31. Максимов М.Л., Кулагина Л.Ю., Кадысева Э.Р., Исмаилова М.А., Звегинцева А.А. Витаминотерапия и витаминопрофилактика сердечно-сосудистых заболеваний // Sciences of Europe. 2020. №58-2 (58). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vitaminoterapiya-i-vitaminoprofilaktika-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy>
32. Марханова Елена Сергеевна Этнические особенности ремоделирования левого желудочка при артериальной гипертензии // Сиб. мед. журн.

- (Иркутск). 2013. №8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/etnicheskie-osobennosti-remodelirovaniya-levogo-zheludochka-pri-arterialnoy-gipertenzii>
33. Михайличенко В.Ю., Пилипчук А.А., & Самарин С.А. (2017). Постинфарктное ремоделирование сердца у крыс в эксперименте. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины, 7 (3), 50-58.
34. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4): 416-27 doi: 10.14412/1995-4484-2013-1254 ;
35. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Усачева ЮВ и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):201-10 doi: 10.14412/1995-4484-2017-201-210;
36. Новицкий В.В. Патофизиология. Т.2/ под ред. В.В. Новицкого, О.И. Уразовой – М.: ГЕОТАРМедиа, 2018. – 592с.
37. Пац Н. В., Балеико И. О. Информированность различных групп населения о рисках для здоровья, обусловленных использованием насвая // Журнал ГрГМУ. 2010. №1 (29). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/informirovannost-razlichnyh-grupp-naseleniya-o-riskah-dlya-zdorovya-obuslovlennyh-ispolzovaniem-nasvaya>
38. Петелина Т., Мусихина Н., Гапон Л., Такканд А., Осипова И., Белослудцева О. Биохимические показатели липидного обмена у пациентов с нестабильной стенокардией и гемодинамически значимым коронарным стенозом // Врач. 2015. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biohimicheskie-pokazateli-lipidnogo->

obmena-u-patsientov-s-nestabilnoy-stenokardiey-i-gemodinamicheski-
znachimym-koronarnym-stenozom

39. Пирожков Сергей Викторович, Перегуд Данил Игоревич, Теребилина Наталья Николаевна, Литвицкий Петр Францевич, Кабаева Екатерина Николаевна Однонуклеотидные полиморфизмы генов цитокинов и их роль в патогенезе сердечных, сосудистых и легочных заболеваний // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2021. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/odnonukleotidnye-polimorfizmy-genov-tsitokinov-i-ih-rol-v-patogeneze-serdechnyh-sosudistyh-i-legochnyh-zabolevaniy>
40. Плечев В.В., Рисберг Р.Ю., Бузаев И.В., Олейник Б.А., Харасова А.Ф. Осложнения чрескожных коронарных вмешательств (современное состояние проблемы) // Медицинский вестник Башкортостана. 2016. №6 (66). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/oslozhneniya-chreskoznyh-koronarnyh-vmeshatelstv-sovremennoe-sostoyanie-problemy>
41. Поветкин С. В., Забелина И. В., Черепова Л. В., Кобзева Г. Д., Шилина Г. Ю. Оценка сопряженности ремоделирования сердца и сонных артерий у больных с артериальной гипертонией // Актуальные проблемы медицины. 2014. №11 (182). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-sopryazhennosti-remodelirovaniya-serdtsa-i-sonnyh-arteriy-u-bolnyh-s-arterialnoy-gipertoniey>.
42. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных с гипертонической болезнью. Российский кардиологический журнал. 2018;4:7-13 doi: 10.15829/1560-4071-2018-4-7-13
43. Подзолков Валерий Иванович, Сафронова Татьяна Аркадьевна, Наткина Динара Умарбековна Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией // Терапевтический архив. 2019. №9. URL:

<https://cyberleninka.ru/article/n/endotelialnaya-disfunktsiya-u-bolnyh-s-kontroliruemoj-i-nekontroliruemoj-arterialnoj-gipertenziej>

44. Попов А.П., Сопрунов Н.И. Заболевание сердца: Ишемическая болезнь сердца (ИБС) // Вестник науки. 2019. №2 (11). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zabolevanie-serdtsa-ishemicheskaya-bolezn-serdtsa-ibs>
45. Потиевская Вера Исааковна, Ахобеков Альберт Амалиевич, Хмелевский Евгений Витальевич, Кононова Елена Владиславовна Радиационно-индуцированная ишемическая болезнь сердца // Вопросы онкологии. 2022. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/radiatsionno-indutsirovannaya-ishemicheskaya-bolezn-serdtsa>
46. Протасов К. В., Синкевич Д.А., Федоришина О. В. Сосудистый возраст и сердечно-сосудистое ремоделирование при артериальной гипертензии // АГ. 2011. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sosudistyuy-voznrast-i-serdechno-sosudistoe-remodelirovanie-pri-arterialnoj-gipertenzii>
47. Рафальский В. В., Багликов А. Н. Комплаентность - определяющий фактор эффективности профилактического применения ацетилсалициловой кислоты // КВТиП. 2011. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/komplaentnost-opredelyayuschiy-faktor-effektivnosti-profilakticheskogo-primeneniya-atsetilsalitsilovoy-kisloty>
48. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии Европейского общества по гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 23, №12. – С.143-228.
49. Ризаев Ж.А., Агабабян И.Р., Ярашева З.Х., Мухамедова М.Г. Значение коморбидных состояний в развитии хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста // Достижения науки и образования. 2022. №1 (81). URL: [https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-komorbidnyh-sostoyaniy-v-](https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-komorbidnyh-sostoyaniy-v)

razvitiy-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-u-bolnyh-pozhilogo-i-starcheskogo-vozrasta

- 50.Рябова А.Ю., Шаповалова Т.Г., Шашина М.М., Лекарева Л.И., Кудишина М.М. Прогнозирование ремоделирования сердца у больных бронхиальной астмой // Саратовский научно-медицинский журнал. 2018. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognozirovanie-remodelirovaniya-serdtsa-u-bolnyh-bronhialnoy-astmoy>.
- 51.Салихова А.Ф. Иммунологические аспекты патогенеза артериальной гипертензии при метаболическом синдроме // Казанский мед.ж.. 2014. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-aspekty-patogeneza-arterialnoy-gipertenzii-pri-metabolicheskom-sindrome>.
- 52.Сафаралиева А.Л. Распространенность факторов риска ИБС среди населения старше 20 лет в городе Баку // Вестник КазНМУ. 2020. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-faktorov-riska-ibs-sredi-naseleniya-starshe-20-let-v-gorode-baku>
- 53.Сафроненко А.В., Макляков Ю.С., Харсеева Г.Г. Иммунологические аспекты рефрактерной артериальной гипертензии // Мед. науки. Фундаментал. исслед. — 2012. — №2. — С. 124–127.
- 54.Солодков А. С., Талибов А. Х. Морфофункциональные особенности ремоделирования сердца у спортсменов // Ученые записки университета Лесгафта. 2007. №10. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfofunktsionalnye-osobennosti-remodelirovaniya-serdtsa-u-sportsmenov>
- 55.Стародубова А.В., Кисляк О.А., Червякова Ю.Б. Ишемическая болезнь сердца у женщин // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2016. №9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ishemicheskaya-bolezn-serdtsa-u-zhenschin>

56. Стахнёва Е.М., & Рагино Ю.И. (2021). Современные методы исследования атеросклероза и ишемической болезни сердца: проточная цитометрия. Бюллетень сибирской медицины, 20 (2), 184-190.
57. Стрюк Р.И., Брыткова Я.В. Дисфункция эндотелия – ранний маркер дебюта артериальной гипертонии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(2):110-5 [Stryuk RI, Brytkova YaV. Disfunkciya endoteliya – rannij marker debyuta arterial'noj gipertonii. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2014;13(2):110-5
58. Сумин А.Н., Осокина А.В., Федорова Н.В., Райх О.И., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. Уровень матриксных металлопротеиназ-2, -9 и растворимого лиганда CD40 у больных ишемической болезнью сердца с предрасположенностью к психологическому дистрессу // Атеросклероз и дислипидемии. 2015. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/uroven-matriksnyh-metalloproteinaz-2-9-i-rastvorimogo-liganda-cd40-u-bolnyh-ishemicheskoy-boleznyu-serdtsa-s-predraspolozhennostyu-k>
59. Таратухин Е.О. Место социокультурных факторов в сердечно-сосудистом континууме // КВТиП. 2019. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mesto-sotsiokulturnyh-faktorov-v-serdechno-sosudistom-kontinuume>
60. Терещенко И.В., Каюшев П.Е. Фактор некроза опухоли α и его роль в патологии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(9):523-527. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527.
61. Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли альфа и возрастассоциированная патология. Архив внутренней медицины. 2020;10(6):414–421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421.
62. Тугуз А.Р., Шумилов Д.С., Муженя Д.В., Лысенков С.П., Смольков И.В., Татаркова Е.А., Хацац Д.З., Ашканова Т.М. Дисбаланс субпопуляций НК-клеток и полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов в патогенезе атеросклероза // Медицинская иммунология.

2022. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/disbalans-subpopulyatsiy-nk-kletok-i-polimorfizmy-genov-provospalitelnyh-tsitokinov-v-patogeneze-ateroskleroza>
63. Хабибулина М., & Дмитриев А. (2017). Воздействие на ремоделирование сердца при аг с гипоестрогемией и дислипидемией. *Врач*, (1), 46-49.
64. Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Фролов Д.С. Возрастной андрогенный дефицит как фактор риска кардиоваскулярной патологии // *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. 2013. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozrastnoy-androgennyu-defitsit-kak-faktor-riska-kardiovaskulyarnoy-patologii>
65. Хамитова А.Ф., Дождев С.С., Загидуллин Ш.З., Ионин В.А., Гареева Д.Ф., Загидуллин Н.Ш. Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности и смертности // *АГ*. 2018. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-syvorotochnyh-biomarkerov-v-prognozirovanii-razvitiya-serdechnoy-nedostatochnosti-i-smertnosti>
66. Чаулин А.М. Сердечные тропонины как биомаркеры риска сердечно-сосудистых заболеваний // *The Scientific Heritage*. 2021. №70-2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/serdechnye-troponiny-kak-biomarkery-riska-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy>
67. Шаповалова Э.Б., Максимов С.А., Артамонова Г.В. Половые и гендерные различия сердечно-сосудистого риска // *РКЖ*. 2019. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/polovye-i-gendernye-razlichiya-serdechno-sosudistogo-riska>
68. Шилов А.М. Роль дефицита магния в сердечно-сосудистом континууме // *Лечебное дело*. 2013. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-defitsita-magniya-v-serdechno-sosudistom-kontinuume>
69. Щербак Сергей Григорьевич, Лисовец Д.Г., Сарана А.М., Камилова Т.А., Глотов О.С., Анисенкова А.Ю., Апалько С.В., Уразов С.П.

- Биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2019. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biomarkery-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy> (дата обращения: 12.07.2023).
70. Явелов Игорь Семенович Covid-19 и сердечно-сосудистые заболевания // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2020. №27. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-i-serdechno-sosudistye-zabolevaniya>
71. Яскевич Р.А., Москаленко О.Л. Особенности конституции у женщин с различными типами ремоделирования левого желудочка, имеющих ишемическую болезнь сердца // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2021. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-konstitutsii-u-zhenschin-s-razlichnymi-tipami-remodelirovaniya-levogo-zheludochka-imeyuschih-ishemicheskuyu-bolezn>
72. Agita A, Alsagaff MT. Inflammation, Immunity, and Hypertension. Acta Med Indones. 2017 Apr;49(2):158-165. PMID: 28790231.
73. Aird WC. Endothelium In: Kitchens CS, Kessler CM, Konkle BA, eds. Consultative Hemostasis and Thrombosis, 3rd ed Philadelphia. PA: W.B. Saunders; 2013. p33–41. [[Google Scholar](#)]
74. Akhmaltdinova L., Sirota V., Zhumaliyeva V. et al. Inflammatory Serum Biomarkers in Colorectal Cancer in Kazakhstan Population. Int J Inflam. 2020;2020:9476326. DOI: 10.1155/2020/9476326. https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Faktor_nekroza_opuholi_i_eg_o_roly_v_patologii/#ixzz7wP9ztsD9].
75. Alessandro E, Becker C, Bergmeier W, et al. Thrombo-inflammation in cardiovascular disease: an expert consensus document from the Third Maastricht Consensus Conference on Thrombosis. Thromb Haemost 2020;120:538–564. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

76. Ansari WM, Humphries SE, Naveed AK, et al. Influence of cytokine gene polymorphisms on proinflammatory/anti-inflammatory cytokine imbalance in premature coronary artery disease. *Postgrad Med J.* 2017;93(1098):209–214. doi: 10.1136/postgradmedj-2016–134167.
77. Ardeshtna D.R., Bob-Manuel T., Nanda A. et al. Asian Indians: a review of coronary artery disease in this understudied cohort in the United States // *Ann Transl Med.* 2018. V.6(1). P.12. DOI: 10.21037/atm.2017.10.18.
78. Baghai, T. C., Varallo-Bedarida, G., Born, C., Hdfner, S., Schyle, C., Eser, D., et al. (2018). Classical risk factors and inflammatory biomarkers: One of the missing biological links between cardiovascular disease and major depressive disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6), 1740.
79. Barton M, Yanagisawa M, Endothelin: 30 years from discovery to therapy, *Hypertension* 74 (2019) 1232–1265, 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Benjamin E. J. Heart disease and stroke Statistics-2019 update a report from the American Heart Association / E. J. Benjamin [et al.] // *Circulation.* – 2019.
81. Bergmark BA, Udell JA, Morrow DA et al. Association of Fibroblast Growth Factor 23 with recurrent cardiovascular events in patients after an acute coronary syndrome: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2018;3(6):473–480. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0653.
82. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1(1):1-20. doi:10.1016/j.jchf.2012.10.002
83. Caillon, A. , Paradis, P. , & Schiffrin, E. L. (2019). Role of immune cells in hypertension. *British Journal of Pharmacology*, 176, 1818–1828. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

84. Calvillo L, Gironacci MM, Crotti L, Meroni PL, Parati G. Neuroimmune crosstalk in the pathophysiology of hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2019 Aug;16(8):476-490. doi: 10.1038/s41569-019-0178-1. PMID: 30894678.
85. Chatterjee P, Chiasson VL, Seerangan G, Tobin RP, Kopriva SE, Newell-Rogers MK, Mitchell BM: Cotreatment with interleukin 4 and interleukin 10 modulates immune cells and prevents hypertension in pregnant mice. *Am J Hypertens* 28: 135–142, 2015 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Chavan SS, Pavlov VA, Tracey KJ. Mechanisms and therapeutic relevance of neuro-immune communication. *Immunity.* 2017;46(6):927–42. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.06.008>. This review proposes a detailed examination of neuroimmune mechanisms described in several pathophysiological contexts, posing the accent of the related translational perspectives.
87. Choy EHS, Calabrese LH. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2018;57:1885-95. doi: 10.1093/rheumatology/kex391].
88. Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol.* 2016;594(8):2061–73. Epub 2015/09/24. 10.1113/JP270538 ; PubMed Central PMCID: PMC4933114. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
89. Cypowyj, S., Picard, C., Maródi, L., Casanova, J.-L., and Puel, A. (2018) Immunity to infection in IL-17-deficient mice and humans. *Eur. J. Immunol.*, 42, 2246–2254.
90. DeBerge M.P., Ely K.H., Enelow R.I. Soluble, but not transmembrane, TNF- α is required during influenza Infection to Limit the Magnitude of immune Responses and the Extent of Immunopathology. *J Immunol.* 2014;92(12):5839–5851. DOI: 10.4049/jimmunol.1302729 https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Faktor_nekroza_opuholi_i_ego_rol_y_v_patologii/#ixzz7wP9jpGEP].

91. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol*. 2019. State-of-the-art review of innate and adaptive immunity mechanisms of hypertension.
92. Eelen G, de Zeeuw P, Simons M, et al. Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature. *Circ Res* 2015;116(7):1231–44.
93. Furuuchi R, Shimizu I, Yoshida Y, Hayashi Y, Ikegami R, Suda M, Katsuumi G, Wakasugi T, Nakao M, Minamino T. Boysenberry polyphenol inhibits endothelial dysfunction and improves vascular health. *PLoS One*. 2018 Aug 14;13(8):e0202051. doi: 10.1371/journal.pone.0202051. PMID: 30106986; PMCID: PMC6091942.
94. Gay I.C., Tran D.T., Cavender A.C., Weltman R., Chang J., Luckenbach E. et al. The effect of periodontal therapy on glycemic control in a hispanic population with type 2 diabetes: a randomized controlled trial // *J. Clin. Periodontol*. 2014. Vol. 41. P. 673–680.
95. Ghebre YT, Yakubov E, Wong WT, Krishnamurthy P, Sayed N, Sikora AG, et al. Vascular Aging: Implications for Cardiovascular Disease and Therapy. *Transl Med (Sunnyvale)*. 2016;6(4). Epub 2017/09/22. 10.4172/2161-1025.1000183 ; PubMed Central PMCID: PMC5602592. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Gijssberts C.M., Seneviratna A., Bank I.E.M. et al. The ethnicity-specific association of biomarkers with the angiographic severity of coronary artery disease // *Netherlands Heart Journal*. 2016. V.24(3). P.188-198. DOI: 10.1007/s12471-015-0798-y.
97. Gimbrone MA, García-Cardena G.. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res* 2016;118:620–636. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A. Clinical significance of endothelial dysfunction in essential hypertension. *Pathogenesis of hypertension*. 2015;17(85):84-92. doi: 10.1007/s11906-015-0596-3

99. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017 Sep;37(9):e108-e114. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309813. PMID: 28835487.
100. Gogiraju R, Xu X, Bochenek ML, Steinbrecher JH, Lehnart SE, Wenzel P, et al. Endothelial p53 deletion improves angiogenesis and prevents cardiac fibrosis and heart failure induced by pressure overload in mice. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(2). Epub 2015/02/26. 10.1161/JAHA.115.001770 ; PubMed Central PMCID: PMC4345879. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Gupta RM, Libby P, Barton M. Linking regulation of nitric oxide to endothelin-1: The Yin and Yang of vascular tone in the atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis.* 2020;292:201-203. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.001
102. Guzik TJ, Skiba DS, Touyz RM, Harrison DG. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res.* 2017;113(9):1009–23. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx108>
103. Harmon A, Cornelius D, Amaral L, Paige A, Herse F, Ibrahim T et al (2015) IL-10 supplementation increases Tregs and decreases hypertension in the RUPP rat model of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 34:291–306
104. Harrison DG & Bernstein KE Inflammation and Immunity in Hypertension. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease* 60–69 (2018). doi:10.1016/b978-0-323-42973-3.00007-x
105. Hernandez AL, Kitz A, Wu C, Lowther DE, Rodriguez DM, Vudattu N et al (2015) Sodium chloride inhibits the suppressive function of FOXP3+ regulatory T cells. *J Clin Invest* 125:4212–4222
106. Hodes GE, Menard C, Russo SJ. Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment. *Neurobiol Stress.* 2016;4:15- 22. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.03.003]

107. Hutan, Ashrafian. Heart remodelling and obesity: the complexities and variation of cardiac geometry/ Hutan Ashrafian, Thanos Athanasiou, Carel W. le Roux. // Heart. – 2011. – 97. – 171-172.
108. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol.* 2018 Jan;100:1-19. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.005. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28579545.
109. Jantsch J, Schatz V, Friedrich D, Schroder A, Kopp C, Siegert I et al (2015) Cutaneous Na⁺ storage strengthens the antimicrobial barrier function of the skin and boosts macrophage-driven host defense. *Cell Metab.* 21:493–501
110. Jufri N.F., Mohamedali A., Avolio A., and Baker M.S.. 2015. Mechanical stretch: physiological and pathological implications for human vascular endothelial cells. *Vasc. Cell.* 7:8 10.1186/s13221-015-0033-z [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
111. Kamat NV, Thabet SR, Xiao L, Saleh MA, Kirabo A, Madhur MS et al (2015) Renal transporter activation during angiotensin-II hypertension is blunted in interferon-gamma^{-/-} and interleukin-17A^{-/-} mice. *Hypertension* 65:569–576
112. Khodja NI, Oneeb R, Pierre P, et al. Dual opposing roles of adaptive immunity in hypertension. *European Heart J.* 2014;35:1238-44.
113. Kolev M, Le Friec G, Kemper C: Complement—tapping into new sites and effector systems. *Nat Rev Immunol* 14: 811–820, 2014 [PubMed] [Google Scholar]
114. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:511-540. doi: 10.1007/5584_2016_90. PMID: 28035582.
115. Lamb F.S., Choi H., Miller M.R. et al. TNF α and Reactive Oxygen Signaling in Vascular. Smooth Muscle Cells in Hypertension and

- Atherosclerosis. *Am. J. Hypertens.* 2020; 33(10):902–913. DOI: 10.1093/ajh/hpaa089.].
116. Lee DD, Schwarz MA. Cell-Cell Communication Breakdown and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020 Apr;36(2):189-200. doi: 10.1016/j.ccc.2019.11.001. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32172808; PMCID: PMC7078071.
117. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, eds. *Braunwald's Heart Disease*, 11th ed Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p859–875. [[Google Scholar](#)]
118. Lilly LS. *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine.* Elsevier. 2015;10:935–53.
119. LimaVV,Zemse SM,ChiaoCW,BomfimGF,Tostes RC, ClintonR,Giachini FR(2016) Interleukin-10 limits increased blood pressure and vascular RhoA/Rho-kinase signaling in angiotensin IIinfused mice. *Life Sci.* 145:137–143
120. Lorente L, Martín MM, Pérez-Cejas A, et al. Non-survivor septic patients have persistently higher serum sCD40L levels than survivors. *J Crit Care.* 2017;41:177-82. doi:10.1016/j.jcrc.2017.05.021.
121. Majeed B, Tawinwung S, Eberson LS, Secomb TW, Larmonier N, Larson DF: Interleukin-2/anti-interleukin-2 immune complex expands regulatory T cells and reduces angiotensin II-induced aortic stiffening. *Int J Hypertens* 2014: 126365, 2014 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
122. Markó L, Kvakan H, Park J-K, Qadri F, Spallek B, Binger KJ, Bowman EP, Kleinewietfeld M, Fokuhl V, Dechend R, Müller DN. Interferon- γ signaling inhibition ameliorates angiotensin II-induced cardiac damage. *Hypertension* 60: 1430–1436, 2012. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.199265.
[Crossref](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [Google Scholar](#)

123. Marko L, Kvakan H, Park JK, Qadri F, Spallek B, Binger KJ et al (2012) Interferon-gamma signaling inhibition ameliorates angiotensin II-induced cardiac damage. *Hypertension* 60:1430–1436
124. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic value of flow-mediated vasodilation in brachial artery and fingertip artery for cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4:e002270.
125. Mattson DL. Immune mechanisms of salt-sensitive hypertension and renal end-organ damage. *Nat Rev Nephrol.* 2019 May;15(5):290-300. doi: 10.1038/s41581-019-0121-z. PMID: 30804523.
126. McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res.* 2015 Mar 13;116(6):1022-33. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303697. PMID: 25767287; PMCID: PMC4535695.
127. Mikolajczyk TP, Guzik TJ. Adaptive Immunity in Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2019 Jul 18;21(9):68. doi: 10.1007/s11906-019-0971-6. PMID: 31321561; PMCID: PMC6647517.
128. Miller, L. E. (2018). Methylsulfonylmethane decreases inflammatory response to tumor necrosis factor- α in cardiac cells. *American*
129. Mráz M., Cinkajzlová A., Kloučková J., Lacinová Z., Kratochvílová H., Lipš M., Pořízka M., Kopecký P., Pierzynová A., Kučera T., Melenovský V., Stříž I., Lindner J., Haluzík M. Coronary artery disease is associated with an increased amount of T lymphocytes in human epicardial adipose tissue. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019: 4075086. DOI: 10.1155/2019/4075086.]
130. Nguyen H, Chiasson VL, Chatterjee P, Kopriva SE, Young KJ, Mitchell BM. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension. *Cardiovasc Res.* 2013;97(4):696–704. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

131. Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. *J Exp Med.* 2018;215(1):21–33. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
132. Omer W, Naveed AK, Khan OJ, Khan DA. Role of cytokine gene score in risk prediction of premature coronary artery disease. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2016;20(11):685–691. doi: 10.1089/gtmb.2016.0108
133. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, Grassi G, Jordan J, Poulter NR, Rodgers A, Whelton PK. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Mar 22;4:18014. doi: 10.1038/nrdp.2018.14. PMID: 29565029; PMCID: PMC6477925.
134. Ordovas-Montanes J, Rakoff-Nahoum S, Huang S, Riol-Blanco L, Barreiro O, von Andrian UH. The regulation of immunological processes by peripheral neurons in homeostasis and disease. *Trends Immunol.* 2015;36(10):578–604. <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.08.007>.
135. Perrotta M, Lembo G, Carnevale D. The Interactions of the Immune System and the Brain in Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2018 Feb 24;20(1):7. doi: 10.1007/s11906-018-0808-8. PMID: 29478153.
136. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et al (2017) Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med.* 377:1119–1131
137. Rodriguez-Iturbe B Autoimmunity in the Pathogenesis of Hypertension. *Hypertens.* (Dallas, Tex. 1979) 67, 477–83 (2016). [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
138. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ (2017) Role of the immune system in hypertension. *Physiol. Rev.* 97:1127–1164
139. Rolski F., Błyszczuk P. Complexity of TNF- α Signaling in Heart Disease. *J Clin Med.* 2020;9(10):3267. DOI: 10.3390/jcm9103267. https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Faktor_nekroza_opuholi_i_ego_roly_v_patologii/#ixzz7wPB4v2i4].

140. Roncati L, Ligabue G, Fabbiani L, et al. Type 3 hypersensitivity in COVID-19 vasculitis. *Clin Immunol.* 2020;217:108487. doi:10.1016/j.clim.2020.108487
141. Saleh MA, McMaster WG, Wu J, Norlander AE, Funt SA, Thabet SR et al (2015) Lymphocyte adaptor protein LNK deficiency exacerbates hypertension and end-organ inflammation. *J Clin Invest* 125:1189–1202
142. SalehMA, NorlanderAE, MadhurMS(2016) Inhibition of interleukin 17-A but not Interleukin-17F signaling lowers blood pressure and reduces end-organ Inflammation in angiotensin II-induced hypertension. *JACC Basic Transl Sci* 1:606–616
143. Sapozhnikova, I.E. Versions of myocardium of left ventricle in patients with arterial hypertension and impaired glucose metabolism/ I.E. Sapozhnikova, E.I. Tarlovskaya, A.K. Tarlovskiy // *Kardiologiya.* – 2013; 8: 44-8.
144. Silbiger J.J., Stein R., Roy M. et al. Coronary Artery Disease In South Asian Immigrants Living In New York City: Angiographic Findings And Risk Factor Burdens // *Ethnicity & Disease.* 2013. V.23(3). P.292-295.
145. Small HY, Migliarino S, Czesnikiewicz-Guzik M, Guzik TJ. Hypertension: Focus on autoimmunity and oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2018 Sep;125:104-115. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.085. Epub 2018 May 30. PMID: 29857140.
146. Sun B., Wang H., Zhang L., Yang X., Zhang M., Zhu X., Ji X., and Wang H.. 2017a Role of interleukin 17 in TGF- β signaling-mediated renal interstitial fibrosis. *Cytokine.* 10.1016/j.cyto.2017.10.015 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
147. Szretter K.J., Gangappa S., Lu X. et al. Role of Host Cytokine Responses in the Pathogenesis of avian H5N1 Influenza Viruses in Mice. *J Virol.* 2007;81(6):2736–2744. DOI: 10.1128/JVI.02336-06.].
148. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta Physiol*

- (Oxf). 2017; 219:22–96. doi: 10.1111/apha.12646.[Crossref](#)[Medline](#)[Google Scholar](#)
149. Vanhoutte PM, Zhao Y, Xu A, Leung SWS, Thirty years of saying NO: sources, fate, actions, and misfortunes of the endothelium-derived vasodilator mediator, *Circ. Res* 119 (2016) 375–396, 10.1161/CIRCRESAHA.116.306531. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
150. Wei LH, Huang XR, Zhang Y, Li YQ, Chen HY, Heuchel R et al (2013) Deficiency of Smad7 enhances cardiac remodeling induced by angiotensin II infusion in a mouse model of hypertension. *PLoS ONE* 8:e70195
151. Wen Y, Crowley SD. Renal Effects of Cytokines in Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:443-454. doi: 10.1007/978-981-13-8871-2_21. PMID: 31399978.
152. Wenzel U, Turner JE, Krebs C, Kurts C, Harrison DG, Ehmke H. Immune Mechanisms in Arterial Hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(3):677-686. doi:10.1681/ASN.2015050562
153. WWW.BIOCHEMMACK.RU. Группа компаний «БиоХимМак»].
154. Xu Y.L., Liu X.Y., Cheng S.B. et al. Genipose enhances Macrophage Autophagy through Downregulation of TREM2 in Atherosclerosis. *Am J Chin Med.* 2020;48(8):1821–1840. DOI: 10.1142/s0192415x20500913.
155. Yao W, Sun Y, Wang X, Niu K. Elevated serum level of interleukin 17 in a population with prehypertension. *J ClinHypertens (Greenwich).* 2015. doi: 10.1111/jch.12612.
156. Yokoyama M, Okada S, Nakagomi A, Moriya J, Shimizu I, Nojima A, et al. Inhibition of endothelial p53 improves metabolic abnormalities related to dietary obesity. *Cell Rep.* 2014;7(5):1691–703. Epub 2014/05/27. 10.1016/j.celrep.2014.04.046 . [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
157. Yoshida Y, Shimizu I, Katsuomi G, Jiao S, Suda M, Hayashi Y, et al. p53-Induced inflammation exacerbates cardiac dysfunction during

- pressure overload. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;85:183–98.
10.1016/j.yjmcc.2015.06.001 . [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
158. Yuan L, Chan GC, Beeler D, et al. A role of stochastic phenotype switching in generating mosaic endothelial cell heterogeneity. *Nat Commun* 2016;7:10160.
159. Zhang C, Li Y, Wang C, Wu Y, Cui W, Miwa T, Sato S, Li H, Song WC, Du J: Complement 5a receptor mediates angiotensin II-induced cardiac inflammation and remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34: 1240–1248,
160. Zhang J, Rudemiller NP, Patel MB, Karlovich NS, Wu M, McDonough AA et al (2016) Interleukin-1 receptor activation potentiates salt reabsorption in angiotensin II-induced hypertension via the NKCC2 co-transporter in the nephron. *Cell Metab.* 23:360–368
161. Zhang W, Wang W, Yu H, Zhang Y, Dai Y, Ning C, Tao L, Sun H, Kellems RE, Blackburn MR, Xia Y. Interleukin 6 underlies angiotensin II-induced hypertension and chronic renal damage. *Hypertension* 59:136–144, 2012. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173328.
162. Zheng W., Seftor E.A., Meininger C.J. et al. Mechanisms of coronary angiogenesis in response to stretch: role of VEGF and TGF β // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – P. 909-917.]
163. Zuo S., Li L., Ruan Y. et al. Acute Administration of Tumour Necrosis Factor- α induces spontaneous Calcium Release via the reactive Oxygen Species Pathway in Atrial Myocytes. *Europace.* 2018;20(8):1367–1374. DOI: 10.1093/europace/eux271.].