

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

На правах рукописи

Варданян Аргишти Гагикович

Эффективность и риски терапии пневмонии, ассоциированной
с COVID -19, у коморбидных пациентов с острым коронарным
синдромом (ОКС) и инфарктом миокарда с различными исходами
заболевания в многопрофильном стационаре

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
Теплова Наталья Вадимовна

г. Москва, 2026 г.

Оглавление

Введение	3
Глава 1. Обзор литературы.....	11
Глава 2. Материал и методы исследования	40
2.1. Характеристика исследованных пациентов.....	40
2.2. Методы исследования	57
2.3. Дизайн исследования	68
2.4. Методы статистической обработки данных.....	70
Глава 3. Результаты собственных исследований.....	71
3.1. Характер нарушений внутрисердечной гемодинамики и коронарного кровообращения по данным трансторакальной эхокардиографии и рентгеноконтрастной коронароангиографии.....	71
3.2. Особенности биохимических изменений.....	76
Показатели концентрации тропонина.....	77
Показатели концентрации интерлейкина-6.....	78
3.3. Основные изменения показателей гемостаза.....	80
Показатели уровня АЧТВ.....	80
Показатели уровня ПВ и ТВ.....	82
Показатели уровня МНО	84
Показатели уровня Д-димера	86
3.4. Особенности медикаментозного лечения.....	88
Препараты противовирусной и антицитокиновой терапии.....	88
Антибактериальные препараты.....	91
Глюкокортикостероидная терапия.....	96
Парентеральная антитромботическая терапия.....	98
Пероральная антитромботическая терапия.....	99
Муколитическая терапия и ИГКС.....	102
Терапия иАПФ и БРА.....	103
Терапия бета-адреноблокаторами, амлодипином, амиодароном.....	106
Терапия нитратами и статинами.....	109
Установка стентов с различными медикаментозными покрытиями...	110
Глава 4. Обсуждение результатов	113
Заключение	128
Выводы	131
Практические рекомендации	132
Список сокращений	133
Список литературы	136

Введение

Актуальность темы исследования

Ковидная инфекция и ассоциированная с ней вирусная пневмония часто приводят к тяжелым системным осложнениям, что подтверждается рядом национальных исследований. Было установлено, что вирус SARS-CoV-2 поражает несколько систем органов, особенно часто легкие, почки и сердце человека [27]. Возможные варианты повреждения сердца при этой вирусной патологии могут включать миокардит, острый инфаркт миокарда (ИМ), стрессовую кардиомиопатию, аритмию, повреждение миокарда, связанное с сепсисом, тромбоэмболию легочной артерии, эндотелиальное и системное воспаление [117]. У больных с ковидной пневмонией часто отмечается повышение уровней кардиоспецифических биомаркеров, например, высокочувствительного тропонина. В мета-анализе американских кардиологов из Университета Брауна, Провиденс, США [24], включавшего анализ 25 исследований более 11,5 тыс. пациентов с верифицированным COVID-19, совокупная распространенность острого повреждения миокарда варьировала от 5% до 38%, в зависимости от используемых критериев и превышала в среднем 20%. Развитие острого коронарного синдрома (ОКС) оказалось значимым фактором смертности пациентов COVID-19. Совершенствование методов лечения пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, осложненной острым инфарктом миокарда с характерным ангиографическим вариантом в виде распространенного сосудистого тромбоза, независимо от атеросклеротических бляшек, представляет собой новую терапевтическую задачу [69]. Ведение таких коморбидных пациентов требует особого подхода. Эксперты подчеркивают, что на фоне лечения вирусной пневмонии приоритетным также должно быть лечение острого повреждения миокарда, независимо от его точной этиологии [24]. Клинические решения, в том числе о необходимости инвазивных

вмешательств, должны приниматься индивидуально с тщательной оценкой рисков и пользы. Дифференциальная диагностика между инфарктом миокарда, вирусным миокардитом и стресс-индуцированной кардиомиопатией у пациентов с COVID-19 имеет критическое значение [138]. Для улучшения исходов у пациентов с ковидной пневмонией, осложненной кардиологическими событиями, необходимо дальнейшее изучение механизмов воздействия SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему, а также планирование рандомизированных исследований для разработки эффективных стратегий лечения, направленных на снижение общей заболеваемости и смертности в этой группе [24].

Степень разработанности темы исследования

До настоящего времени существует целый ряд нерешенных вопросов диагностики и лечения коморбидных пациентов с вирусной инфекцией COVID-19 и пневмонией, осложненной развитием острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда у стационарных пациентов:

1. Для предупреждения развития ОКС и острого повреждения миокарда у пациентов с COVID-19 часто оказываются недостаточными стандартные методы медикаментозной тромбопрофилактики [18].
2. Основные факторы и причины повышенной тромбоопасности, поражений миокарда и коронарных артерий у пациентов с дыхательной недостаточностью и ИВЛ недостаточно изучены.
3. Принципы антитромботической терапии острого коронарного синдрома при COVID-19 в Российских рекомендациях 2022 г. не полностью детализированы.
4. Успешная реканализация коронарных артерий с использованием ТЛАП и стентирования, при развитии острого коронарного тромбоза у пациентов COVID-19 могут оказаться недостаточно эффективными из-за тяжелого поражения миокарда и возможного тромбоза стента.

5. Некоторые составляющие, проводимой по стандартам лечения COVID-19, многокомпонентной противовирусной, противовоспалительной, антибактериальной, антитромботической, гипотензивной и диуретической медикаментозной терапии способны оказывать негативное влияние на состояние ишемизированного миокарда у пациентов с поражениями легких и тяжелой гипоксией.

Цель исследования

Изучить эффективность и риски терапии пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у коморбидных пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и инфарктом миокарда с различными исходами заболевания.

Задачи исследования:

1. Сравнить эффективность противовирусной и антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией в двух группах сравнения: умерших и выписанных.
2. Изучить основные клинико-лабораторные и инструментальные прогностические факторы, влияющие на выживаемость, в группах пациентов с COVID-19-ассоциированной вирусной пневмонией.
3. Сравнить эффективность патогенетической терапии ОКС и инфаркта миокарда у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией в двух группах сравнения.
4. Провести сравнение эффективности интракоронарного вмешательства у пациентов с COVID-19-ассоциированной вирусной пневмонией и ОКС/инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST.

Научная новизна исследования

В ходе данного сравнительного ретроспективного клинического исследования был проведен комплексный анализ ведения коморбидных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым коронарным синдромом (ОКС)/инфарктом миокарда. По данным наблюдательного

исследования выявлены потенциальные ассоциативные корреляционные связи, отражающие особенности применения различных компонентов терапии, в том числе противовирусных лекарственных средств, глюкокортикостероидной, антиагрегантной, кардиопротективной, липидоснижающей терапии в группах с различными исходами. Также, в исследуемой когорте выявлены лабораторные показатели, чаще встречающиеся у пациентов с летальным исходом, что позволяет рассматривать их как маркеры тяжёлого течения заболевания такие как уровень ИЛ-6 >1000 пг/мл, стойко высокий уровень D-димера (>5000 нг/мл) без динамики, удлинение АЧТВ/МНО; Полученные данные отражают особенности течения заболеваний и выбранную лечебную тактику, а научная новизна заключается в комплексной характеристике клиничко-лабораторных ассоциаций, оцененных в условиях реальной клинической практики при анализе неблагоприятного исхода COVID-19, связанного с острым коронарным синдромом/инфарктом миокарда, расширяя представления об особенностях течения и терапии данной категории пациентов.

Практическая и теоретическая значимость работы

1. На основании выявленных данных о возможной связи между некоторыми препаратами базовой терапии и неблагоприятными исходами у пациентов с сочетанием COVID-19, пневмонии и острого инфаркта миокарда (ОИМ), сформулированы рекомендации по выбору лекарственных средств.
2. Для противовирусной терапии рекомендуется в первую очередь рассматривать возможность применения фавипиравира как препарата, чаще применявшегося в группе пациентов с благоприятным исходом.
3. Для кардиопротекции и улучшения прогноза у данной коморбидной группы пациентов целесообразно интенсивное назначение антиагреганта прасугрела, ингибитора АПФ лизиноприла, бета-адреноблокатора бисопролола в суточной дозе 2,5–5 мг, высоких доз аторвастатина (40–80 мг/сут).

4. Установлена необходимость повышенной настороженности при назначении глюкокортикостероидов (дексаметазона), антибиотиков резерва (карбапенемов, цефалоспоринов 3–4 поколения), так как их применение показало ассоциативную связь с нестабильным состоянием, более тяжелым течением и риском фатального исхода и может служить соответствующими маркерами.
5. Определены ключевые направления для клинико-инструментального и лабораторного мониторинга, позволяющие оценивать тяжесть течения у данной категории пациентов: признаки дыхательной недостаточности и потребность в ИВЛ, маркеры системного воспаления и показатели коагулограммы.

Методология и методы исследования

Работа представляет собой открытое, ретроспективное, перекрестное, сравнительное клиническое исследование. Методология включала в себя определение значимости базовой, патогенетической и симптоматической медикаментозной фармакотерапии и интракоронарных вмешательств (ЧКВ) в развитии летальных осложнений у пациентов с COVID-19 вирусной пневмонией в сочетании с острым инфарктом миокарда. В исследовании был использован комплекс современных, высокоинформативных клинических, биохимических инструментальных, в том числе ангиографических методов и сравнение показателей до и после выполнения методик реваскуляризации коронарных артерий.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение фавипиравира продемонстрировало ассоциативную связь с более стабильным течением заболевания и назначался чаще в группе пациентов с благоприятным исходом по сравнению с другими режимами противовирусной терапии.

2. Более тяжёлое течение заболевания наблюдается у пациентов с COVID-19 – ассоциированной пневмонией и ОИМ, получавших глюкокортикостероидную терапию дексаметазоном в более высоких дозах (16-64 мг/сут).
3. Реваскуляризация миокарда посредством ЧКВ является эффективным и безопасным методом у пациентов с ОКС и ОИМ на фоне COVID-19-ассоциированной пневмонии. Использование стентов с сиролимусом чаще встречалось в группе пациентов с летальным исходом.
4. Выявлены клинико-лабораторные и инструментальные маркеры тяжелого течения заболевания у данной группы пациентов.

Степень достоверности результатов исследования

Подтверждением достоверности полученных в работе результатов является достаточное количество наблюдений, выделение сравниваемых групп пациентов, применение современных высокоинформативных методов клинико-биохимической и инструментальной диагностики, применение современных методов статистической обработки материала. Выводы и практические рекомендации основаны на оригинальных данных, представленных в таблицах и иллюстрациях текста диссертации, полностью вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Реализация и внедрение результатов работы в практику

Методика выбора эффективных и безопасных комбинаций терапии у коморбидных пациентов с COVID-19-ассоциированной вирусной пневмонией и острым коронарным синдромом/инфарктом миокарда была внедрена в клиническую практику кардиологических и клинических отделений Городской клинической больницы им. В.П.Демихова и Городской клинической больницы им. М.Е.Жадкевича ДЗМ г. Москвы с целью оптимизации проводимого лечения и выбора медикаментозных препаратов при проведении рациональной поликомпонентной базовой и

симптоматической терапии. Результаты данного исследования были доложены на совместной конференции сотрудников кафедры клинической фармакологии им. Ю.Б. Белоусова Института клинической медицины, ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России (Пироговский Университет) и сотрудников Городской клинической больницы им. В.П. Демикова Департамента здравоохранения г. Москвы.

Апробация работы

Материалы диссертационной работы были доложены на научно-практических конференциях и конгрессах: 13-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». Самара, 2024 г.; XII Евразийский конгресс кардиологов. (Онлайн-трансляция на платформе Zoom), 2024г; Пятый Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал». Томск, 2024 г.

Личный вклад автора

Вклад соискателя в выполнение исследования состоит в сборе и анализе материалов по лечению пациентов с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда и COVID-19. Автор принимал участие в выборе направления исследования, формулировке его целей и задач, обработке полученного статистического материала. Им собраны, проанализированы и систематизированы данные отечественной и международной литературы по изученной проблеме.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования

соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1,2, 4 паспорта внутренних болезней.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 7 работ, из них 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 155 страницах печатного текста, состоит из введения, 4-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка сокращений, включающего 158 источников, из них 14 отечественных и 144 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 9 рисунками и 29 таблицами.

Глава 1. Обзор литературы

Частота заболеваемости, применения инструментальных и медикаментозных методов лечения у госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированной вирусной пневмонией и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI)

По мере изучения последствий пандемии COVID-19 стало появляться все больше информации о нереспираторных эффектах коронавирусной инфекции. В контролируемых исследованиях было установлено, что вирус COVID-19 (SARS-CoV-2) чаще поражает несколько систем органов, особенно часто легкие и сердце человека [27]. Возможные варианты повреждения сердца при этой вирусной патологии могут включать миокардит, острый инфаркт миокарда (ОИМ), стрессовую кардиомиопатию, аритмию, повреждение миокарда, связанное с сепсисом, тромбоэмболию легочной артерии, эндотелиальное и системное воспаление [117].

Характер и частота острого повреждения миокарда у пациентов с COVID-19 по данным лабораторной биохимической диагностики

Согласно имеющимся представлениям, после заражения человека коронавирусом-2 (SARS-CoV-2), у него может увеличиваться риск как острого неишемического повреждения миокарда, так и острого инфаркта миокарда, особенно его варианта 2-го типа из-за избыточного воспаления, протромботических и прокоагулянтных реакций, при развитии у пациентов в критическом состоянии тяжелого острого респираторного синдрома, дыхательной недостаточности с гипоксией и гемодинамической нестабильностью. В обзоре литературы сотрудников отделения сердечно-сосудистых заболеваний клиники Майо (Миннесота, США) Sandoval Y. и соавт., приводятся данные о том, что острое повреждение мышцы сердца чаще

встречается у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями и у пациентов с тяжелыми проявлениями COVID-19 [117].

Предполагаемые механизмы повреждения миокарда при COVID-19 многофакторны и по данным содержащимся в обзоре сотрудников американского института сердечно-сосудистых заболеваний Провиденс Bavishi Ch. и соавт. (Провиденс, Род-Айленд, США) [24] включают:

- 1) острое воспаление и цитокиновое повреждение миокарда, опосредованные активированными Т-клетками и моноцитами;
- 2) дыхательную недостаточность и гипоксию, усугубляющие повреждение кардиомиоцитов;
- 3) дисбаланс регуляции ангиотензиновых рецепторов и последовательных защитных сигнальных путей кардиомиоцитов;
- 4) коагулопатию и микрососудистый коронарный тромбоз;
- 5) генерализованное повреждение клеток эндотелия и эндотелиальное воспаление в тканях, включая сердце;
- 6) воспаление и / или стресс, провоцирующие разрыв атеросклеротической коронарной бляшки или приводящие к несоответствию спроса и предложения в кислородообеспечении, вызывающие ишемию / инфаркт миокарда [24].

В исследованиях сердечно-сосудистой системы пациентов, погибших от осложнений COVID-19, морфологи из кардиологического центр Монзино (Милан, Италия) Pesce M. и соавт. [102], отметили, что при развитии острого коронарного синдрома (ОКС), помимо надрыва и тромбоза атеросклеротической бляшки, в развитии повреждения миокарда принимают участие и другие патогенетические факторы. Они были перечислены в материалах опубликованных экспертами по клеточной биологии сердца Рабочей группы европейской кардиологической ассоциации (ESC), которые полагают, что основными доказанными причинами повреждения сердца при COVID-19 могут быть такие факторы и механизмы как:

- а) гиперкоагуляция с микро- (и, в меньшей степени, макро-) васкулярной окклюзией;
- б) вирусное инфицирование клеток миокарда;
- в) последствия цитокинового повреждения; [102].

Признаки повреждения миокарда, оцениваемые по критериям повышения уровня сердечных биомаркеров, особенно высокочувствительного тропонина Т и / или креатинкиназы МВ, часто выявляются у пациентов с инфекцией COVID-19. Значимое повышение уровня сердечной фракции тропонина, являющееся достоверным критерием миокарда, часто встречалось у пациентов с COVID-19 и было связано с такими неблагоприятными исходами, как злокачественные аритмии и смерть в исследовании сотрудников отделения кардиологии Западно-Китайской больницы, Сычуаньского университета [137]. В аналитических обзорах по данной проблеме было отмечено, что острое повреждение миокарда с повышением уровня сердечного тропонина (сТn) связано с худшими исходами у пациентов с инфекциями SARS-CoV-2 [117, 137].

Совокупная распространенность острого повреждения миокарда при COVID-19 была оценена в мета-анализе авторов из американского кардиологического Университета Брауна (Провиденс, США), опубликованном в 2020 г. и анализирующем данные более 25 исследований более чем у 10 тысяч пациентов с верифицированным COVID-19. Частота увеличения уровня биохимических маркеров миокардиального повреждения варьировала в этом анализе от 5% до 38%, в зависимости от используемых критериев и превышала в среднем 20% [24]. Сходная статистика приводится в ретроспективном исследовании кардиологов Sammour YM et. al. [116], из университета Миссури-Канзас-Сити (США). В работе были проанализированы данные более 30 тыс. пациентов с COVID-19 из регистра кардиоваскулярных заболеваний Американской кардиологической ассоциации. В выборку авторы включили данные около 6 тыс. пациентов, у

20% из которых, после забора венозной крови из локтевой вены было отмечено повышение концентрации тропонина более чем в 5 раз.

В китайском исследовании пациентов с COVID-19 с оценкой частоты диагностики увеличения тропонина, опубликованном авторами Guo T. и соавт. из Уханьского университета (Китай) у пациентов с подтвержденным диагнозом, из которых 35% имели сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включая гипертонию, ишемическую болезнь сердца и кардиомиопатию, было выявлено повреждение миокарда более чем в 25% случаев, о чем свидетельствовал повышенный уровень тропонина (TnT), [59]. Смертность госпитализированных у пациентов без сопутствующих ССЗ и с нормальным уровнем TnT составила - более 7% и была почти в 2 раза выше у пациентов с сопутствующими ССЗ и нормальным уровнем TnT, но была выше патологических значений - у 35% пациентов без исходной сердечно-сосудистой патологии и с повышенным уровнем TnT и более чем у 65% - при наличии ССЗ с повышением уровнем тропонина. Уровни TnT, и предсердного натрийуретического пептида (nT-proBnP) в плазме крови во время госпитализации были достоверно выше в группе умерших пациентов. У пациентов с повышенным уровнем TnT в стационаре чаще возникали жизнеугрожающие аритмии, была выше частота использования глюкокортикоидной терапии (более 70%), искусственной вентиляции легких выше 55%, что было достоверно больше по сравнению с группой пациентов с нормальным уровнем TnT [59]. Авторами был сделан вывод, что повреждение миокарда при тяжелом течении COVID-19 в значительной степени связано с летальными исходами, в то время как прогноз у пациентов с сопутствующими ССЗ, но без повреждения миокарда, относительно благоприятный, вирусное воспаление может быть потенциальным механизмом повреждения миокарда, а агрессивная методика лечения может быть применена у пациентов с высоким риском повреждения сердца.

В исследовании сотрудников кардиологического центра Barts Choudry F.A. и соавт. (Лондон, Англия) у пациентов со STEMI были выявлены более

высокие уровни тропонина Т на фоне COVID-19, чем у пациентов без вирусного заболевания [31]. У пациентов со STEMI, имеющих сопутствующую инфекцию COVID-19, были более высокие уровни тропонина Т, D-димера и С-реактивного белка, а также значительно более высокие показатели многососудистого тромбоза, тромбоза стента, более высокая степень организации тромба, у них использовались более высокие дозы гепарина для достижения терапевтических уровней АЧТВ (активированного тромбопластинного времени свертывания)[31].

Таким образом, у пациентов с верифицированным диагнозом COVID-19, частота острого повреждения миокарда по данным диагностики биохимических маркеров миокардиального повреждения варьировала от 5% до 38%, в зависимости от используемых критериев, а поражение миокарда являлось значимым фактором больничной летальности пациентов, представляя собой серьезную терапевтическую проблему [69].

Еще более сложные диагностические и организационные моменты при оказании экстренной медицинской помощи наблюдались у лиц с COVID-19, у которых имелось только подозрение на острый ИМ, с незначительным повышением уровней тропонина и неоднозначными изменениями на ЭКГ. По данным сотрудников кардиоваскулярного центра Сульпицио Choudry FA. и соавт. они представляют дополнительную проблему из-за риска возможных необоснованных действий медицинских работников и состояний, которые могут имитировать ОИМ, при отсутствии у пациента острой формы болезни с коронарной обструкцией [31].

Результаты оценки тяжести течения и характер неблагоприятных исходов у коморбидных пациентов с COVID-19-вирусной пневмонией и острым инфарктом миокарда с подъемом ST-сегмента (STEMI) по данным статистики ряда национальных реестров и баз медицинских данных

Исходные демографические, клинические и процедурные данные о частоте и характере ОКС и ОИМ с подъемом ST (ИМспST) и ИМ без подъема ST

(nSTEMI) были получены при анализе данных целого ряда национальных реестров инфаркта миокарда при COVID-19. Почти во всех проведенных исследованиях было резюмировано, что инфекция значительно увеличила смертность у пациентов с ИМспСТ и развитие фатальных сердечно-сосудистых осложнений.

В другом совместном сообщении канадских и американских авторов Dehghani P. и соавт. (2022), использовавших данные североамериканского реестра случаев инфаркта миокарда COVID-19 было отмечено, что госпитальная смертность у пациентов в 24 городах США и Канады имела место более чем у 25% пациентов. Основными факторами риска были сочетание из восьми переменных, диагностированных при постановке диагноза STEMI: тахипноэ с частотой дыхания > 35 вдохов / мин, кардиогенный шок, насыщение кислородом <93%, возраст > 55 лет, инфильтрация легких по данным МСКТ и рентгенографии грудной клетки, заболевания почек и сахарный диабет. Внутрибольничная летальность возрастала пропорционально с увеличением суммы факторов риска и составила в группах пациентов в категориях с низким риском - более 3,5% и более 55% - с очень высоким риском [39].

Национальная база данных стационарных пациентов за 2020 год для выявления всех госпитализаций взрослых с первичным диагнозом ИМСПИСТ, с сопутствующим COVID-19 и без него была использована в исследовании сотрудников американского отделения кардиологии Вестчестерского медицинского центра (Валгалла, Нью-Йорк, США) Goel A, и соавт. (2022). Были представлены и проанализированы данные более 150 тыс. пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМСПИСТ), из них почти 1,4% имели сопутствующий COVID-19. При этом у пациентов с ИМСПИСТ с сопутствующим COVID-19 отмечена значительно более высокая смертность, превышавшая показатель группы STEMI без COVID-19 более чем в 1,9 раза [54].

Анализ данных Швейцарского консорциума сердечно-сосудистых заболеваний SARS-CoV-2 (Swiss Cardiovascular SARS-CoV-2 Consortium) был представлен в работе сотрудников отделения кардиологии Бернской университетской больницы Inselspital (Берн, Швейцария), Koskinas КС и соавт. (2023), у более чем 500 пациентов с COVID-19, в том числе у 23% с острой коронарной патологией и у 77% пациентов в группы сравнения [73]. По сравнению с контрольной группой у SARS-COV-2-позитивных пациентов в 2 раза чаще течение заболевания осложнялось острой сердечной недостаточностью, в 3,4 раза чаще — устойчивой к терапии аритмией. Смертность была значительно выше в случаях ОКС по сравнению с контролем и в стационаре, и через 30 дней наблюдения, и через 1 год, что было обусловлено в первую очередь большей частотой нарушений функции почек. Исследователи сделали вывод, что у пациентов, госпитализированных по поводу острых форм кардиальной патологии в сочетании с инфекцией SARS-COV-2 была отмечена более высокая смертностью от всех причин на протяжении всего периода наблюдения [73].

В отличие от данных авторов из Нью-Йорка [22], госпитальная летальность у ковида – положительных пациентов и STEMI в исследовании сотрудников Cardio Center, Humanitas Clinical and Research Hospital IRCCS, Rozzano (Милан, Италия) Stefanini G.G. [124] превышала диапазон 40% - 75%, а у ковид-отрицательных составляла не более 18%. Данные по летальности вполне соответствовали тяжести поражения сердца у этой категории пациентов, принимая во внимание, что примерно в четверти случаев у COVID-19-положительных пациентов произошла остановка сердца.

В английском исследовании авторов Wu J. и соавт. (2021) из университета Лидса (Великобритания) был проведен анализ с целью определить, изменила ли пандемия COVID-19 ответ пациентов на стационарное лечение и смертность от ОИМ [141]. Оценивались случаи госпитализации пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и COVID-19 в 99 больницах Англии в рамках Национального проекта аудита ишемии миокарда. Исследователями

была проведена оценка характера и эффективности проводимого лечения. Было установлено, что во время карантина в Великобритании медиана госпитализаций снизилась больше при nSTEMI, чем при STEMI, и дошла до минимума в апреле 2020 года. Пациенты, пролеченные во время эпидемии, были моложе, реже страдали сахарным диабетом, чаще имели сопутствующие хронические цереброваскулярные заболевания. Средняя продолжительность проведения коронарной ангиографии для диагностики nSTEMI и сроки госпитализации уменьшились. Назначения медикаментозной симптоматической терапии для вторичной профилактики было частым, как и в доковидный период, более чем у 90% пациентов. Показатель 30 -дневной стационарной летальности при nSTEMI увеличился на треть, но снизился при STEMI. Исследователями было сделано заключение, что во время пандемии COVID-19 наблюдалось существенное снижение числа госпитализаций с ОИМ, поступившие в больницу, были моложе, с меньшим количеством сопутствующих заболеваний, но, при nSTEMI наблюдалась более высокая 30-дневная смертность [141].

Следовательно, национальные реестры и базы данных стационарных пациентов за 2020-2022 годы, созданные для выявления всех госпитализаций взрослых с первичным диагнозом ИМспST и сопутствующей инфекцией COVID-19, отметили существенное снижение числа госпитализаций пациентов с ОИМ. Во время пандемии COVID-19 частота поздних проявлений, как и раннее начало заболевания, так и время «от двери до баллона» были значительно выше, чем в доковидный период. Чаще диагностировалась у пациентов с ИМспST во время пандемии COVID-19 госпитальная смертность, в том числе 30-дневная смертность.

Особенности оказания неотложной помощи и специфика проведения коронарной реперфузионной терапии пациентам с COVID-19-инфекцией и острым коронарным синдромом и STEMI

Пандемия COVID-19 существенно повлияла на системы оказания помощи пациентам с ИМСПСТ во всем мире, что поставило под угрозу своевременный доступ к реперфузионной терапии. Характер основных тенденций и изменений в оказании неотложной помощи пациентам с COVID-19 и ОКС и STEMI в ряде регионов мира был проанализирован в мета-анализе немецких авторов из отдела кардиологии госпиталя Robert-Bosch (Штутгарт, Германия), [98]. По их данным, в кардиологическом сообществе медицинская помощь пациентам с острым коронарным синдромом в целом и ИМСПСТ во время пандемии претерпела очень важные изменения. Так, при сравнении числа госпитализации в разных странах у более 111 000 пациентов с STEMI, было показано, что оно сократилось на 20% [98].

Характер изменений в оказании медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом был детализирован по данным анализа экспертов Европейского общества кардиологов [103]. Анализ объединил информацию более чем из 140 стран и более чем 3 тыс. информационных источников. Было установлено, что пациенты с ОИМ во время первого карантина по COVID-19 зачастую обращались в больницы так поздно, что оптимальные сроки для экстренного первичного чрескожного коронарного вмешательства уже истекли. Пациенты с STEMI поступали позже нормативных сроков оказания экстренной помощи после оптимального окна для первичного чрес-кожного вмешательства (ЧКВ) или тромболитика в 60% регионах мира [103].

Изучение сложившейся в период эпидемии COVID-19 ситуации в Северной Америке экспертами Совета по интервенционной кардиологии (Вашингтон, США) позволило сформулировать в рекомендациях по коронарной реваскуляризации тактику ведения пациентов с

верифицированным диагнозом COVID-19 и STEMI, в том числе проанализировать воздействие инфекции на персонал и оценить пользу для пациента [138]. При этом, тромболизис (фибринолиз) рассматривался как вариант лечения для относительно стабильных пациентов с STEMI и активным COVID-19. При остром ИМ 1-го типа предлагалось использовать апробированные схемы оказания помощи, включая инвазивное лечение после выполнения коронарографии и потенциальной реваскуляризации для оптимизации исходов, особенно при ИМ с подъемом ST (ИМспST), как при ИМ без подъема ST (nSTEMI), но с признаками высокого риска осложнений [138].

Протокол Народной больницы провинции Сычуань (Китай) в этой ситуации предусматривал использование тромболизиса у пациентов с ИМСПST, если появление симптомов составляло менее 12 часов, и применение ЧКВ только после того, как у пациента получен отрицательный результат теста на COVID-19. Его разработчики также рекомендовали тщательно оценивать риск распространения инфекции и сопоставлять с пользой от проведения ЧКВ, а у нестабильных пациентов предлагалось проведение консервативного лечения до разрешения пневмонии [150].

Общество кардиоангиографии и вмешательств (SCAI) и Европейская ассоциация чрескожных сердечно-сосудистых вмешательств (EAPCI) рассматривают только ЧКВ, но не тромболизис, в качестве стандартного метода лечения пациентов с ИМспST, во время пандемии COVID-19 [109, 125].

Отсутствие своевременных мероприятий по реваскуляризации коронарных артерий у пациентов с STEMI при сочетании с COVID-19 может значительно ухудшать жизненный прогноз. Ситуация со своевременностью оказания интервенционной коронарной помощи таким пациентам была проанализирована в публикации сотрудников исследовательской группы из отделения интенсивной терапии сердца Гарвардской медицинской школы Бостона (Массачусетс, США) Bhatt A.S. et al. (2022), [25]. Ими были

использованы данные реестра сердечно-сосудистых заболеваний Американской ассоциации сердца у пациентов с COVID-19, в зависимости от наличия или отсутствия ИМспСТ. Из более чем 15,5 тыс. случаев, часть - 0,35% пациентов с ОИМ - были госпитализированы, но только у половины была проведена коронарография и проводилось первичная реперфузионная терапия. При этом резко возросла частота стационарной летальности, шока от всех причин, остановки сердца, острой сердечной недостаточности и потребность в заместительной почечной терапии. Все показатели были многократно выше у пациентов с ИМспСТ, по сравнению с пациентами без этого осложнения. Авторами сделан вывод, что STEMI у госпитализированных пациентов с COVID-19 встречается редко, но при отсутствии коронарной реваскуляризации, ассоциируется с неблагоприятными исходами [25].

Проблема выбора тактики и метода реваскуляризации для лечения STEMI у пациентов с COVID-19 была обсуждена в обзоре литературы американских исследователей из Georgia Heart Institute (Gainesville, USA), [51]. В нем авторы отметили, что первичное ЧКВ в период эпидемии было реперфузионной стратегией первой линии для пациентов с ИМспСТ в Соединенных Штатах, а частота реперфузионной стратегии, ориентированной на фибринолиз, сохранялась на уровне примерно 2-13%.

Опыт лондонских интервенционистов, подтверждает предложения, рекомендуемые эффективные программы первичного ЧКВ в качестве рутинной стратегии для пациентов с ИМспСТ во время пандемии COVID-19 [90, 124]. В обзоре английских ангиографистов из королевского кардиологического центра (Манчестер, Англия), [35], констатируется, что фибринолитическая терапия была первым эффективным реперфузионным методом лечения, который систематически применялся при STEMI. Впоследствии было доказано, что ЧКВ (PCI) превосходит фибринолитическую терапию, став стандартом лечения ИМспСТ во всем западном мире. Тем не менее, в географически изолированных районах с низкой плотностью

населения сохраняются стратегии реперфузии, ориентированные на применение фибринолитиков (от 2% до 13% при STEMI в современной практике США), как и в большинстве развивающихся стран мира [112].

Сравнительная эффективность ЧКВ (PCI) и фибринолиза у пациентов с ИМспST была оценена в доковидном периоде в канадском рандомизированном, контролируемом исследовании STREAM (Стратегическая реперфузия на ранних стадиях после инфаркта миокарда). В нем анализировались данные пациентов с ИМспST менее чем через 3 часа после появления симптомов, которые не могли получить доступ к PCI менее чем через 1 час после первого обращения к врачу. Исследователи установили, что клинические исходы при использовании тромболитика по сравнению с ЧКВ были схожими в отношении частоты смерти, шока, сердечной недостаточности или повторного инфаркта. Потребность в экстренной ангиографии в фибринолитическом секторе составила 36%; смертность <5% в обеих группах. Внутричерепное кровоизлияние диагностировалось чаще при использовании фибринолитической терапии. Исследователи пришли к выводу, что когда задержки в проведении ЧКВ неизбежны, то фармакоинвазивный подход не хуже, чем PCI в эпоху применения ингибиторов P2Y₁₂ [21].

Негативной стороной при использовании фибринолитической терапии при ИМспST является опасность кровотечений различной локализации, в том числе легочных. В период пандемии более чем у 30% пациенты с симптомами COVID-19 вирусное поражение легких заканчивалось развитием острого респираторного дистресс-синдрома, что было показано в китайском исследовании в Ухане [158]. Предполагается, что респираторные нарушения могут усугубляться при введении тромболитиков из-за высокого риска альвеолярного кровоизлияния [97]. Первичное чрескожное коронарное вмешательство было доминирующей стратегией реперфузии без разницы во времени от начала (от двери) до баллона. Фибринолиз в США и Канаде выполнялся у 3,1-3,7% пациентов. Основным методом коронарной

реваскуляризации была первичная ЧКВ – у 70-80%, а медикаментозная терапия проводилась у 7-20% пациентов. Различий в стационарной летальности отмечено не было. По данным исследователей, вакцинация, независимо от территории проживания пациентов, возможно, была связана со снижением риска внутрибольничной смертности [123].

Частота проведения различных форм коронарной реваскуляризации у пациентов с COVID и ИМспСТ была проанализирована в сообщении сотрудников Фонда Миннеаполисского института сердца. Миннеаполис, (Миннесота, США), S. Garcia et.al. [50]. Процедура ЧКВ (PCI) была выполнена у 71% пациентов, а 20% - получили медикаментозную терапию. Первичный исход (совокупность внутрибольничной смерти, инсульта, повторного инфаркта миокарда или повторной незапланированной реваскуляризации) наступил у 36% пациентов с лабораторно подтвержденным COVID, у 13% с неподтвержденным диагнозом и лишь у 5% пациентов контрольной группы без вирусной пневмонии. Исследователи сделали вывод, что пациенты с COVID и ИМспСТ, представляют группу высокого риска стационарной смерти. Процедура ЧКВ (PCI) при данной инфекции технически выполнима и остается преобладающей стратегией реперфузии, подтверждающей обоснованность текущих национальных рекомендаций.

Своевременность оказания экстренной помощи пациентам с STEMI, направленным на срочную реваскуляризацию, в период эпидемии COVID-19 и до него была проанализирована в цитируемом выше исследовании сотрудников Парижского центра сердечно-сосудистых исследований (Париж, Франция, 2021), [28]. Установлено, что задержки между появлением симптомов и чрескожным коронарным вмешательством были более длительными в период эпидемии, что было обусловлено увеличением времени от появления симптомов до первого обращения к врачу. Исследователями сделан вывод, что во время пандемии COVID-19 во Франции наблюдалось снижение числа госпитализаций, исключительно за счет увеличения задержек, связанных с лечением пациентов и роста числа технических осложнений.

Госпитальные исходы пациентов с ОИМ, перенесших ЧКВ, по данным французского регистра (France PCI registry), были проанализированы в сообщении Rangé G. и соавт. [109]. Исследователи отметили значительное увеличение задержек с момента появления симптомов до первого обращения к врачу у пациентов, обратившихся непосредственно в отделение неотложной помощи. В период эпидемии наблюдались более высокие показатели госпитализации и основных неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений в стационаре: смерть, тромбоз стента, инфаркт миокарда, незапланированная коронарная реваскуляризация, инсульт и обширное кровотечение. Исследователями был сделан вывод, что согласно многоцентровому реестру ЧКВ, эпидемия COVID-19 во Франции была связана со значительным снижением случаев STEMI без проведения ЧКВ и более длительным временем перевода пациентов. Значения показателей смертности удвоились, но разница не была статистически значимой [109].

Особенности оказания экстренной помощи взрослым пациентам с первичным диагнозом STEMI, с сопутствующим COVID-19 и без него были проанализированы сотрудниками отделения кардиологии Нью-Йоркского медицинского колледжа Goel A и соавт. (Нью-Йорк, США), [54]. В исследовании была использована национальная база стационарных пациентов за 2020 год для учета как всех госпитализаций взрослых с первичным диагнозом ИМспST, как с сопутствующим COVID-19 так и без него, почти 160 тыс. госпитализаций пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМспST), у 1,4% из которых был диагностирован COVID-19. У пациентов с STEMI с сопутствующим COVID-19 отмечена значительно более высокая смертность, более низкий шанс получить чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в тот же день и значительно меньшее количество операций аортокоронарного шунтирования, по сравнению с пациентами с ИМСПST без COVID-19. Авторы сделали вывод, что у пациентов с STEMI с сопутствующей инфекцией COVID-19 была значительно более высокая (почти в 2 раза) госпитальная смертность и более низкая вероятность выполнения

ЧКВ в тот же день, как и АКШ в период госпитализации, по сравнению с пациентами с ИМСПСТ без COVID-19 [54].

Не выявили различий в стратегии коронарной реперфузии, более чем у 3 тыс. пациентов COVID-19 с ОИМ с элевацией ST, у 94% из которых проводилось первичное чрескожное коронарное вмешательство, исследователи из кардиологического института Бадалоны (Барселона, Испания) в процитированном выше исследовании [114]. Исследователями был сделан вывод, что в период эпидемии увеличилось среднее время от появления симптомов до процедуры коронарной реперфузии и в 2 раза уровень госпитальной смертности. Изменений в стратегии реперфузии обнаружено не было, подавляющему большинству пациентов выполнялось первичное чрескожное коронарное вмешательство, а сочетание ИМспST и инфекции SARS-CoV-2 встречалось относительно редко [114].

Возможности и результаты госпитализации и оказания специализированной медицинской помощи у пациентов COVID-19 с ОИМ с подъемом ST оценивали в международном китайско-американском исследовании специалисты из отдела общественного здоровья Пекинского университета (Китай) и отдела городского здоровья университета Мэриленда (США) [88]. Исследователи сделали вывод, что во время эпидемии COVID-19 по сравнению с соответствующим периодом 2019 года процент случаев, госпитализированных пациентов с ИМСПСТ и COVID-19 по скорой помощи снизился, среднее время от двери до баллона увеличилось, а частота выполненных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) снизилась более чем на 10% .

В цитированном выше английском исследовании по оценке характера и эффективности проведенного лечения острого инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (nSTEMI) или STEMI, авторы из университета Лидса Wu J, и соавт. (Лидс, Великобритания) поставили цель определить, изменила ли пандемия COVID-19 тактику экстренной стационарной помощи пациентам с ОИМ [141]. Было выявлено, что при инфаркте миокарда с подъемом сегмента

ST чаще выполнялось первичное чрескожное коронарное вмешательство, а доля тромболизиса была незначительной. Продолжительность коронарной ангиографии при nSTEMI уменьшилась, как и средняя продолжительность госпитализации. Авторами было сделано вывод, что во время пандемии COVID-19 не было изменений в стратегии коронарной реперфузии и подавляющему большинству пациентов выполнялось первичное чрескожное коронарное вмешательство.

Значительно более высокими были показатели тромбоза стента, частота применения модифицированного устройства для удаления тромбов post first с последующим более широким использованием ингибиторов гликопротеина IIb / IIIa и аспирации тромба в стационаре у пациентов с ИМСПИСТ, на фоне сопутствующей инфекции COVID-19 и признаками многососудистого коронарного тромбоза в английском одноцентровом наблюдательном исследовании интервенционистов из Больницы Святого Варфоломея (Лондон) [31]. У поступивших пациентов, с подтвержденным STEMI, степень кровоснабжения миокарда и функция левого желудочка по данным коронаро- и вентрикулографии были значительно ниже у пациентов с COVID-19 и ИМспСТ. Авторами был сделан вывод, что у пациентов с STEMI и сопутствующей инфекцией COVID-19 имеется четкий сдвиг системы гемостаза в сторону более высокой тромбообразовательной нагрузки и худших исходов заболевания. Сложности выбора тактики и метода реваскуляризации при лечении STEMI с COVID-19 были детально проанализированы в обзоре американских авторов сотрудников отдела интервенционной кардиологии Yerasi C, и соавт. (Вашингтон, США) [147]. Исследователями было отмечено, что у многих пациентов имелись противопоказания для проведения тромболизиса (перенесенный ранее или геморрагический инсульт, активное кровотечение, пожилой возраст, полиорганная недостаточность, цитокиновый шторм у пациентов с COVID-19). У части из них было трудно идентифицировать острые сосудистые поражения, вызвавшие коронарный синдром, несмотря на имевшиеся

признаки STEMI по данным ЭКГ, и часто выявлялись признаки синдрома Такоцубо, миоперикардита, спонтанного расслоения коронарных артерий детерминированные острой инфекцией [148, 134] .

Таким образом, задержки с обращением пациентов с ИМспST в медицинские учреждения, отсутствие адекватного тестирования на COVID-19 в начальном периоде пандемии, потенциальная опасность для персонала поликлиник и стационаров, более длительное время оценки инфекционного поражения в отделениях неотложной помощи, сопровождающиеся увеличением времени от двери до баллона (D-B) и, следовательно, потенциальной потерей преимуществ от первичного ЧКВ, привели к тому, что предложениям о применении метода фибринолитической терапии, вместо первичного чрескожного коронарного вмешательства при ИМспST в начальном периоде пандемии, оказывалось определенное предпочтение. Тем не менее, первичное ЧКВ было основной реперфузионной стратегией первой линии для лечения STEMI с COVID-19 во многих регионах мира, а частота проведения системного фибринолиза оставалась на уровне примерно 2-13%. Тромболизис рассматривался как вариант коронарной реперфузии для относительно стабильных пациентов с ИМспST и активным COVID-19, согласно рекомендациям по катетеризации в лабораторных условиях во время пандемии коронавируса (COVID-19) от Совета по вмешательству АКК и SCAI (Американский колледж кардиологии, Совет по руководству секцией интервенционной кардиологии), Вашингтон, округ Колумбия (США), [138].

Особенности антитромботической терапии и вторичной медикаментозной профилактики у пациентов с COVID-19 при остром инфаркте миокарда без подъема сегмента ST (nSTEMI) и с подъемом сегмента ST на ЭКГ (STEMI)

Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19) может предрасполагать пациентов к более частому развитию тромботических осложнений, как в венозном, так и в артериальном секторах кровообращения из-за чрезмерного

воспаления, активации тромбоцитов, эндотелиальной дисфункции и застоя. По данным публикации сотрудников лондонского национального института исследований в области здравоохранения Levi M. и соавт. (Лондон, Англия), изменения в системе гемостаза у пациентов, связанные с COVID-19, предполагают наличие состояния гиперкоагуляции, которое может увеличить риск тромбоэмболических осложнений [82]. В период эпидемии COVID-19 английскими исследователями из отделения кардиологии кардиологического центра Barts в Лондоне (Соединенное Королевство), были получены сведения что у пациентов с STEMI и сопутствующей инфекцией COVID-19 в организме имеется сдвиг в системе коагуляции в сторону более высокой тромбообразовательной нагрузки и худших исходов. В исследовании более чем 110 госпитализированных пациентов, с подтвержденным ИМСПСТ были выявлены значительно более высокие показатели многососудистого тромбоза, тромбоза стента, частоты применения модифицированного устройства для удаления тромбов, с необходимостью последующего более широкого использования ингибиторов гликопротеина IIb / IIIa и процедуры аспирации тромба [31]. Большая тромботическая нагрузка в два раза чаще встречалась у пациентов с COVID-19 и STEMI по сравнению с пациентами без COVID-19 по данным американского интервенциониста Dauerman HL. из Медицинского колледжа Ларнера Университета Вермонта, (США), [36]. Многососудистый тромбоз наблюдался почти у 18% пациентов с COVID-19 с ИМспСТ, но ни в одном случае у пациентов с отрицательным результатом тестирования на COVID-19. Тромбоз стента, в качестве первоначального проявления, также был по данным автора в 10 раз более вероятен в случаях инфаркта миокарда с вирусным инфицированием.

Сложность проведения ангиографии при COVID-19 привела интервенционистов из кардиологического отделения больницы Альваро Кункейро (Вико, Испания) к более широкому использованию ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, аспирации и тромбэктомии для лечения этих сложных поражений [40].

Несмотря на более интенсивное антитромбоцитарное и антикоагулянтное лечение, процедура ЧКВ у пациентов с ИМспST и COVID-19 с меньшей вероятностью приводила к оптимальному эффекту ТИМІ-3, чем у пациентов без ковидной инфекции в польском исследовании сотрудников из ревматологического отделения больницы в Куньске (Польша) [149].

В целом ряде сообщений эпидемического периода было отмечено, что у значительной части пациентов с тяжелой формой COVID-19 развиваются, иногда нераспознанные венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения [81, 127]. Первоначальные когортные исследования показали, что частота тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19 составляет 35-45%. При этом, развитие коагулопатии у при COVID-19 было связано с повышенным риском смерти (сообщение китайских патологов из клинической лаборатории больницы Тунцзи, Ухань) [126].

Особенностью коронарного поражения при COVID-19 является то, что три четверти пациентов с COVID-19 и STEMI имеют большое тромботическое поражение коронарных сосудов. С ним была связана выраженная воспалительная реакция, возникающая на фоне инфекции COVID-19 [158, 26]. Связь между воспалением и тромбозом чаще видимо осуществляется за счет фагоцитарной активации лейкоцитов, эндотелия и гладкомышечных клеток [86]. Поэтому, повышенный риск развития инфаркта миокарда имелся и у пациентов с другой формой вирусной патологии - гриппозной инфекцией [74, 85]. Инфицирование вирусом COVID-19 сопровождается интенсивной клеточной и цитокиновой воспалительной реакцией, которая инициирует развитие тромбоза в нескольких сосудистых бассейнах. Состояние гиперкоагуляция у тяжелых пациентов с COVID-19 было продемонстрировано с помощью серийных исследований гемостаза методом тромбоэластографии в исследовании итальянских реаниматологов из отделения анестезии и интенсивной терапии больницы Маджоре (Милан, Италия), [99]. Предполагается, что заболевание COVID-19 может вызывать интенсивное воспаление артерий с развитием тромбозов сразу в нескольких

сосудистых бассейнах. Соответственно, при этом должна меняться стратегия антитромботической терапии у пациентов реанимационных отделений с COVID-19, в критическом состоянии и на ИВЛ [100].

Большое количество тромбов, формирующихся при STEMI коронарных артериях пациентов с COVID-19, возможно, является одним из проявлений вирусного воспаления. Патологическое замедление коронарного кровотока с нарушением микрососудистого кровообращения у пациентов с ОКС и положительным результатом теста на COVID-19 было отмечено в исследовании специалистов из отделения кардиологии Стамбульского университета (Турция), при анализе ангиографических данных полученных после механической реваскуляризации коронарных артерий у более 150 пациентов перенесших чрескожное коронарное вмешательство [68]. Эффективность тромболизиса оценивалась по количеству кадров после инфаркта миокарда (TFC) и степени его кровоснабжения (MBG), при инфаркте миокарда по шкале TIMI, которые являются показателями успешной ангиографической реперфузии. Исследователями был сделан вывод, что COVID-19 ассоциирован с замедлением коронарного кровотока и нарушением микрососудистого кровообращения у пациентов с ОКС. К аналогичному выводу, при использовании коронарной ангиографической методики, пришли и английские ангиографисты из кардиологического центра Barts в Лондоне (Соединенное Королевство) в процитированном выше исследовании [31].

Особенность коронарного поражения у пациентов с ИМспСТ во время пандемии COVID-19, по данным специалистов из медицинской школы Гроссмана Нью-Йоркского университета (Нью-Йорк, США), является то, что три четверти пациентов с COVID-19-положительной STEMI имеют большое тромботическое поражение в коронарных сосудах [22].

Высокую тромботическую активность и частоту тромбоза стентов у COVID-19-позитивных пациентов с ИМспСТ, отметили в многоцентровом ретроспективном исследовании, охватывающем стационары 4 стран, авторы из медицинского центра Университета Бэйлора, Даллас, Техас (США), [61].

Ими были проанализированы истории болезни пациентов, поступивших с симптоматикой инфекции COVID-19 и STEMI в больницы Италии, Литвы, Испании и Ирака в период эпидемии.

Напротив, у многих пациентов, получающих антитромботическую терапию по поводу тромботических заболеваний, может развиваться COVID-19, что влияет на выбор, дозировку и лабораторный мониторинг антитромботической терапии. По этой причине антитромботическая терапия и профилактика являются обязательной составляющей при лечении стационарных пациентов с COVID-19, предписываемые национальными рекомендациями РФ и США

[7, 90]. Целесообразность их использования базируется на представлении о роли тромботических нарушений в патогенезе органных повреждений при этой патологии.

По данным анализа результатов лабораторных исследований гемостаза у многих пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдаются нарушения свертывания крови, которые имитируют другие системные коагулопатии, связанные с тяжелыми инфекциями, такие как диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) или тромботическая микроангиопатия (данные экспертов отделения гематологии больницы Манчестерского университета, Манчестер, Великобритания. Временное руководство ISTH по распознаванию и лечению коагулопатии при COVID-19), [58]. Нарушения коагуляции крови при COVID-19 имеют отличительные особенности. Сочетание тромбоцитопении, увеличения протромбинового времени и увеличения D-димера указывает на признаки ДВС-синдрома, но его картина существенно отличается от коагулопатии наблюдаемой при сепсисе, согласно данным выше приведенного американского исследования Levi M. и Scully M. [81]. При сепсисе - тромбоцитопения обычно более выражена, а концентрации D-димера не достигают высоких значений, наблюдаемых у пациентов с COVID-19. Фактически, большинство пациентов с COVID-19 не были бы классифицированы как имеющие ДВС-синдром в соответствии с

оценкой ДВС-синдрома по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу [127]. Умеренная тромбоцитопения была выявлена у 70-95% пациентов с тяжелой формой COVID-19 [128, 64]. При этом исследователи из отделения гематологии больницы Манчестерского университета (Великобритания) установили, что тромбоцитопения при COVID-19 не является важным предиктором прогрессирования заболевания или неблагоприятного исхода [128, 64]. При выполнении динамических исследований этого гематологического параметра у пациентов с COVID-19 было установлено, что только около 5% пациентов имеют число тромбоцитов менее 100 клеток в мкл [58, 64].

В ряде контролируемых исследований было показано, что типичным проявлением коагулопатии у пациентов с COVID-19 является повышенная концентрация D-димера, умеренное снижение количества тромбоцитов и удлинение протромбинового времени [58, 64]. По сведениям китайских исследователей из отделения интенсивной терапии (ОИТ) больницы Цзинь Инь-тан (Ухань, Китай), медиана концентрации D-димера у реанимационных пациентов с COVID-19 была выше более чем в 4,8 раза у пациентов, которые не получали помощи в отделении интенсивной терапии [64]. Уровень D-димера более 1 мг/л ассоциировался у пациентов с COVID-19 в той же китайской клинике с увеличением риска смерти в 18 раз по данным исследования Zhou F. и соавт. [158]. Высокие концентрации D-димера у пациентов с тяжелой формой COVID-19 могут иметь в основе повреждение эндотелиальных клеток, вызванное воспалением, что приводит к массовому высвобождению активаторов плазминогена [82]. Тромботическая микроангиопатия по своему механизму чаще всего связана с патологически усиленным взаимодействием тромбоцитов со стенкой сосуда из-за сверхбольших мультимеров фактора Виллебранда. Эти мультимеры высвобождаются из поврежденных эндотелиальных клеток и при нормальных обстоятельствах расщепляются ADAMTS13 (дезинтеграном и металлопротеазой с повторениями тромбоспондина 1-го типа, член 13). При

многих тяжелых воспалительных состояниях и при системной инфекции устанавливается вторичный дефицит ADAMTS13. Но, по данным английских исследователей этого вопроса Levi M. и соавт. (2020), у пациентов с ОКС и ОИМ при тяжелом течении инфекции COVID-19, до настоящего времени отсутствует исследовательские данные и информация о характере изменений концентрации ADAMTS13 в организме [82].

В контексте частого выявления признаков коагулопатии и тромбозов при COVID-19 предполагается, что меры профилактики и лечения коагулопатий гепаринами у пациентов с ОКС, ИМ и тяжелой инфекцией COVID-19 могут положительно влиять на течение и исход заболевания. Ретроспективное клиническое исследование, проведенное в Китае у пациентов с коагулопатией, ассоциированной с COVID-19, которые получали профилактические дозы гепарина, и включавшее более 440 пациентов, поступивших в больницу с тяжелой инфекцией COVID-19, выявило более низкие показатели смертности у тех пациентов с коагулопатией, которые получали профилактические дозы гепарина, чем у пациентов, не получавших антикоагулянтного лечения, в том числе в подгруппе пациентов с коагулопатией вызванной сепсисом [126].

Большой клинической проблемой является выбор оптимальной тактики режима антикоагуляции у пациентов с COVID-19 после перенесенного ЧКВ и коронарного стентирования. В комментариях французских авторов из парижского госпиталя Жоржа Помпиду (Франция) Martin AC, и соавт. (2020) высказывается мнение, что оптимальный режим антикоагуляции у пациентов с ИМспСТ при COVID-19, перенесших ЧКВ, остается неизвестным. Из рекомендуемых в международной ангиологической практике препаратов с этой целью, предлагается внутривенный низкомолекулярный гепарин - эноксапарин. Он имеет более предсказуемую зависимость "доза-эффект", чем НФГ, обеспечивает более стабильную антикоагулянтную терапию и не требует мониторинга или коррекции дозы [91]. Это делает его интересной альтернативой препарату НФГ, применяемому в сочетании с двойной

антитромбоцитарной терапией, это согласуется с международными рекомендациями по лечению STEMI [90, 20, 72], и подтверждается высокой эффективностью низкомолекулярного гепарина в профилактике венозных тромбозов отмеченной у пациентов с COVID-19 в исследовании Bikdeli B. и соавт. [26]. Подтверждают эффективность использование низкомолекулярного гепарина (НМГ) в профилактических дозах для профилактики венозной тромбоэмболии у пациентов с COVID-19 и пневмонией в критическом состоянии и данные клинического исследования нидерландских авторов из отделения тромбоза и гемостаза медицинского центра Лейденского университета (Нидерланды), [72]. Пациентам с тяжелой формой COVID-19 может потребоваться тромбопрофилактика в более высоких дозах, чем для рекомендуемые, из-за их гиперкоагуляционного состояния по мнению исследователей из Нидерландов Клок FA, м соавт. [72]. Характер коагуляционных нарушений и их роль в коронарном тромбообразовании у пациентов с COVID-19 с подтвержденным ИМСПСТ были оценены в процитированном выше английском исследовании сотрудников отделение кардиологии лондонского центра Barts (Лондон, Англия), [31]. По их данным, у пациентов с ИМспСТ на фоне сопутствующей инфекции COVID-19 были более высокие уровни тропонина Т, более низкое количество лимфоцитов, но повышенный уровень D-димера и С-реактивного белка и значительно более высокие показатели многососудистого тромбоза, тромбоза стента, более частое применение модифицированного устройства для удаления тромбов с более широким использованием антитромботической терапии ингибиторами гликопротеина IIb / IIIa и аспирации тромба. У них применялись более высокие дозы гепарина для достижения терапевтических значений активированного частичного тромбопластинового времени свертывания крови (АЧТВ). Исследователями был сделан вывод, что у пациентов с ИМспСТ и сопутствующей инфекцией COVID-19 в организме имеется сдиг в системе коагуляции в сторону более высокого уровня тромбообразования и худших госпитальных исходов.

Таким образом, согласно имеющимся в литературе предварительным отчетам, нарушения в системе гемостаза, включая диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), часто наблюдаются у пациентов, инфицированных COVID-19 [48]. Тяжелая воспалительная реакция, критическое состояние и лежащие в основе этой патологии факторы риска могут предрасполагать к тромботическим осложнениям, аналогичным предшествующим вспышкам вирулентного зоонозного коронавируса [83, 89]. Следовательно, у многих пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдаются нарушения свертывания крови, которые имитируют другие системные коагулопатии, в том числе ДВС-синдром. У пациентов с ИМСПСТ на фоне сопутствующей инфекции COVID-19 были выявлены более высокие уровни тропонина Т, D-димера и С-реактивного белка, а также более низкое количество лимфоцитов. У них отмечены более высокие показатели многососудистого тромбоза, тромбозов стентов, частоты использования модифицированного устройства для удаления тромбов post first с последующим более широким использованием ингибиторов гликопротеина IIb / IIIa и аспирацией тромба. В процессе их лечения применялись более высокие дозы гепарина для достижения терапевтических значений тромбопластинного активированного времени свертывания крови. Важной научно-практической задачей представляется идентификация препаратов для базисного медикаментозного лечения и вторичной профилактики у пациентов с STEMI и COVID-19, которые могут вступать в неблагоприятные лекарственные взаимодействия с антикоагулянтами и антитромбоцитарными средствами и влиять на исход заболевания.

Характер симптоматической медикаментозной терапии и ее возможная связь с осложнениями и исходами заболевания у пациентов с COVID-19 вирусной пневмонией и ОКС/острым инфарктом миокарда

Специфика лечения пациентов с ОКС, инфарктом миокарда, COVID-вирусной пневмонией обусловлена одновременным назначением вместе с

мероприятиями по выполнению чрескожного коронарного вмешательства или тромболиза базовой медикаментозной терапии противовирусными, антибактериальными, антитромботическими, гормональными, антисекреторными и препаратами симптоматического лечения, перечисленными в национальных рекомендациях, программах и стандартах [7]. Обоснованность, эффективность и безопасность их применения, согласно имеющимся предварительным данным, может во многом определять жизненный прогноз и исход заболевания у этих пациентов. Возможное влияние характера и объема проводимой патогенетической и симптоматической терапии на течение и исходы ОКС и ОИМ у пациентов с COVID-19 было проанализировано в обозреваемый период времени только в небольшом количестве проведенных клинических исследований.

Частота назначения фармакотерапии для вторичной профилактики и ее влияние на течение ОИМ в выделенных группах пациентов с COVID-19 были проанализированы в цитированном выше исследовании кардиологов из Института анализа данных и Университета Лидса (Великобритания) [141]. Авторы оценивали влияние пандемии COVID-19 на ответ пациентов, характер стационарного лечения и смертность от ОИМ в более чем в 98 больницах Англии в рамках Национального проекта аудита ишемии миокарда. Причина госпитализации была классифицирована как необходимость неотложной терапии инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (nSTEMI). Исследователи установили, что частота назначения фармакотерапии, в том числе бета-блокаторами, статинами, АСК, для вторичной профилактики в выделенных группах пациентов осталась неизменной (в каждой превышая 96%). Смертность через 30 дней увеличилась при nSTEMI, но снизилась в группах пациентов с STEMI. По результатам анализа авторами было сделано заключение, что во время пандемии COVID-19 пациентов со nSTEMI отличала более высокая 30-дневная смертность, несмотря на широкое использование средств симптоматической терапии [141].

Частота применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II у пациентов с ИМспST, поступивших в стационар во время пандемии COVID-19 для коронарной реваскуляризации и терапии артериальной гипертензии, была проанализирована в проспективном исследовании, проведенном сотрудниками регионального центра общественного здравоохранения в Милане (Италия) [57]. В анализ были включены все пациенты с STEMI, поступившие в институт во время пандемии COVID-19. Данные пациентов сравнивали с исторической когортой пациентов, поступивших по поводу ИМспST в доковидный период. При поступлении частота назначения симптоматической медикаментозной терапии, включая применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II, была одинаковой в разных группах. Первичное чрескожное коронарное вмешательство было проведено у 80% пациентов в период эпидемии и у 100% поступивших в доковидный период. Смертность в больнице, тромбоэмболия, искусственная вентиляция легких или гемодинамическая декомпенсация, требующие инотропной или механической поддержки, были одинаковыми в сравниваемые периоды. Исследователями был сделан вывод, что частота симптоматической медикаментозной терапии, включая применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II была сходной в разных группах пациентов с ИМспST и COVID-19.

В международном многоцентровом исследовании АКТИВ (Арутюнов Г. П, и соавт. 2021), оценивался риск летального исхода у пациентов с COVID-19 в зависимости от базисной терапии сопутствующих ССЗ заболеваний. Авторами установлено, что антитромботическая терапия улучшала их жизненный прогноз и была показана как патогенетическое лечение нарушений при вирусном воспалении и как метод лечения коронарного тромбоза, являющийся эффективным способом профилактики ретромбоза после

перенесенной операции коронарной реваскуляризации [2]. Применение блокаторов тромбоцитарных P2Y₁₂ АДФ-рецепторов тикагрелора или прасугрела, или клопидогрела у пациентов ИБС, в том числе с острым инфарктом миокарда и COVID-19, сочеталось со снижением стационарной летальности почти в 2,5 раза [1]. Симптоматическая терапия ингибиторами АПФ и статинами сочеталась с положительным влиянием на выживаемость пациентов, а назначение диуретиков из группы спиронолактонов — с отрицательным [3].

Пациенты с подтвержденным диагнозом COVID-19, в исследовании, опубликованном авторами Guo T. и соавт. [59] из Уханьского университета (Китай) в 35% имели сопутствующие ССЗ, включая гипертонию, ишемическую болезнь сердца и кардиомиопатию, а повреждение миокарда было выявлено более чем в 25% случаев, о чем свидетельствовал повышенный уровень тропонина (TnT). Частота использования базовой глюкокортикоидной терапии у стационарных пациентов с COVID-19 составляла более 70%. У пациентов с повышенным уровнем TnT в стационаре чаще возникали жизнеугрожающие аритмии, была выше частота использования терапии стероидами и искусственной вентиляции легких (у 55%), что было достоверно выше по сравнению с группой пациентов с нормальным уровнем TnT [59].

Таким образом, назначение симптоматической медикаментозной терапии, включая применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина в разных когортах пациентов с острым инфарктом миокарда и COVID-19 в некоторых проведенных контролируемых, проспективных исследованиях сочеталось в период эпидемии с тенденцией снижения показателей смертности, но не во всех работах. Применение антитромботической терапии блокаторами тромбоцитарных P2Y₁₂ АДФ-рецепторов тикагрелором, прасугрелом или клопидогрелом и симптоматической терапии статинами у пациентов с ИБС, в том числе с острым инфарктом миокарда и COVID-19 сочеталось с положительным

влиянием на выживаемость пациентов. Эффективность и безопасность применения стероидной терапии у таких пациентов не была оценена в исследованиях однозначно. Для подтверждения этих предварительных данных требуется проведение новых клинических исследований конкретизирующих и верифицирующих выявленные тенденции

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Характеристика исследованных пациентов

Всего в исследование было включено 83 пациента с диагнозом вирусной пневмонии, вызванной COVID-19 и ОКС/ОИМ. Перечень диагнозов острого инфаркта миокарда и их коды по МКБ-10 приведены в табл.2.1.

Таблица 2.1. Перечень диагнозов острого инфаркта миокарда и код(ы) по МКБ-10.

Код	Название
I21.0	Острый трансмуральный инфаркт передней стенки миокарда
I21.1	Острый трансмуральный инфаркт нижней стенки миокарда
I 21.2	Острый трансмуральный инфаркт миокарда других уточненных локализаций
I21.3	Острый трансмуральный инфаркт миокарда неуточненной локализации
I21.9	Острый инфаркт миокарда неуточненный
I22.0	Повторный инфаркт передней стенки миокарда
I22.1	Повторный инфаркт нижней стенки миокарда
I22.8	Повторный инфаркт миокарда другой уточненной локализации
I22.9	Повторный инфаркт миокарда неуточненной локализации

Для классификации вариантов пневмонии были использованы коды МКБ-10, приведенные в табл. 2.2.

Таблица 2.2. Перечень диагнозов COVID-19 и пневмонии, и код(ы) по МКБ-10.

Код	Название
U07.1	Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов)
U07.2	Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус не идентифицирован (COVID-19 диагностируется клинически или эпидемиологически, но лабораторные исследования неубедительны или недоступны).
J12.9	Внебольничная пневмония.

Пациенты были разделены на 2 группы по следующему принципу: группа исследованных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и ОИМ с летальным исходом заболевания, и группа пациентов, выписанных из стационара. В 1-ю группу пациентов с ОКС были включены 45 пациентов умерших в стационаре, возраст от 53 до 87 лет, в том числе 25 мужчин, средний возраст $71,1 \pm 9,2$ года и 20 женщин, средний возраст $76,4 \pm 6,5$ года.

Во 2-ю группу выздоровевших, выписанных из стационара пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и ОКС были включены 38 пациентов в возрасте от 45 до 85 лет, в том числе 24 мужчины, средний возраст $64,6 \pm 9,8$ года и 14 женщин, возраст $71,8 \pm 9,7$ года (табл. 2.3).

Таблица 2.3. Количество, пол и возраст обследованных в 2-х группах.

Группы обследованных пациентов, номер	Группа 1 n=45	Группа 2 n=38	p-value
Число обследованных мужчин и женщин, возраст и диагноз острый инфаркт миокарда и COVID-19 по МКБ-10	Умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19. Мужчин 25, женщин 20 (соотношение 1:0,8)	Выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19. Мужчин 24, женщин 14 (соотношение 1:0,58)	p >0,05
Мужчины: средний возраст, пределы колебаний и % от общего числа пациентов	$71,1 \pm 9,2$ года от 53 до 87 лет n=25 (55,5%)	$64,6 \pm 9,8$ года от 45 до 82 лет n=24 (63,1%)	p <0,05
Женщины: средний возраст, пределы колебаний и % от общего числа пациентов	$76,4 \pm 6,5$ от 65 до 86 лет n=20 (44,5%)	$71,8 \pm 9,7$ года от 46 до 85 лет n=14 (46,9%)	p <0,05
Диагноз по МКБ-10 — I21 острый инфаркт миокарда, число пациентов и % от общего	n=34 (75,5%)	n=30(78,9%)	p >0,05
Диагноз по МКБ-10 — I22 повторный инфаркт миокарда, число пациентов и % от общего	n=11 (24,5%)	n=8(21,1%)	p >0,05

Продолжение таблицы 2.3

Диагноз по МКБ-10 — U07.1 COVID-19, число пациентов и % от общего	n=41 (91,1%)	n=26 (68,4%)	p <0,01
Диагноз по МКБ-10 — U07.2 COVID-19, число пациентов и % от общего	n=4 (8,9%)	n=12 (31,6%)	p <0,01

Обозначения: p>0,05 — различия статистически незначимы; p <0,05 — различия статистически значимы.

В группе умерших доля женщин выше (44.5%), чем в группе выписанных (36.9%). Соотношение мужчин и женщин среди умерших составляет 1:0.8, а среди выживших — 1:0.58. Пациенты в группе умерших были статистически значимо старше, чем в группе выписанных. Это касается как мужчин (71.1 vs 64.6 лет), так и женщин (76.4 vs 71.8 лет). Среди умерших подавляющее большинство (91.1%) имели диагноз U07.1 (COVID-19, вирус идентифицирован), что может говорить о более тяжелом или подтвержденном течении инфекции. Среди выписанных доля диагноза U07.1 ниже (68.4%), а доля диагноза U07.2 (COVID-19, вирус не идентифицирован) значительно выше (31.6% против 8.9% в группе 1). Доля пациентов с первичным (I21) и повторным (I22) инфарктом миокарда в обеих группах примерно одинакова, что не указывает на его существенное влияние на летальность в данном исследовании.

Согласно Европейским международным рекомендациям использовали клинические, электрокардиографические, ангиографические (коронароангиография) и биохимические (ферментные) критерии острого коронарного синдрома (ОКС) и инфаркта миокарда с подъемом и без элевации сегмента ST [65, 113]

Использованными ЭКГ критериями острой ишемии миокарда были:

- новые подъемы сегмента ST в точке J в двух смежных отведениях $\geq 2,5$ мм у мужчин < 40 лет, ≥ 2 мм у мужчин 40 лет и старше, или $\geq 1,5$ мм у

женщин в отведениях V2-V3 и/или ≥ 1 мм в других отведениях (при отсутствии гипертрофии левого желудочка или БЛНПГ).

- регистрация дополнительных отведений: V7–V9 (элевация сегмента ST $>0,5$ мм, >1 мм у мужчин ≤ 40 лет) при подозрении на задний ИМ (депрессия сегмента ST на 0,5 мм в отведениях V1–V3 предполагает ишемию миокарда, особенно, когда зубцы T положительны)
- регистрация правых грудных отведений (V3R–V4R) при нижнем ИМ для выявления ИМ правого желудочка.
- наличие депрессии сегмента ST ≥ 1 мм в 6 или более отведениях (нижнебоковая депрессия ST), в сочетании с подъемом сегмента ST в AVR и/или V1, предполагает многососудистое поражение или окклюзию левой коронарной артерии, особенно если пациент гемодинамически нестабилен.

Исследование на тропонин должно проводиться в острой фазе, но не должно задерживать реперфузионное лечение. В случае сомнения развития ОИМ у данной категории пациентов возможно использование визуализирующих методов.

ЭКГ критериями острого инфаркта миокарда считали:

- любой зубец Q в отведениях V2-V3 $\geq 0,02$ сек или комплекс QS в отведениях V2 и V3;
- зубец Q продолжительностью $\geq 0,03$ сек и глубиной ≥ 1 мм или комплекс QS в отведениях I, II, aVL, aVF или V4-V6 в любых двух отведениях из групп смежных отведений (группы смежных отведений – I, aVL, V1-V6; II, III, aVF);
- зубец R продолжительностью $\geq 0,04$ сек в отведениях V1-V2 и с соотношением R/S >1 в сочетании с конкордантным позитивным зубцом T при условии отсутствия дефекта проводимости.

При выборе сроков и метода реваскуляризации миокарда у пациентов ОКС использовали Европейские рекомендации 2014 и 2017 гг. [65, 139].

Варианты методов реваскуляризации инфаркт-связанной артерии (ИСА) и клиническая оценка характера острого инфаркта миокарда в кардиологическом отделении стационара после госпитализации пациентов с ОКС приведены в табл.2.4.

Таблица 2.4. Клиническая оценка характера острого инфаркта миокарда и методы реваскуляризации коронарных артерий в двух группах умерших (группа 1) и выписанных пациентов (группа 2).

Показатели, частота в %	Группа 1, умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19, n=45	Группа 2, выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19, n=38	p-value
Прижизненная диагностика ОИМ	n=41(91,1%)	n=38(100%)	p >0,05
Диагностика ИМ после смерти по данным аутопсии	n=4 (8,9%)	-	-
Трансмуральный ОИМ	n=6 (13,3%)	n=2 (5,3%)	p >0,05
ОИМ 2 типа	n=8 (17,7%)	n=2 (5,3%)	p >0,05
Вариант ОИМ с подъемом ST	n=8 (17,7%)	n=17 (44,7%)	p <0,05
Вариант ОИМ без подъема ST	n=7 (15,5%)	n=16 (42,1%)	p <0,01
Клинический диагноз ОИМ без оценки динамики ST	n=26(57,8%)	n=5 (13,1%)	p <0,001
Нестабильная стенокардия	n=1 (2,2%)	n=2(5,3%)	p <0,05
Субэндокардиальный ОИМ	n=0	n=1 (2,6%)	p <0,05
Локализация ИМ:			
передний в т.ч.	n=22(48,9%)	n=14 (36,8%)	p >0,05
передне - верхушечный	n=1(4,5%)	n=0	-
передне - боковой	n=4 (18,2%)	n=1(7,1%)	p >0,05
нижний	n=11(24,4%)	n=9(23,7%)	p >0,05
задний в т.ч.	n=9 (20%)	n=2 (5,3%)	p >0,05
задне - боковой	n=4	n=0	-
циркулярный	n=1 (2,2%)	n=0	-
множественной локализации	n=2(4,4%)	n=0	-

Использованные методы реваскуляризации миокарда:			
ТЛАП, стентирование АКШ, МКШ	n=34(75,5%)	n=32(84,2%)	p >0,05
катетерная попытка реканализации КА	n=2 (4,4%)	n=1 (2,6%)	p >0,05
тромбэкстракция	n=2 (4,4%)	n=0	-
Реваскуляризируемая КА:			
ствол левой коронарной артерии (ЛКА)	n=4 (8,9%)	n=3 (7,9%)	p >0,05
правая коронарная артерия (ПКА)	n=11(24,4%)	n=12(31,6%)	p >0,05
задняя межжелудочковая ветвь (ЗМЖВ)	n=2 (4,4%)	n=1 (2,6%)	p >0,05
оггибающая ветвь (ОВ)	n=5 (11,1%)	n=4 (10,5%)	p >0,05
задне-боковая ветвь, артерия (ЗБВ, ЗБА)	n=2 (4,4%)	n=2 (5,3%)	p >0,05
ветвь тупого края (ВТК)	n=1 (2,2%)	n=3 (7,9%)	p >0,05
передняя нисходящая артерия (ПНА)	n=2 (4,4%)	n=0	p >0,05
диагональная ветвь (ДВ)	n=2(4,4%)	n=1(2,6%)	p >0,05
передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ)	n=17(37,8%)	n=14(36,8%)	p >0,05
Число стентов	n=53	n=46	-
На 1 пациента среднее число стентов	1,56	1,44	-
Осложнения стентирования:			
тромбоз стента в период проведения процедуры	n=2 (5,9%)	n=0	-
ретромбоз стента	n=4 (11,8%)	n=1 (2,6%)	p >0,05
дислокация стента	n=0	n=1(2,6%)	-
диссекция стентированной коронарной артерии	n=2 из 34 (5,9%)	n=0	-
тромбоз пунктируемой (лучевой) артерии	n=2 (5,9%)	n=0	-
Без операции реваскуляризации КА	n=8 (17,8%)	n=4 (10,5%)	p >0,05
Феномен no-reflow	n=1(2,2%)	n=0	-
Kissing-дилатация КА	n=1 из 34 (2,9%)	n=3 из 32 (9,4%)	p >0,05
АКШ, МКШ в анамнезе	n=2 (4,4%)	n=1 (2,6%)	p >0,05
Стентирование КА в анамнезе	n=4 (8,9%)	n=3 (7,9%)	p >0,05

Обозначения: $p > 0,05$ — различия статистически незначимы; $p < 0,05$ — различия статистически значимы; «-» - нет данных для сопоставления показателей; n — число наблюдений; КА - коронарная артерия; ТЛАП — транслюминальная ангиопластика; АКШ — операция аорто - коронарного шунтирования; МКШ – операция маммарно-коронарного шунтирования.

Из таблицы видно, что клинический диагноз ОИМ без оценки динамики сегмента ST встречался у 57.8% умерших против лишь 13.1% выписанных ($p < 0.001$). Это означает, что у более половины умерших инфаркт был диагностирован без использования ЭКГ-критериев на основании других данных (например, роста тропонинов), что свидетельствует о поздней диагностике. Классические формы ОИМ преобладали у выживших.

У выписанных пациентов достоверно чаще диагностировались четко определенные варианты инфаркта: ОИМ с подъемом сегмента ST: 44.7% vs 17.8% ($p < 0.03$) и ОИМ без подъема ST: 42.1% vs 15.5% ($p < 0.01$). Это говорит о том, что у выживших пациентов клиническая картина была более «типичной» и позволяла быстрее поставить диагноз и начать лечение. В группе умерших пациентов чаще встречался ОИМ 2 типа (17.7% vs 5.3%), хотя различие и не достигло статистической значимости. Это согласуется с данными о COVID-19, который провоцирует повреждение миокарда не из-за разрыва атеросклеротической бляшки как при ОИМ 1 типа, а из-за дисбаланса между доставкой и потребностью миокарда в кислороде (кислородное голодание на фоне пневмонии, цитокинового шторма, микротромбозов). Это также могло затруднять диагностику. Не было выявлено различий в частоте выполнения чрескожных коронарных вмешательств (ТЛАП/стентирование) и других методов реваскуляризации между группами. Данный вывод указывает на то, что врачами применялась активная тактика ко всем пациентам, и сама по себе процедура не была причиной летального исхода. Техническая сложность вмешательств была выше в группе умерших. Хотя различия не были значимыми, в этой группе наблюдалась тенденция к большему числу осложнений: тромбоз стента (5,9% vs 0%), ретромбоз стента (11,8 % vs 2.6%), диссекции артерий (5.9% vs 0%). Это может быть следствием более выраженного системного воспаления и протромботического состояния у тяжелых пациентов с COVID-19. Феномен no-reflow (2.2%), встречавшийся только в группе умерших, является грозным осложнением, часто ассоциированным с плохим прогнозом, и также может быть следствием микроциркуляторных нарушений при COVID-19.

Не выявлено статистически значимых различий в локализации инфаркта и конкретных реваскуляризированных артериях. Это позволяет сделать вывод, что исход не был напрямую связан с тем, какая именно артерия была поражена.

У 12 пациентов из 83 с ОКС (14,4%) оперативная реваскуляризация КА не проводилась из-за длительности сроков от момента развития болевого синдрома (у 3 из 12) и тяжести состояния с дыхательной недостаточностью и применением ИВЛ (9 случаев из 12). Все получали антитромботическую терапию в дозировках, соответствующих Европейским рекомендациям (2017) [139].

Статистический анализ проводимой за 5-7 дней до госпитализации противовирусной и симптоматической терапии у пациентов 2-х групп не выявил статистически значимых различий ($p < 0.05$) в частоте назначения каких-либо конкретных классов препаратов между группой умерших и группой выписанных пациентов.

Данные о наличии и характере пневмонии по результатам инструментальной диагностики (МСКТ), показатели сатурации кислорода при поступлении в стационар, выраженность дыхательной недостаточности, частота применения ИВЛ и операции трахеостомии в 2-х выделенных группах пациентов приведены в табл. 2.5.

Таблица 2.5. Характер патологии легких по данным МСКТ и нарушений газообмена у пациентов в 2-х группах.

Характер патологии легких, частота применения ИВЛ, степень дыхательной недостаточности показатели сатурации кислорода	Группа 1, умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 n=45	Группа 2, выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 n=38	p-value
Пневмония двухсторонняя	n=42 (93,3%)	n=30(78,9%)	p <0.05
Пневмония с поражением одного легкого	n=3(6,7%)	n=8(21,1%)	p <0.05
Трахеостома	n=2(4,4%)	n=0	p >0.05

Продолжение таблицы 2.5

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ)	n=25(55,5%)	n=1(2,6%)	p <0.001
Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)	n=1 (2,2%)	n=0	p >0.05
Острая респираторная недостаточность	n=25 (55,5%)	n=1(2,6%)	p <0.001
Сепсис	n=1 (2,2%)	n=0	p >0.05
Синдром полиорганной недостаточности (СПОН)	n=14 (31,1%)	n=1(2,6%)	p <0.001
Уровни сатурации O ₂ :			
95% и выше	n=9 (20%)	n=22(57,9%)	p <0.001
90-94%	n=11(24,4%)	n=12(31,6%)	p >0.05
75-89%	n=7(15,5%)	n=4(10,5%)	p >0.05
Менее 75%	n=18(40%)	n=0	p <0.001
Степень дыхательной недостаточности: ДН 0 ст.	n=9(20%)	n=22 (57,9%)	p < 0.001
ДН 1 ст.	n=11 (24,4%)	n=12 (31,6%)	p >0.05
ДН 2 ст.	n=7 (15,5%)	n=4(10,5%)	p >0.05
ДН 3 ст.	n=18 (40%)	n=0	p <0.001
Всего с дыхательной недостаточностью	n=36 (80%)	n=16(42,1%)	p <0.001

Обозначения: p >0,05 — различия статистически незначимы; p <0,05 — различия статистически значимы; p <0,001 - различия статистически высоко значимы.

Проведенный сравнительный анализ между группой умерших и группой выписанных пациентов позволил выявить ряд статистически значимых различий, которые четко ассоциируются с неблагоприятным исходом. К ним относится тяжесть поражения легких: двухсторонняя пневмония была достоверно чаще в группе умерших (93.3% против 78.9%, $p < 0.05$). Это указывает на то, что обширное поражение легочной ткани является критическим фактором риска. Также необходимо отметить роль выраженности дыхательной недостаточности и гипоксемии: крайне низкие показатели сатурации (менее 75%) наблюдались исключительно в группе умерших (40%) и являются мощным предиктором летального исхода ($p < 0.001$). Дыхательная недостаточность 3-й степени также была только в группе умерших (40%, $p < 0.001$). В то же время, нормальная сатурация ($\geq 95\%$) и отсутствие ДН (ДН 0 ст.) были достоверно чаще у выписанных пациентов ($p < 0.001$). Промежуточные состояния (сатурация 90-94%, ДН 1-2 ст.) не показали статистически значимых различий между группами, что может говорить о том, что именно крайние, декомпенсированные состояния определяют прогноз. Потребность в продвинутом методах респираторной поддержки: применение ИВЛ было ключевым различием между группами. В группе умерших ИВЛ потребовалась более чем половине пациентов (55.5%), в то время как в группе выписанных — лишь одному (2.6%). Эта разница высоко значима ($p < 0.001$) и свидетельствует о том, что необходимость в ИВЛ сама по себе является маркером крайне тяжелого состояния и высокого риска смерти. Такие методы, как ЭЖМО и трахеостома, применялись редко, и их роль в данной выборке статистически не оценима. Значимым оказался вклад системных осложнений: синдром полиорганной недостаточности (СПОН) достоверно чаще развивался у умерших пациентов (31.1% против 2.6%, $p < 0.001$). Это говорит о том, что летальный исход часто был обусловлен не только дыхательной, но и тотальной органной дисфункцией, являющейся следствием тяжелого воспаления и гипоксии.

Рентгенологическая оценка тяжести и распространенности пневмонической инфильтрации легких проводилась у всех пациентов по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Данные о

результатах исследований в 2-х выделенных группах пациентов приведены в табл.2.6.

Таблица 2.6. Площадь поражения легких по данным МСКТ в стационаре в 2-х группах исследованных.

Данные МСКТ	Группа 1, умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 n=45	Группа 2, выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 n=38	p-value
Число исследований КТ с оценкой площади поражения легочной ткани (процент от всего числа пациентов)	n=45(100%)	n=38(100%)	p <0.05
Площадь пораженного легкого: меньше 25% площади легкого (1 степень)	n=15(33.3%)	n=23(60,5%)	p <0.01
25-50% (2 степень)	n=14(31,2%)	n=10(26,3%)	p >0.05
51-74% (3 степень)	n=14(31,2%)	n=5(13,2%)	p <0.05
75% и более (4 степень)	n=2(4,3%)	n=0	p ~ 0.05

Обозначения: $p > 0,05$ — различия статистически незначимы; $p < 0,05$ — различия статистически значимы; $p < 0,01$ - различия статистически высоко значимы; $p \sim 0.05$ - различия статистически погранично значимы/

По данным таблицы 2.6 выявлены статистически значимые различия в данных компьютерной томографии (КТ) между группой умерших и группой выписанных пациентов. Площадь поражения легких по данным МСКТ в 2-х группах исследованных различалась следующим образом: лёгкое поражение (<25%) достоверно чаще встречалось у выживших пациентов (60,5% против 33,3%, $p < 0,01$). Умеренное поражение (25-50%) встречалось с одинаковой частотой в обеих группах (31,2% vs 26,3%, $p > 0,05$). Тяжёлое поражение (51-74%) преобладало в группе умерших (31,2% против 13,2%, $p < 0,05$). Крайне тяжёлое поражение ($\geq 75\%$) наблюдалось только в группе умерших (4,3%). Таким образом, площадь поражения лёгких,

оценённая с помощью КТ, является значимым прогностическим фактором тяжелого течения у коморбидных пациентов с ОИМ, пневмонией и COVID-19. Летальность достоверно выше при поражении более 50% лёгочной ткани. Отсутствие поражения более 75% в группе выживших и наличие его у умерших подтверждает критическое влияние обширного повреждения лёгких на прогноз.

Таблица 2.7. Характер поражения легких, сосудов и правых отделов сердца в 2-х группах пациентов по данным инструментальной и патоморфологической диагностики в стационаре.

Виды патологии легких	Группа 1, умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 n=45	Группа 2, выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 n=38	p-value
Число пациентов с пневмонией	n=42 (93,3%)	n=34 (89,5%)	P >0,05
Субтотальная полисегментарная двухсторонняя пневмония	n=6 (14,3%)	n=0	P <0,05
Полисегментарная двухсторонняя	n=38 (90,5%)	n=30 (78,9%)	P >0,05
Гнойная в т.ч. с абсцедированием	n=3 (7,1%)	n=0	P >0,05
Плевропневмония	n=3 (7,1%)	n=0	P >0,05
Гидроторакс односторонний	n=7 (15,6%)	n=11 (28,9%)	P >0,05
Гидроторакс двухсторонний	n=5 (11,1%)	n=8 (21%)	P >0,05
Пневмоторакс	n=1 (2,4%)	n=0	P >0,05
Эмфизема легких	n=2 (4,4%)	n=1 (2,6%)	P >0,05
Хр. бронхит, ХОБЛ	n=6 (13,3%)	n=0	P <0,05
ТЭЛА	n=2 (4,4%)	n=0	P >0,05
Отек легких	n=31 (68,9%)	n=0	P <0,001

Продолжение таблицы 2.7

Диффузный пневмосклероз	n=5 (11,1%)	n=0	P <0,05
Давление в легочной артерии (СДЛА), число исследований (процент от числа пациентов)	n=43 (95,5%)	n=36 (94,7%)	P >0,05
СДЛА в интервале 20-35 мм рт.ст.	n=16 (37,2%)	n=19 (52,8%)	P <0,05
36-50 мм рт.ст.	n=27(62,8%)	n=17(47,2%)	P >0,05

Обозначения: $p > 0,05$ — различия статистически незначимы; $p < 0,05$ — различия статистически значимы; $p < 0,001$ - различия статистически высоко значимы.

Общая частота пневмонии была одинаково высокой в обеих группах (~90%). Распространенный полисегментарный двухсторонний тип пневмонии, несмотря на высокую частоту, не был статистическим предиктором исхода, так как часто встречался и среди выживших (78,9%). Наличие гидроторакса (одно- или двухстороннего) не было связано с летальностью. Это может быть связано с его малым объемом и клинической незначимостью в контексте других, более тяжелых патологий. Как следует из вышеуказанной таблицы, наиболее выраженное различие выявлено у пациентов с отеком легких, ставшим ключевым фактором, ассоциированным с летальным исходом. В группе умерших отек легких был диагностирован у 68,9% пациентов, тогда как в группе выживших — ни у одного ($p < 0,001$). Тяжесть поражения легочной ткани: субтотальная полисегментарная пневмония встречалась только в группе умерших (14,3% против 0%, $p < 0,05$). Наличие ХОБЛ/хронического бронхита (13,3% против 0%, $p < 0,05$) и диффузного пневмосклероза (11,1% против 0%, $p < 0,05$) было значимым только в группе умерших. Так же в группе умерших достоверно чаще регистрировалась умеренная легочная гипертензия (СДЛА 36-50 мм рт.ст. — 62,8% против 47,2% у выписанных, $p < 0,05$). Более высокая нагрузка на правые отделы сердца, по-видимому, усугубляла состояние пациентов и способствовала негативному исходу. Такие острые осложнения, как ТЭЛА и пневмоторакс встречались слишком редко.

Патология сердечно-сосудистой системы была диагностирована прижизненно и по данным патоморфологических исследований пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и ОИМ в выделенных двух группах (табл.2.8).

Таблица 2.8. Характер и частота выявленной патологии сердечно-сосудистой системы в 2-х группах пациентов по данным инструментальной (эхокардиография, коро-нарография) и патоморфологической диагностики.

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ)	Группа 1, умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 n=45	Группа 2, выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 n=38	p-value
Число пациентов с патологией ССС	n=45 (100%)	n=38 (100%)	
Атеросклероз аорты	n=30 (66,7%)	n=6 (15,8%)	< 0.001
Кардиогенный шок	n=1(2,2%)	n=0	P >0,05
Стенокардия: ФК 1 ФК 2 Нестабильная стенокардия	n=1 (2,2%) n=0 n=0 n=1 (2,2%)	n=1 (2,6%) n=0 n=0 n=1 (2,6%)	P >0,05
Острый инфаркт миокарда	n=45 (100%)	n=38 (100%)	
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	n=14(31,1%)	n=7(18,4%)	P >0,05
Коронарный атеросклероз:	n=45 (100%)	n=38 (100%)	
стеноз 10-50% просвета артерии	n=1 (2,2%)	n=0	P >0,05
стеноз более 50%	n=44 (97,8%)	n=38 (100%)	P >0,05
ИБС	n=45(100%)	n=38(100%)	
Кардиосклероз без перенесенного инфаркта миокарда	n=6(13,3%)	n=9(23,7%)	P >0,05

Продолжение таблицы 2.8

Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС)	n=11(24,4%)	n=8(21%)	P >0,05
Аневризма ЛЖ: острая аневризма	n=12 (26,7%) n=7(15,5%)	n=7(18,4%) n=2(5,2%)	P >0,05
Гипертрофия ЛЖ	n=36(80%)	n=31(81,6%)	P >0,05
Тромбоз, разрыв ЛЖ	n=4(8,9%)	n=3(7,9%)	P >0,05
Гидроперикард	n=3	n=0	P >0,05
Стеноз устья аорты	n=1(2,2%)	n=0	P >0,05
Недостаточность митрального клапана	n=4(8,9%)	n=0	P >0,05
Недостаточность трикуспидального клапана	n=0	n=1(2,6%)	P >0,05
ФВ ЛЖ (число исследований):	n=41(91,1%)	n=34(89,5%)	p>0,05
55-70%	n=24(58,5%)	n=26(76,4%)	P >0,05
35-54%	n=17(41,5%)	n=8(23,6%)	P >0,05
Гипертоническая болезнь:	n=37(82,2%)	n=36(94,7%)	P >0,05
1-2 стадии	n=19(51,3%)	n=5(13,9%)	< 0.001
3 стадии	n=18(48,7%)	n=31(86,1%)	< 0.001
Хр. недостаточность кровообращения:	n=15(33,3%)	n=1(2,6%)	< 0.001
степень ПА	n=7(46,7%)	n=0	
степень ПБ	n=8(53,3%)	n=1	
Экстрасистолия	n=0	n=2(5,3%)	P >0,05
Асистолия с восстановлением ритма сердца	n=3(6,7%)	n=0	P >0,05
Фибрилляция предсердий (ФП):	n=14(31,1%)	n=8(21%)	P >0,05
пароксизмы ФП	n=12(85,7%)	n=7(18,4%)	P >0,05
постоянная форма ФП	n=2(14,3%)	n=1(2,6%)	P >0,05
Коронарное стентирование	n=34(75,5%)	n=30(78,9%)	P >0,05
Аортокоронарное шунтирование (АКШ)	n=1(2,2%)	n=1(2,6%)	P >0,05
Ишемическая кардиомиопатия	n=3(6,7%)	n=0	P >0,05

Продолжение таблицы 2.8

Дилатационная кардиомиопатия	n=1(2,2%)	n=0	p>0,05
Инфекционный эндокардит	n=1(2,2%)	n=0	p>0,05
Гнойный перикардит	n=1(2,2%)	n=0	p>0,05
ТЭЛА	n=2(4,4%)	n=0	P >0,05
Атеросклероз подвздошных и артерий нижних конечностей	n=11(24,4%)	n=4(10,5%)	P >0,05
ХИНК 2Б-4 ст.	n=11(24,4%)	n=4(10,5%)	P >0,05
Острый тромбоз артерий нижних конечностей	n=4(8,9%)	n=1(2,6%)	P >0,05
Ангиопластика сосудов нижних конечностей	n=1(2,2%)	n=0	P >0,05
Ампутация бедра, стопы, пальцев	n=3(6,7%)	n=1(2,6%)	P >0,05
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	n=4(8,8%)	n=1(2,6%)	P >0,05
Венозный тромбоз (ВТ):	n=7(15,5%)	n=0	<0.001
верхних конечностей	n=6	n=0	<0.001
нижних конечностей	n=1	n=0	P >0,05
Лимфостаз	n=1(2,2%)	n=0	P >0,05
Полная А-В блокада	n=2(4,4%)	n=3(7,9%)	P >0,05
Кава-фильтр	n=2(4,4%)	n=0	P >0,05
ОСН Killip II	n=7(15,5%)	n=3(7,9%)	P >0,05
ОСН Killip III	n=6(13,3%)	n=4(10,5%)	P >0,05
Фибрилляция желудочков	n=2(4,4%)	n=0	P >0,05
Желудочковая тахикардия	n=9(20%)	n=1(2,6%)	P <0,05
ЭКС	n=2(4,4%)	n=2(5,3%)	P >0,05

Обозначения: p >0,05 — различия статистически незначимы; p <0,05 — различия статистически значимы; p <0,001 - различия статистически высоко значимы.

По данным таблицы 2.8 в группе умерших достоверно чаще встречался атеросклероз аорты (66.7% против 15.8%, p <0.001). У умерших пациентов

статистически значимо чаще наблюдались венозные тромбозы (15.5% против 0%, $p=0.013$) и желудочковая тахикардия (20% против 2.6%, $p=0.034$). Отмечалась крайне высокая распространенность хронической недостаточности кровообращения в группе умерших (33.3% против 2.6%, $P < 0.001$). В свою очередь, гипертоническая болезнь 3 стадии достоверно чаще встречалась в группе выписанных пациентов (86.1% против 48.7%, $p < 0.001$). Частота фибрилляции предсердий, коронарного стентирования, постинфарктного кардиосклероза и гипертрофии ЛЖ была сопоставимой в обеих группах.

Таблица 2.9. Характер и частота выявленной патологии органов эндокринной системы и нарушений обмена веществ в 2-х группах пациентов.

Заболевания эндокринных органов и нарушения обмена веществ	Группа 1, умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 n=45	Группа 2, выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 n=38	p-value
Патология эндокринной системы и обмена веществ	n=33(73,3%)	n=21(55,3%)	p < 0.05
Сахарный диабет 2 типа:	n=31(68,9%)	n=16(42,1%)	p < 0.05
легкого течения	n=13(41,9%)	n=7(43,7%)	p > 0.05
среднетяжелого	n=13(41,9%)	n=5(31,3%)	p > 0.05
тяжелого	n=5(16,2%)	n=4(25%)	p > 0.05
Инсулинозависимый	n=17(54,8%)	n=6(37,5%)	p > 0.05
Диабетическая микроангиопатия	n=6(13,3%)	n=5(13,1%)	p > 0.05
Ожирение (число пациентов):	n=7(15,5%)	n=9(23,7%)	p > 0.05
1 степени	n=4(57,1%)	n=2(22,2%)	p > 0.05
2 степени	n=3(42,9%)	n=3(33,3%)	p > 0.05
3 степени	n=0	n=4(44,4%)	p < 0.05

Обозначения: $p > 0,05$ — различия статистически незначимы; $p < 0,05$ — различия статистически значимы;

По данным вышеуказанной таблицы в группе умерших пациентов общая распространенность заболеваний эндокринной системы и метаболизма была достоверно выше (73.3% против 55.3%, $p < 0.05$). Частота сахарного диабета 2 типа в группе умерших также была достоверно выше (68.9% против 42.1%, $p < 0.05$). Это подтверждает общеизвестный факт, что диабет является мощным предиктором тяжелого течения и смертности при сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваниях, включая COVID-19.

2.2. Методы исследования

В стационаре всем пациентам проводились обязательные лабораторные и инструментальные исследования: пульсоксиметрия, клинический анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови, общий анализ мочи (ОАМ), коагулограмма, мультиспиральная компьютерная томография легких (МСКТ), диагностика инфицирования вирусом COVID-19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мазках из ротоглотки и носоглотки.

2.2.1. Пульсоксиметрия

Пульсоксиметрия – это метод и диагностическая процедура определения степени насыщения крови кислородом. Определение выполняется с помощью прибора пульсоксиметра, датчик которого фиксируется на фаланге пальца. Прибор позволяет измерить частоту пульса и процент насыщения крови кислородом. Пульсоксиметрия не дает информации о содержании кислорода в крови (с ее помощью не определяется концентрация гемоглобина в крови и процентное содержание кислорода в гемоглобине). Пульсоксиметрия позволяет выявить пациентов с гипоксемией, нуждающихся в респираторной поддержке и оценивать ее эффективность. Сатурация измеряется в процентах, которые показывают соотношение количества молекул гемоглобина к общему числу молекул, находящихся в соединении с кислородом. В исследовании были использованы пульсоксиметры типа Армед YX301 (Россия) и серии ChoiceMMed MD300C22 (Китай). Определение изменений сатурации

кислорода и степени дыхательной недостаточности у пациентов проводилась по таблицам нормы кислорода в крови и по критериям изменений сатурации при коронавирусной пневмонии, изложенным в рекомендациях ООО «Артокс Лаб» (Беларусь) для использования у взрослых при коронавирусной инфекции (табл.2.10) [17].

Таблица 2.10. Нормальные значения показателей сатурации кислорода и уровень при дыхательной недостаточности [17]

Состояние пациента	Сатурация, %
Нормальная сатурация кислорода у взрослого	Более 95
Дыхательная недостаточность 1-й степени	90-94
Дыхательная недостаточность 2-й степени	75-89
Дыхательная недостаточность 3-й степени	Менее 75
Гипоксемическая кома	Менее 60

Пациентам с признаками острой дыхательной недостаточности (ОДН, SpO₂ менее 90%) рекомендуется исследование насыщения газами артериальной крови с определением показателей PaO₂, PaCO₂, pH, бикарбонатов, лактата. В клинической практике по результатам пульсоксиметрии рекомендуется выбор конкретного способа кислородной терапии. Согласно рекомендациям оксигенотерапия при коронавирусной пневмонии необходима для лечения ОДН при большом проценте повреждения легочной ткани и сатурации кислорода в крови ниже 92 %. Пациенты с сатурацией ниже 92% должны быть госпитализированы в стационар и получать респираторную терапию. Показатели сатурация ниже 85 % являются критерием перевода пациента в ОРИ для проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [84]. Степени дыхательной недостаточности оценивали по параметрам парциального напряжения кислорода (PaO₂) в артериальной крови. Больные со средней степенью дыхательной недостаточности получали кислород через канюли или маски. Для начала кислородотерапии при коронавирусной пневмонии ориентировались на показатели сатурация ниже 95%. Помимо терапии кислородом, пациенту рекомендовалась пропозития - положение лежа

животе согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 6 (28.04.2020). МЗ РФ. Москва, 2020. 15], [6].

2.2.2. Мультиспиральная компьютерная томография легких (МСКТ).

Компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки выполнялась на томографах Canon Prime SP и Toshiba Aquilion Prime (Canon Medical Systems Corporation, Япония). Данные метода мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) легких оценивали по двум классификациям: по оценке КТ-тяжести пневмонии и по площади распространенности поражения легких. Показаниями к проведению КТ органов грудной клетки при коронавирусной инфекции были - температура тела выше 38°C, тахипноэ с частотой дыхания более 22 в минуту, одышка, кашель или боль в грудной клетке, показатель сатурации SpO₂ <95%. Исследование легких (органов грудной клетки) проводили у пациентов с COVID-19 и острой патологией легких в рентгенодиагностических отделениях ГБУЗ Городской клинической больницы № 15 и 71.

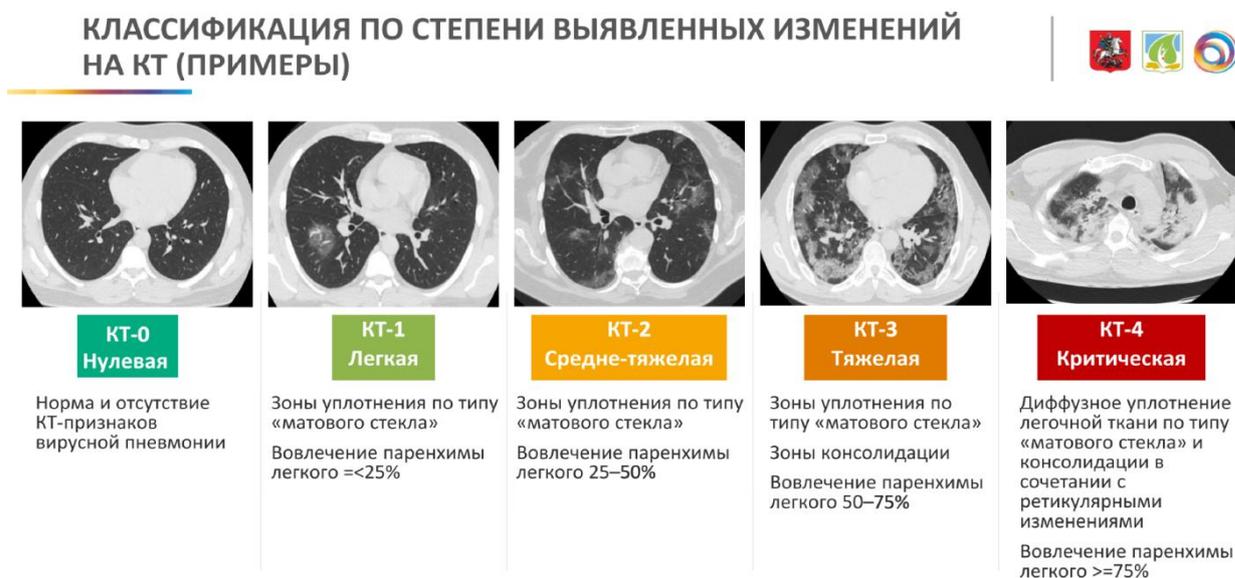


Рис.2.1. Классификации вирусной пневмонии по площади распространенности патологического процесса в легких (по степени выраженности выявленных изменений на МСКТ).

КТ 0 – отсутствуют признаки вирусной пневмонии; КТ 1 – легкая форма пневмонии: менее трех участков “матового стекла”, выраженность патологических изменений менее 25%, диаметр очага не превышает 3 см; КТ 2 – умеренная форма заболевания: более трех участков “матового стекла” диаметром не более 5 см, поражено 25-50% легких; КТ 3 – средне-тяжелая пневмония: множественные участки “матового стекла” тенденцией к консолидации, поражено 50-75%; КТ 4 – тяжелая форма пневмонии: диффузное поражение легочной ткани с ретикулярными изменениями и симптомом “булыжной мостовой”, распространенное уплотнение, поражено более 75% легких. Изображения обрабатывались компьютерной системой томографа с объемной 3D-реконструкцией исследованных органов. Врач-рентгенолог проводил оценку по критериям, приведенным во «Временных методических рекомендациях МЗ РФ» октябрь 2020 года [85], используя критерии оценки изменений легочных сегментов и долей при пневмонии, ассоциированной COVID19, по степени тяжести (рис.2.3). Для оценки степени поражения в процентах легкие делили на 5 долей: три в правом и две в левом. Изменения в каждой доле оценивали по 5-балльной шкале, где 1 балл соответствует 5% обструкции и менее, а 5 баллов – более 75%, затем все баллы складываются и умножаются на 4. Полученные данные показывают степень поражения легких в процентах. Помимо симптома «матового стекла» метод КТ ОГК позволяет выявить и другие признаки пневмонии: синдром “булыжной мостовой” или “лоскутного одеяла” (распространение уплотнения на перегородки между дольками легких), консолидация «матовых стекол», симптом обратного гало или синдром ободка, симптом воздушной бронхограммы. Данные КТ ОГК давали возможность оценить степень поражения легких, выявить осложнения и использовались для мониторинга процесса восстановления при проведении антибактериальной и противовирусной терапии. Всего было проведено 83 исследования у 83 пациентов.

2.2.3. Метод трансторакальной эхокардиографии

Эхокардиографию у пациентов с острым коронарным синдромом проводили на приборах Philips CX 50 (Германия) и Esaote mylab X8 (Италия) "Acuson-128XP" компании "Acuson Corporation" (США) в двухмерном и М-модальном режимах. Исследование пациента проводили в положении лежа. Акустическое окно определялось в положении лежа на левом боку. Одновременно выводили на экран ультразвукового аппарата ЭКГ в одном отведении. Проводили контроль ЧСС исследуемого и диагностику экстрасистол. Стандартные ЭхоКГ позиции: левый парастернальный доступ – в 3–4 м/р слева от грудины; апикальный – в области верхушечного толчка 5–6 м/р по средней ключичной линии; субкостальный – под мечевидным отростком грудины; супрастернальный – яремная ямка. Исследование ЛЖ проводили в парастернальной позиции по длинной оси в В-режиме и М-режиме. Оценивали показатели конечно-диастолического размера (КДР, мм), конечно-систолического размера (КСР, мм), толщины межжелудочковой перегородки (МЖП, мм), толщины задней стенки (ТЗСЛЖ, мм) и систолическую функцию левого желудочка в В-режиме по методу Simpson [1995]. Проводили оценку таких показателей насосной функции как ударный объем (УО) левого желудочка в мл с его расчетом на 1 м^2 поверхности тела - показатель сердечного индекса (СИ) в $\text{мл}/\text{м}^2$. Вычисляли показатель минутного объема сердца, используя частоту сердечных сокращений и средне-гемодинамического артериального давления (АД), определяли величину общего периферического сосудистого сопротивления кровотоку (ОПСС) в $\text{дин}/\text{сек}/\text{см}^{-5}$; его величину соотносили с поверхностью тела исследуемого пациента как произведение ОПСС на площадь поверхности тела в м^2 - величину удельного периферического сосудистого сопротивления кровотоку (УПСС). Оценивали размеры левого предсердия (ЛП), конечный диастолический и конечный систолический размеры левого желудочка в см, толщину задней стенки (ЗС) ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП), систолическое давление в легочной артерии по методике, приведенной в

методических рекомендациях Д. А. Дорошенко, М. А. Беневской, Н. Н. Ветшевой. 2020 [8]. Использовали по рекомендации Американского эхокардиографического общества (ASE) для оценки ММЛЖ формулу, основанную на линейных измерениях и модели ЛЖ в виде вытянутого эллипсоида вращения: $ММЛЖ = 0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ТЗСд + ТМЖПд)^3 - (КДР)^3]) + 0,6$ грамм (Lang R. M., Bierig M., Devereux R.V. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / R. M. Lang, M. Bierig, R.V. Devereux, et al. 2012) [76]. Данная формула может быть использована у пациентов без существенного изменения геометрии ЛЖ. Для более точной оценки применяли соотношение данных толщины стенки ЛЖ и ММЛЖ. За показатель нормальной массы левого желудочка у мужчин принимали значения - 50-102 г/м², у женщин - 44-88 г/м² [8]. Трансторакальная эхокардиография была выполнена у 41 умершего пациентов с тромботической коронарной окклюзией и у 37 пациентов из группы сравнения с признаками разрешения пневмонии и реканализации коронарных сосудов.

2.2.4. Методика проведения внутриаартериальной коронарографии

Метод коронарографии остается стандартом при диагностике коронарного атеросклероза, так как ни один из существующих методов не позволяет точнее определять степень обструкции коронарного просвета. Исследования выполняли на ангиографах Artis Zee Simens, Healthinners (Германия) и Azurion 3 Philips (Нидерланды) по методикам изложенным в руководствах отечественных и североамериканских интервенционистов [76,120,16]. Диагностическую коронарография (КАГ) и транслюминальную баллонную коронарную ангиопластику (ТБКА) выполняли по методике Elchaninoff Н. и соавт. [23] через радиальный, реже через бедренный артериальный доступ (3 случая). С помощью ангиографической установки проводили регистрацию изображения со скоростью записи 60 кадров в сек. Размер фокусного поля (увеличение) при выполнении был не более 20-21 см. Необходимым было

достижение «тугого» контрастирования каждого сегмента коронарных артерий – равномерного заполнения контрастным веществом без смывов или потоков неконтрастированной крови. Контролировали контрастирование каждого смежного сегмента артерий на протяжении не менее 2-х сердечных циклов систола-диастола: меньшая продолжительность контрастирования не позволяет точно определять выраженность сужений в разные фазы цикла, а большая может привести к избыточному контрастированию и развитию связанных с ним ишемии или нарушению ритма. При тахикардии (ЧСС более 90 в мин) проводили введение контраста на протяжении 4-5 смежных циклов. При брадикардии (ЧСС менее 60 в мин) дожидались эвакуации контраста в течение нескольких секунд. Получали детальную информацию о каждом сегменте венечного русла, для этого выполнялась визуализация каждого участка артерии как минимум в 2-х взаимно перпендикулярных ортогональных проекциях с исключением наложения боковых ветвей с особым вниманием на область бифуркации и устьевые отделы крупных боковых ветвей. При критическом сужении ствола ЛКА особое внимание уделяли состоянию бифуркации (для выбора метода бифуркационного стентирования) и шунтабельности дистального русла (для определения возможности выполнения АКШ). У пациента с невыраженными сужениями, но имеющими признаки ишемии миокарда по результатам неинвазивного обследования либо клапанные пороки, требующие хирургической коррекции, выполняли большее число проекций (8-10 с целью более точной детальной оценки коронарного русла). При отсутствии признаков коллатерального кровообращения запись прекращали после завершения контрастирования артериального русла. Если после съемки ЛКА в бассейне ПКА была выявлена окклюзия без внутрисистемного контрастирования, повторяли КАГ ЛКА с целью визуализации перетоков. Стандартные проекции при проведении коронарографического исследования ЛКА приведены в табл.2.11.

Таблица 2.11. Стандартные проекции при проведении коронарографического исследования.

ЛКА (левая коронарная артерия)

AP или 5-10° RAO	LM
30-45° LAO и 20-30° cranial	LAD-CFX бифуркация
30-40°RAO и 20-30° caudal	CFX+OM
5-30° RAO и 20-45° cranial	LAD+diagonals
50-60° LAO и 10-20 caudal	LAD-CFX бифуркация, CFX, marginals
Lateral (дополнительно)	Анастомоз МКШ на LAD

ПКА (правая коронарная артерия)

30-45 LAO и 15-20° cranial	Проксимальный и средний сегменты, PDA
30-45° RAO	Проксимальный и средний сегменты, PDA
Lateral (дополнительно)	

Стандартные проекции для венозных графтов:

1. RCA графт – LAO cranial, RAO, AP cranial
2. LAD графт (или внутренняя маммарная артерия) – боковая, RAO cranial, LAO cranial, AP
3. CFX графт (икОМ) – LAO caudal, RAO caudal

В протоколе исследования подробно отражали ход проведения процедуры: доступ, вид анестезии, особенности выполнения селективной КАГ LCA с указанием модификации и диаметра диагностического катетера, особенности выполнения КАГ RCA, также с указанием модификации и диаметра диагностического катетера, результатов ангиографии других бассейнов, если она проводилась, левой вентрикулографии, шунтографии. Наличие или отсутствие осложнений, вид и объем использованного контрастного вещества. Ввели отдельный анестезиологический протокол, в котором также отражали ход проведения процедуры, вводимые лекарственные препараты, наличие или отсутствие осложнений.

Названия и сокращения коронарных артерий:

КАГ — коронароангиография

LM – left main - ствол левой коронарной артерии

LAD – left anterior descending – левая передняя нисходящая артерия

RCA – right coronary artery – правая коронарная артерия

CFX – circumflex – огибающая артерия

OM – obtuse marginal – ветвь тупого края

PDA – posterior descending artery – задняя нисходящая артерия

PLB – posterolateral – заднебоковая артерия

Diagonal – диагональная артерия

Intermediate – срединная артерия

AP – antero-posterior – переднезадняя проекция

LAO – left anterior oblique – левая передняя проекция

RAO – right anterior oblique – правая передняя проекция

Cranial – наклон к голове

Caudal – наклон к ногам

В описательной части КАГ проводили детальный посегментный анализ коронарного русла, с учетом нормальной анатомии, ЛКА (LCA) и (ПКА) RCA с указанием особенностей отхождения или строения, с детальной характеристикой состояния артериальных сегментов: кальциноз, контуры, наличие сужений просвета с указания степени стенозирования, морфологические характеристики стенозов, признаки нестабильности бляшки, краевые и внутрипросветные дефекты наполнения, выраженность дистального кровотока в соответствии классификации TIMI, наличие или отсутствие коллатералей и пр. Приводили количественные оценки показателей стенозов, диаметра артерий, протяженность стенозов, указывали тип кровоснабжения миокарда. Индикаторами эффективности процедуры были:

- обоснованность выполнения процедуры: наличие показаний классов I и Ia
- отсутствие осложнений.

Механическую реканализацию, баллонную ангиопластику и стентирование КА проводили с помощью баллонной дилатации по методике [23, 44], устройствами U-Pass 2 x 20, 17 атм 120 с — проводили три дилатации

давлением 14, 17, 12 атм по 120 с и баллоном Raptor 2,5 x 15, 18 атм, 120 с, с последующей установкой стентов. После проведения механической реканализации и ТЛАП проводили стентирование стенозированной или тромбированной артерии, с последующей оптимизацией просвета сосуда в проксимальных и дистальных сегментах стента доставочным баллоном под давлением 12 атм по 120 с. Чаще всего стентирование выполняли стентами Калипсо (производство Ангиолайн, Россия). Лекарственное покрытие иммунодепрессант сиролимус в дозе 150 мкг/мм², растворено в полимере из поли-D, L-молочной кислоты в соотношении 50/50. Толщина полимерного слоя составляет 4-7 мкм [115]. Система доставки включала в себя баллон из материала пекс с номинальным давлением 9 атм. После механической реканализации, ТЛАП и стентирования КА— оценивали кровоток по шкале TIMI 3. 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 выполнялось стентирование, то кровоток оценивался 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 [23, 44]. Реже для стентирования КА использовали стенты Decent S (производитель ACCURA MEDIZINTECHNIK, Германия). Медикаментозное покрытие сиролимус и зотаролимус, выделяющий стент на одинаковой с Decent платформе. Полностью биоабсорбируемое полимерное покрытие PLGA деградирует в течение трех месяцев. Стент Resolute (производитель MEDTRONIC, США) Использовали два поколения стентов, выделяющих зотаролимус - Resolute Integrity и Resolute Onyx. Покрытый препаратом зотаролимус коронарный стент Resolute Integrity. стенты Xience V, Xience

Prime и Xience Expedition, созданы на платформе не покрытых металлических стентов - системы коронарного стента MULTI-LLInK® производства Abbott, США [115]. Всего были проведены 94 ангиографические процедуры у 66 пациентов. Установлено 46 стентов у 32 выписанных пациентов (1,44 стента у 1 пациента) и 53 у 34 умерших пациентов (1,56 стента на пациента). Зафиксированные осложнения процедуры: ложная аневризма бедренной артерии - 1 случай, тромбоз стента -1 пациент, внезапное закрытие сосуда и сопряженные с ним острые ишемические осложнения при проведении ЧКВ, потребовавшие введения интегрилина (эптифибатид) — 2 случая, неуспешная попытка ЧКВ на ОВ (1) и ПКА (2) — 3 случая.

2.2.5. Методы исследования показателей гемостаза

Показатели коагулограммы исследовали на автоматическом анализаторе «ACL Elite Top», США. Оценивали следующие показатели: протромбиновое время по Квику, протромбиновый индекс и международное нормализованное отношение – расчетным способом. Активированное частичное тромбопластиновое время определяли по модифицированному методу реакции рекальцификации плазмы (Балуда В.П. и соавт.1980). Уровень фибриногена в плазме крови определяли этаноловым методом по Breen F., Tullis J. (1982). Использованные значения нормы основных показателей гемостаза:

- МНО (норма 0,9 – 1,15);
- ПВ (норма 10,3 - 16,6 сек);
- Протромбин по Квику (норма 60 – 130%);
- ТВ (норма 18-24 сек);
- Фибриноген (норма 2,0 — 3,9 г/л);
- АЧТВ (норма 25 – 38 сек.);
- D-димер (норма 0-250 нг/мл).

Исследование было проведено у всех 83 пациентов с ОИМ.

2.2.6. ПЦР-диагностика COVID -19-ассоциированной пневмонии

С целью подтверждения диагноза коронавирусной инфекции и выявления генетического материала (РНК) коронавируса SARS-CoV-2 в образце биоматериала всем пациентам проводили ПЦР-диагностику. Полимеразно-цепную реакцию осуществляли с помощью реактивов ИФА тест-системы ИМБИАН-SARS-COV-2 Ag ИХА ООО «Imbian laboratory diagnostics» (Новосибирская обл. РП Кольцово, Россия). Преимущества ПЦР-диагностики заключается в выделение генетического материала самого возбудителя (выявление специфического участка РНК вируса SARS-CoV-2). В качестве биоматериала для исследования использовали мазок из ротоглотки и носоглотки. Забор материала из ротоглотки у пациентов осуществлялся стерильным ватным зондом вращательными движениями с поверхности миндалин, небных дужек и задней стенки ротоглотки. Хранили биологический материал при температуре 2–8⁰С до момента исследования (не более недели). В случае обнаружения специфичной РНК для коронавируса SARS-CoV-2 в анализируемом образце биологического материала результат считался положительным с точностью 0,2 единицы. Отрицательным считали результат если в анализируемом образце биологического материала не было найдено фрагментов РНК, специфичных для коронавируса SARS-CoV-2 или концентрация возбудителя в образце была ниже границы чувствительности теста.

2.3. Дизайн исследования

Этап 1 (0-24 часа): Первичное обследование.

- Клинико-anamnestическое обследование (сбор жалоб, анамнеза, включая детализацию предшествующей антитромботической, противовирусной, антибактериальной терапии).
- Стратификация риска: серийная регистрация ЭКГ, определение уровня тропонина, шкала GRACE/TIMI.

- Коронарная ангиография.
- Планирование и выполнение реваскуляризации (ЧКВ со стентированием, тромбэкстракция, направление на АКШ).
- Коррекция антитромботической терапии на основе собранного анамнеза.

Этап 2 (1-2 сутки): Мониторинг безопасности.

- Контроль параметров гемостаза (АЧТВ, МНО, агрегация тромбоцитов).
- Оценка ранних осложнений (диссекция КА, ретромбоз стента, кровотечения).

Этап 3 (7-14 сутки): Оценка госпитальных исходов.

- Фиксация всей сопутствующей терапии (антибактериальная, противовирусная, гипотензивная, гастропротективная и т.д.).
- Оценка функции почек (креатинин, СКФ), печени (АЛТ, АСТ, билирубин).
- Формирование групп для сравнительного анализа: Группа 1 – пациенты с летальным исходом; Группа 2 – пациенты с благоприятным исходом (выздоровление).
-

2.3.1 Критерии включения и невключения пациентов в исследование

Критерии включения:

- Пациенты с клинико-лабораторным диагнозом COVID-19-вирусной инфекции, осложненной пневмонией, подтвержденной данными МСКТ.
- Пациенты с диагнозом COVID-19-ассоциированной пневмонии, осложненной ОИМ, подтвержденном данными ЭКГ и уровнем тропонина, выписанные или умершие в стационаре.
- Пациенты с диагнозом COVID-19-ассоциированной пневмонии и ОКС/ОИМ, имевшие осложнения после чрескожного коронарного вмешательства и медикаментозной терапии.

Критерии невключения:

- Пациенты с циррозом печени класса С по Чайлд-Пью.
- Пациенты с ОНМК по геморрагическому типу.
- Пациенты с онкологическими заболеваниями III-IV ст.
- Пациенты с тяжелым течением сахарного диабета и кетоацидозом.

2.4. Используемые методы статистической обработки данных

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладного программного обеспечения Stata/MP 13.0 for Mac. Проверка распределений выполнялась с использованием W-критерия Шапиро-Уилка. Количественные переменные описывали как M и SD (при нормальном распределении) или как Me и IQR (при асимметричном распределении). Достоверность различий между двумя группами по количественным переменным оценивали при помощи U-критерия Манна-Уитни. Качественные переменные представляли абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для сравнения групп по частоте качественных переменных использовали критерий хи-квадрат Пирсона. Оценку достоверности различий в одной группе в разных точках проводили по W-критерию Уилкоксона. Достоверность различий между средними величинами определяли по t-критерию Стьюдента. Для сравнения групп по частоте качественных переменных использовали критерий хи-квадрат.

Глава 3. Результаты собственных исследований

3.1. Характер нарушений внутрисердечной гемодинамики и коронарного кровообращения у пациентов COVID-19-пневмонией и острым инфарктом миокарда по данным трансторакальной эхокардиографии и рентгеноконтрастной коронароангиографии

По результатам проведения трансторакальной эхокардиографии у пациентов с ОИМ в группах умерших и выписанных из стационара пациентов с COVID-19 в исследовании были выявлены отдельные различия, возможно связанные с их жизненным прогнозом (табл.3.1).

Таблица 3.1. Характер нарушений внутрисердечной гемодинамики в двух группах пациентов с острым инфарктом миокарда, COVID-19 и пневмонией по данным трансторакальной эхокардиографии

Признаки патологии	Группа 1, умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 n=45	Группа 2, выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 n=38	p-value
Изменения аорты и аортального клапана: уплотнение створок АК атеросклероз АО кальциноз АО и АК без изменений АК не лоцируется	n=29 из 41(70,7%) n=2 (4,9%) n=5(12,2%) n=5(12,2%) n=1(2,4%)	n=29 из 37(78,4%) n=2(5,4%) n=3(8,1%) n=6(16,2%) n=0	p>0.05 p>0.05 p>0.05 p>0.05 p>0.05
Левое предсердие: больше 38 мм	n=33 из 40(82,5%)	n=26 из 37(70,3%)	p>0.05
Правое предсердие: больше 32 мм	n=33 из 40(82,5%)	n=33 из 37(89,2%)	p>0.05
Левый желудочек: КДР больше 58 мм КСР больше 40 мм КДО больше 75 мл КСО больше 32 мл	n=3 из 40(7,5%) n=4 из 40(10%) n=6 из 40(15%) n=5 из 40(12,5%)	n=1из 37(2,7%) n=7 из37(18,9%) n=9(24,3%) n=8(21,6%)	p>0.05 p>0.05 p>0.05 p>0.05
СДЛА мм рт.ст. более 32 мм	n=25 из 38 (65,8%)	n=20из37(54%)	p>0.05

Продолжение таблицы 3.1

Фракция выброса ЛЖ (%) более 52% менее 35%	n=11 из 41(26,8%) n=15 из 41(36,6%)	n=14 из 37(37,8%) n=12(32,4%)	p>0.05 p>0.05
Аневризма ЛЖ: хроническая аневризма острая аневризма	n=1 из 41(2,4%) n=12 из 41(29,3%)	n=0 n=10 из 37(27%)	p>0.05 p>0.05
Тромбоз ЛЖ	n=2 из 41(4,9%)	n=2 из 37(5,4%)	p>0.05
Диастолическая дисфункция ЛЖ: 1 типа 2 типа Всего	n=7 из 41(17,1%) n=3 из 41(7,3%) n=10(24,4%)	n=16 из 37(43,2%) n=1(2,7%) n=17(45,9%)	p< 0.05 p>0.05 p< 0.05
Снижение сократимости ЛЖ, локальное глобальное	n=37 из 41(90,2%) n=0	n=32 из 37(86,5%) n=1(2,7%)	p>0.05 p>0.05
Без нарушений сократимости ЛЖ	n=4 из 41(9,8%)	n=5 из 37(13,5%)	p>0.05
Гипо- и акинез: НС ЛЖ ПС ЛЖ, верхушки ЗСЛЖ, СС МЖП	n=3 из 41(7,3%) n=1 из 41(2,4%) n=1 из 41(2,4%) n=3 из 41(7,3%)	n=2 из 37(5,4%) n=7(18,9%) n=3(8,1%) n=2(5,4%)	p>0.05 p<0.05 p>0.05 p>0.05
Отрыв хорды МК	n=1 из 41(2,4%)	n=0	p>0.05
Дегенерация АК, МК	n=2 из 41(4,9%)	n=0	p>0.05
Стеноз АК	n=1 из 41(2,4%)	n=1 из 37(2,7%)	p>0.05
Нелостаточность МК	n=1 из 41(2,4%)	n=2 из 37(5,4%)	p>0.05
Вегетации на клапане	n=1 из 41(2,4%)	n=0	p>0.05
Митральная регургитация: 1 степени 2 ст. 3 ст.	n=21 из 41(51,2%) n=22 из 41(53,6%) n=4(9,8%)	n=25 из 37(67,6%) n=17 из 37(45,9%) n=6 из 37(16,2%)	p>0.05 p>0.05 p>0.05
Трикуспидальная регургитация: 1 степени 2 ст. 3 ст.	n=14 из 41(34,1%) n=25(61%) n=0	n=21(56,7%) n=24(64,9%) n=3(8,1%)	p>0.05 p>0.05 p>0.05
Аортальная регургитация: 1-2 степени	n=3 из 41(7,3%)	n=2 из 37(5,4%)	p>0.05
ЗСЛЖ толще 10 мм	n=12 из 20(60%)	n=11 из 37(29,7%)	p<0.05

Продолжение таблицы 3.1

МЖП толще 10 мм	n=17 из 24(70,8%)	n=18 из 37(48,6%)	p>0.05
Внутрижелудочковая обструкция	n=0	n=1 из 37(2,7%)	p>0.05

Сокращения: НС — нижняя, ПС ЛЖ — передняя стенка левого желудочка сердца, АО — аорта, АК — аортальный клапан, МК — митральный клапан, ЛЖ — левый желудочек, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, СС ЛЖ — средний сегмент, МЖП — межжелудочковая перегородка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем.

Обозначения: p>0,05 — различия статистически незначимы; p<0,05 — различия статистически значимы.

Подавляющее большинство проанализированных параметров не показало достоверной разницы между группами. Не было различий в дилатации левого предсердия, правого предсердия, левого желудочка (КДР, КСР, КДО, КСО), а также в частоте тяжелой систолической дисфункции (ФВ <35%). Легочная гипертензия (СДЛА), аневризмы, тромбозы встречались с одинаковой частотой в обеих группах. Клапанная патология частота и степень регургитации (митральной, трикуспидальной, аортальной) также не различались. Не было выявлено единого яркого эхокардиографического "маркера смерти". Летальный исход, по-видимому, не был связан с каким-то одним конкретным структурным или функциональным нарушением сердца, а эхокардиографическая картина сама по себе не была определяющим фактором исхода в данной когорте пациентов. Вероятно, летальность определялась не кардиальными, а иными факторами. Поскольку большинство эхокардиографических параметров были схожи, можно предположить, что исход заболевания в большей степени зависел от тяжести поражения легких (пневмония, COVID-19), развития системной воспалительной реакции, тромбоэмболических осложнений или полиорганной недостаточности, а не от изолированной сердечной патологии.

Таблица 3.2. Характер нарушений коронарного кровообращения у пациентов COVID-19 с острым инфарктом миокарда по данным рентгеноконтрастной коронарографии в группах умерших пациентов и выписанных из стационара.

Название артерии, тип выявленного поражения, характер осложнения при проведении КАГ	Умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n= 31 из 45) Группа 1 Частота поражения	Выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=28 из 38) Группа 2 Частота поражения	p-value
Степень стеноза коронарной артерии:			
1. ЛКА ствол:	n=13 из 31 (41,9%)	n=13 из 28(46,4%)	p>0.05 (~)
30-50%	n=8 из 13(61,5%)	n=7 из 13(53,8%)	
55-90%	n=5 из 13 (38,5%)	n= 6 из 13(46,2%)	
2. ДВ 1-2 порядка:	n=12 из 31(38,7%)	n=9 из 28(32,1%)	p>0.05
50%	n=3 из 12(25%)	n=1 из 9(11,1%)	
55-95%	n=9 из 12(75%)	n=8 из 9(88,9%)	
3. ВТК:	n=10 из 31(32,2%)	n=8 из 28(28,6%)	p>0.05
50%	n=1 из 10(10%)	n=2 из 8(25%)	
55-95%	n=9 из 10(90%)	n=6 из 8(75%)	
4. ЗБВ:	n=4 из 31(12,9%)	n=4 из 28(14,3%)	p>0.05 (~)
50%	n=1 из 4	n=1 из 4	
55-75%	n=3 из 4	n=3 из 4	
5. ЗМЖВ:	n=7 из 31(22,6%)	n=2 из 28(7,1%)	p<0.05
50%	n=2 из 7	n=0	
55-90%	n=5 из 7	n=2 из 2	
6. ИВ:	n=1 из 31(3,2%)	n=1из 28(3,6%)	p>0.05 (~)
50%	n=1 из 1	n=0	
55-90%	n=0	n=1 из 1	
7. ОВ:	n=13 из 31(41,9%)	n=13 из 28(46,4%)	p>0.05 (~)
40-50%	n=5 из 13(38,4%)	n=3 из 13(23,1%)	
55-90%	n=9 из 13(69,2%)	n=10 из 13(76,9%)	
8. ОКА (острого края):	n=1 из 31(3,2%)	n=0	p>0.05
50%			
9. ПКА:	n=1 из 1	-	
30-50%	n=20 из 31(64,5%)	n=14 из 28(50%)	p>0.05
55-99%:	n=9 из 20(45%)	n=8 из 14(57,1%)	
10. ПМЖВ:	n=14 из 20(55%)	n=8 из 14(57,1%)	
30-50%	n=16 из 31(51,6%)	n=17 из 28(60,7%)	p>0.05
55-99%	n=6 из 16(37,5%)	n=5 из 17(29,4%)	
	n=11 из 16(68,7%)	n=13 из 17(76,5%)	

Продолжение таблицы 3.2

11. ПНА: 30-50% 55-95%	n=9 из 31(29%) n=3 из 9(33,3%) n=6 из 9(66,7%)	n=9 из 28(32,1%) n=6 из 9(66,7%) n=4 из 9(44,4%)	p>0.05 (~)
12. ЗНА: 40-50%	n=0	n=2 из 28(7,1%) n=2 из 2	p>0.05
13. Рестеноз стента: 70%	n=0	n=1 из 28(3,6%) n=1 из 1	p>0.05
14. Стеноз бифуркации: 80%	n=0	n=1 из 28(3,6%) n=1 из 1	p>0.05
Выявленная окклюзия КА:	n=18 из 31(58,1%)	n=13 из 28 (46,4%)	p>0.05
1. ПКА	n=5 из 18 (27,7%)	n=6 из 13(46,1%)	p>0.05
2.ОВ	n=3 из 18(16,6%)	n=3 из 13(23,1%)	p>0.05
3. ПНА	n=3 из 18(16,6%)	n=1 из 13(7,7%)	p>0.05
4. ВТК	n=2 из 18(11,1%)	n=0	p>0.05
5. ЗБВ	n=2 из 18(11,1%)	n=0	p>0.05
6. ПМЖВ	n=2 из 18(11,1%)	n=1 из 13(7,7%)	p>0.05
7. ДВ	n=1 из 18(5,5%)	n=0	p>0.05
8. ЗМЖВ	n=0	n=1 из 13(7,7%)	p>0.05
9. Окклюзия стента	n=0	n=1 из 13(7,7%)	p>0.05
Острая окклюзия	n=15 из 18(83,3%)	n=12 из 13(92,3%)	p>0.05
Хроническая окклюзия	n=3 из 18(16,7%)	n=1 из 13(7,7%)	p>0.05
Тромбоз КА:	n=2 из 31(6,4%)	n=0 из 28	p>0.05
1. ЗМЖВ	n=1 из 2	-	
2. ПКА	n=1 из 2	-	
Кальциноз КА	n=1 из 31(3,2%)	n=2 из 28(7,1%)	p>0.05
Осложнения КАГ: тромбоз лучевой артерии	n=2 из 31(6,4%) n=2 из 2	n=0 из 28 -	p>0.05
Шунтография при проведении коронарографии	n=1 из 31(3,2%)	n=1 из 28(3,6%)	p>0.05(~)
Без проведения КАГ: отказ пациента медицинские противопоказания	n=5 из 45(11,1%) n=1 из 5 n=4 из 5	n=2 из 38(5,3%) n=1 из 2 n=1 из 2	p>0.05

Обозначения: p>0,05 — различия статистически незначимы; p <0,05 — различия статистически значимы; "~" означает, что различия минимальны и явно не значимы.

Из вышеуказанной таблицы следует, что по большинству коронарных артерий (ЛКА ствол, ПКА, ПМЖВ, ПНА, ОВ, ДВ, ВТК, ЗБВ) не выявлено статистически значимых различий в частоте их стенозирования. Это говорит о том, что общая тяжесть и распространенность хронического атеросклеротического поражения коронарного русла была схожей в обеих группах. Хотя общая частота окклюзий не достигла статистической значимости, была четкая тенденция к их более частому выявлению в группе умерших (58.1% против 46.4%). Крайне важно, что тромбоз коронарных артерий был зафиксирован исключительно в группе умерших (6.4% против 0%). Тромбоз лучевой артерии как осложнение коронарографии также был отмечен только в группе умерших. Это может быть как случайным совпадением, так и маркером более тяжелого исходного протромботического статуса и уязвимости сосудов у этих пациентов. Более высокая доля пациентов, которым не смогли провести КАГ из-за медицинских противопоказаний, в группе умерших (11.1% против 5.3%) также косвенно свидетельствует об их изначально более тяжелом состоянии. Основным фактором, ассоциированным с летальным исходом у пациентов с сочетанной патологией (ОИМ, пневмония и COVID-19), является не столько общая распространенность атеросклероза, сколько развитие острых тромботических осложнений (окклюзии, тромбоз КА).

3.2. Особенности биохимических изменений у пациентов COVID-19 с острым инфарктом миокарда в группах умерших и выписанных из стационара пациентов

Главным диагностическим критерием ОИМ является подъем и последующее постепенное снижение концентрации одного из сывороточных тропонинов (Тн) в сочетании, по меньшей мере, с одним из следующих признаков: клинические симптомы и (или) изменения ЭКГ, свидетельствующие об ишемии миокарда. Увеличение концентрации тропонина в крови пациента выше 0,5 нг/мл является биохимическим

маркером некроза миокарда [100]. Оценка динамики концентрации мышечного белка тропонина в крови пациентов с острым коронарным синдромом в проведенном исследовании позволила установить, что в группах умерших и выписанных из стационара пациентов с COVID-19 и симптоматикой ОКС число пациентов с повышением концентрации тропонина свыше 0,5 пг/мл составляло 82-87% (табл.3.3).

Таблица 3.3. Данные об изменении концентрации тропонина в периферической крови у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда в группах умерших и выписанных из стационара пациентов.

Характер изменений уровня тропонина в крови	Умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n= 45) Группа 1	Выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=38) Группа 2	p-value
Число пациентов с повышением тропонина более 0,5 пг/мл	n= 27 из 31 (87,1%)	n= 24 из 29 (82,7%)	p>0.05
Средние повышенные значения тропонина и пределы колебаний (пг/мл)	18,4±19,5 (0,90-50) n=27	16,5±18,8 пг/мл (0,52-50) n=24	p>0.05
Число пациентов с уровнем тропонина выше 50 пг/мл	n=5 из 27 (18,5%)	n=4 из 29 (13,8%)	p>0.05
Число пациентов со значениями тропонина ниже 0,5 пг/мл	n=4 из 31 (12.9%)	n=5 из 29 (17,2%)	p>0.05

Обозначения: p>0,05 — различия статистически незначимы; p <0,05 — различия статистически значимы.

На основании представленных данных можно сделать вывод об отсутствии статистически значимых различий в основных параметрах тропонина. По всем проанализированным показателям — частота повышения

тропонина, средний уровень повышения, доля пациентов с экстремально высокими значениями (>50 пг/мл) и доля пациентов с нормальным уровнем — не выявлено статистически значимых различий между группой умерших и группой выписанных больных ($p>0,05$). Средний уровень тропонина в группе с неблагоприятным исходом (18,4 пг/мл) был несколько выше, чем в группе выживших (16,5 пг/мл), но эта разница не достигла статистической значимости. Аналогично, доля пациентов с критически высокими значениями (>50 пг/мл) была сопоставимой в обеих группах. Факт повреждения миокарда не является предиктором исхода и не позволяет достоверно прогнозировать летальный исход. Таким образом, положительный тест на тропонин у пациентов с ОИМ, пневмонией и COVID-19 следует расценивать как маркер серьезного состояния и высокого риска. Однако для прогноза исхода у конкретного пациента нельзя опираться только на уровень тропонина. Необходима комплексная оценка, включающая возраст, сопутствующие заболевания, тяжесть дыхательной и сердечной недостаточности, маркеры системного воспаления и другие показатели.

Таблица 3.4. Показатели концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда в двух группах пациентов.

Концентрация интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови. Норма 0-7 пг/мл	Умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19, n= 27 из 45 Группа 1	Выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19, n=31 из 38 Группа 2	p-value
1. Средняя максимальная концентрация ИЛ-6 в крови (пг/мл)	636±756 (17-3211)	224±334 (3,3-1268)	P <0.05
2. Средняя минимальная концентрация (пг/мл)	325±515 (12-2305)	73± 102 (3,3-425)	P <0.05
3. Нормальные значения (% от общего)	n=0 из 27 (0%)	n=10 из 31 (32,2%)	P <0.001

Продолжение таблицы 3.4

4. Высокие значения	n=27 из 27 (100%)	n=26 из 31 (83,8%)	P >0.05
5. Нет данных	n=18 из 45 (40%)	n=7 из 38 (18,4%)	P <0.05
6. Динамика в стационаре	n=9 из 27 (33%)	n=15 из 31 (48,4%)	P <0.05
6а. Без динамики	n=0 из 9	n=0 из 15	
6б. Снижение	n=1 из 9 (11,1%)	n=9 из 15 (60%)	
6в. Увеличение	n=8 из 9 (88,9%)	n=6 из 15 (40%)	
6г. Нет сведений	n=18 из 27 (66,6%)	n=16 из 31 (51,6%)	
6д. Без исследований	n=18 из 45 (40%)	n=7 из 38 (18,4%)	
С концентрацией выше 1000 пг/мл	n=10 из 27 (37%)	n=4 из 31 (13,3%)	P <0.05

Обозначения: $p > 0,05$ — различия статистически незначимы; $p < 0,05$ — различия статистически значимы; $p < 0,001$ — различия статистически высоко значимы.

Из полученных данных видно, что максимальные и минимальные уровни ИЛ-6 были достоверно выше в группе умерших пациентов по сравнению с выжившими. Это указывает на то, что абсолютный уровень гипевоспаления, опосредованного ИЛ-6, является критическим фактором, определяющим выживаемость. Крайне высокие значения (>1000 пг/мл) встречались в группе умерших почти в 3 раза чаще (37% против 13,3%), что делает этот порог важным предиктором неблагоприятного исхода. Наблюдается также статистически значимая разница в динамике между группами. У выживших пациентов в 60% случаев наблюдалось снижение уровня ИЛ-6, в то время как у умерших пациентов доминировало увеличение концентрации (88,9%). Таким образом, можно сделать следующий вывод: концентрация интерлейкина-6 является мощным прогностическим биомаркером, позволяющим стратифицировать риск летального исхода у пациентов с ОИМ, пневмонией и COVID-19. Данные убедительно свидетельствуют в пользу рутинного измерения и мониторинга ИЛ-6 у данной категории тяжелых пациентов для раннего выявления группы высочайшего риска и, возможно, более агрессивного противовоспалительного лечения (например, с применением блокаторов рецепторов ИЛ-6).

3.3. Основные изменения показателей гемостаза у пациентов с COVID-19 –ассоциированной пневмонией и инфарктом миокарда в двух группах сравнения

Состояние гемостаза у пациентов COVID-19 и острым инфарктом миокарда может существенно изменяться, как под влиянием генерализованного вирусного воспаления, механизмов активации клеточного тромбоцитарного звена, нарушений капиллярного кровотока, высокой гипотермии с гиповолемией, респираторного обезвоживания при тахипноэ, так и медикаментозных воздействий с применением низкомолекулярных гепаринов для стандартной профилактики тромботических осложнений и проведения обязательной двойной терапии антиагрегантами после выполнения процедур коронарной инструментальной реваскуляризации [82].

Таблица 3.5. Исходные значения показателя АЧТВ в крови у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда в двух группах пациентов.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) Норма 22-30 сек	Умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19, n= 40 из 45 Группа 1	Выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19, n=33 из 38 Группа 2	p-value
1.Средние максимальные значения АЧТВ (сек) и пределы колебаний	62,3±56,2 (25,8-200)	28,4±4,57 (19,4-40,1)	P <0.05
2.Средние минимальные значения (сек)	27,6±5,5 (20.0-48,0)	26,8±3,67 (19,4-37,5)	P >0.05
3.Нормальные значения (% от общего)	n=17 из 40 (42,5%)	n=26 из 33 (78,8%)	P <0.05
4.Высокие значения	n=21 из 40(52,5%)	n=5 из 33 (15,1%)	P <0.05
5.Низкие значения	n=2 из 40 (5%)	n=2 из 33 (6,1%)	P >0.05
6.Нет данных	n=5 из 45 (11,1%)	n=5 из 38 (13,1%)	P >0.05
7.Динамика в стационаре	n=24 из 45 (53,3%)	n=13 из 33 (39,4%)	P >0.05
7а.Без динамики	n=11 из 24 (45,8%)	n=7 из 13 (53,8%)	P >0.05

Продолжение таблицы 3.5

7б.Снижение	n=4 из 24 (16,7%)	n=4 из 13 (30,7%)	P >0.05
7в.Увеличение	n=11 из 24 (45,8%)	n=2 из 13 (15,4%)	P <0.05
8.Нет сведений	n=16 из 40 (40%)	n=20 из 38 (52,6%)	P >0.05
9. Без исследований	n=5 из 45 (11,1%)	n=4 из 38 (10,5%)	P >0.05

Обозначения: $p > 0,05$ — различия статистически незначимы; $p < 0,05$ — различия статистически значимы;

На основании представленных данных можно сделать следующие ключевые выводы: нарушение коагуляции является прогностически значимым фактором. Наиболее яркое и статистически значимое различие между группами выживших и умерших пациентов наблюдается в максимальных значениях АЧТВ. В группе умерших среднее максимальное АЧТВ было более чем в 2 раза выше (62,3 сек), чем в группе выживших (28,4 сек), и демонстрировало огромный разброс вплоть до 200 секунд. Это указывает на выраженную гипокоагуляцию, которая является тяжелым осложнением и плохим прогностическим признаком, особенно у пациентов с ОИМ, пневмонией и COVID-19. В группе умерших высокие значения АЧТВ встречались достоверно чаще (52,5% против 15,1% в группе выживших). Соответственно, нормальные значения АЧТВ были достоверно чаще у выписанных пациентов (78,8% против 42,5% в группе умерших). Увеличение АЧТВ (еще большее удлинение) в течение госпитализации было достоверно более частым явлением в группе умерших (45,8% против 15,4%). Это свидетельствует о прогрессировании коагулопатии и ухудшении состояния пациента. Минимальные значения АЧТВ и низкие значения не имели прогностической ценности в данном исследовании. Различия между группами по этим параметрам были статистически незначимы. Необходимо отметить, что наибольшую опасность представляет не просто исходно высокий показатель, а его прогрессирующий рост в условиях стационара, что отражает развитие тяжелой коагулопатии. Мониторинг АЧТВ и своевременная коррекция причин его удлинения (например, контроль антикоагулянтной

терапии, лечение ДВС-синдрома) могут быть критически важны для улучшения исходов у данной категории тяжелых больных.

Оценку характера изменений свертываемости крови во 2-й фазе - образования тромбина из протромбина (ПВ) оценивали по значениям в крови пациентов показателей протромбиновое, тромбиновое время и показатель МНО. Тромбин является сериновой протеазой, компонентом системы свёртывания крови, фактором свёртывания IIa в организме человека и животных. Относится к ферментам класса гидролаз и катализирует гидролиз пептидных связей, образованных остатками аргинина и лизина, обладает ограниченной субстратной специфичностью. Главная его функция — превращение фибриногена в фибрин и формирование тромботических масс.

Таблица 3.6. Исходные значения показателей протромбиновое (ПВ) и тромбиновое время (ТВ) и их динамика в стационаре у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда в двух группах сравнения.

Протромбиновое время (ПВ). Норма 9-12 сек Показатели ПВ	Умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 n= 37 из 45 Группа 1	Выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 n= 32 из 38 Группа 2	p-value
1.Средние максимальные значения ПВ крови (сек) и пределы колебаний	22,2±9,45 (12,9-37,8)	17,3±3,67 (10,8-28,4)	P <0.05
2. Средние минимальные значения (сек), пределы колебаний	14,1±2,71 (11,8-20,8)	12,8±2,24 (10,2-21,6)	P >0.05
3.Нормальные значения (% от общего)	n=5 из 37 (13,5%)	n=22 из 32 (68,7%)	P <0.001
4.Высокие значения	n=32 из 37 (86,5%)	n=20 из 32 (62,5%)	P <0.05
5.Низкие значения	n=0	n=0	

Продолжение таблицы 3.6

6.Нет данных	n=8 из 45 (17,8%)	n=6 из 38 (15,8%)	P >0.05
7.Динамика в стационаре	n=14 из 37 (37,8%)	n= 16 из 32(50%)	P >0.05
7а.Без динамики	n=4 из 14 (28,6%)	n=6 из 16 (37,5%)	P >0.05
7б.Снижение	n=1 из 14 (7,1%)	n=4 из 16 (25%)	P >0.05
7в.Увеличение	n=9 из 14 (64,3%)	n=6 из 16 (37,5%)	P <0.05
7г.Нет сведений	n=23 из 37 (62,2%)	n=16 из 32 (50%)	P >0.05
8. Без исследований	n=8 из 45 (17,8%)	n=6 из 38 (15,8%)	P >0.05
Тромбиновое время (ТВ). Норма 16-25 сек. Число исследований	n=7 из 45	n=11 из 38	P >0.05
Средние значения ТВ (сек) Пределы колебаний	22,4±2,9 (18,1-27,1)	26,6±18,0 (16,8-79,8)	P >0.05
Число значений выше нормы	n=1 из 7 (14,3%)	n=2 из 11 (18,2%)	P >0.05

Обозначения: $p > 0,05$ — различия статистически незначимы; $p < 0,05$ — различия статистически значимы; $p < 0,001$ - различия статистически высоко значимы.

По данным таблицы 3.6 наблюдается статистически значимое ухудшение показателей ПВ в группе умерших пациентов по сравнению с выписанными. Максимальные значения ПВ были достоверно выше в группе умерших (22,2 сек против 17,3 сек, $p < 0,05$). Это указывает на более выраженное угнетение системы свертывания крови по внешнему пути, что является признаком тяжелой печеночной дисфункции или критического дефицита факторов свертывания. Крайне значимая разница в доле пациентов с нормальными значениями ПВ: у выписанных их было 68,7%, а у умерших — лишь 13,5% ($p < 0,001$). Соответственно, высокие значения ПВ встречались у 86,5% умерших против 62,5% выписанных ($p < 0,05$). Среди пациентов, у которых отслеживалась динамика, увеличение ПВ (то есть дальнейшее удлинение времени свертывания) достоверно чаще наблюдалось в группе умерших (64,3% против 37,5%, $p < 0,05$). Это свидетельствует о прогрессировании коагулопатии и ухудшении состояния пациента. Напротив, в группе выписанных была тенденция к более частому снижению ПВ (25% против

7,1%), хотя из-за малой выборки эта разница не достигла статистической значимости. Это говорит о положительной динамике и восстановлении функции свертывающей системы на фоне лечения. По параметру ТВ статистически значимых различий между группами не выявлено. Таким образом, удлинение протромбинового времени является важным прогностическим фактором летального исхода у пациентов с ОИМ, пневмонией и COVID-19. Высокие исходные значения ПВ и их прогрессирующее увеличение в стационаре тесно ассоциированы с повышенным риском смерти. Мониторинг ПВ и активная коррекция причин его удлинения (например, дисфункция печени, ДВС-синдром, дефицит витамина К) могут быть критически важными для улучшения исходов у данной категории тяжелых больных.

Таблица. 3.7. Исходные значения показателя международное нормализованное время (МНО) и его динамика у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда в двух группах сравнения.

Международное нормализованное отношение (МНО) Норма 0,95-1,10	Умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 n= 41 из 45 Группа 1	Выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 n=38 из 38 Группа 2	p-value
1.Средние максимальные значения МНО и пределы колебаний	1,80±0,83 (1,31-4,88)	1,21±0,27 (0,94-2,63)	P <0.05
2.Средние минимальные значения и пределы колебаний	1,20±0,15 (1,02-1,46)	1,18±0,28 (0,94-2,63)	P >0.05
3.Нормальные значения (% от общего) и пределы колебаний	n=15 из 43 (34,9%)	n=14 из 38 (36,8%)	P >0.05
4.Высокие значения	n=38 из 43 (88,4%)	n=23 из 38 (60,5%)	P <0.05

Продолжение таблицы 3.7

5. Низкие значения	n= 0 из 43	n= 1 из 38 (2,6%)	P >0.05
6. Нет данных	n=2 из 45 (4,4%)	n=0	P >0.05
7. Динамика в стационаре	n=27 из 43 (62,8%)	n=16 из 38 (42,1%)	P <0.05
7а. Без динамики	n=10 из 27 (37,0%)	n=11 из 22 (50%)	P >0.05
7б. Снижение	n=3 из 27 (11,1%)	n=8 из 22 (36,4%)	P <0.05
7в. Увеличение	n=14 из 27 (51,8%)	n=2 из 22 (9,1%)	P <0.05
7г. Нет сведений	n=18 из 45 (17,8%)	n=22 из 38 (57,9%)	P <0.05
8. Без исследований	n=2 из 45 (4,4%)	n=0 из 38	

Обозначения: $p > 0,05$ — различия статистически незначимы; $p < 0,05$ — различия статистически значимы.

Из данных вышеуказанной таблицы следует, что нарушения коагуляции являются прогностическим фактором: у пациентов с летальным исходом (Группа 1) достоверно чаще наблюдалась значительная активация системы свертывания крови. Среднее максимальное МНО в группе умерших (1.80) было значительно выше, чем в группе выживших (1.21). Это одно из самых ярких различий между группами. Почти у 90% умерших пациентов хотя бы раз регистрировалось повышенное МНО, против 60% в группе выживших. В группе умерших у тех, у кого изучалась динамика, более чем в половине случаев (51.8%) наблюдалось увеличение МНО во время госпитализации. Это указывает на прогрессирование коагулопатии. В группе выживших, напротив, самой частой динамикой было снижение МНО (36.4%), что говорит о нормализации состояния системы гемостаза в ответ на лечение. Отсутствие динамики МНО также было более характерно для выживших, что может трактоваться как стабильное, контролируемое состояние.

Таким образом, показатель МНО, в частности его максимальные значения и тенденция к увеличению во время госпитализации, является значимым прогностическим маркером у пациентов с сочетанной патологией (ОИМ, пневмония и COVID-19). Прогрессирующее повышение МНО, вероятно, отражает развитие тяжелой коагулопатии потребления и ассоциировано с повышенным риском летального исхода. Напротив, стабилизация или снижение МНО в процессе лечения является благоприятным признаком.

Гематологический показатель концентрации D-димера в норме отражает состояние третьей фазы свертывания крови — образования и распада фибринового тромба. D-димер — фрагмент белка-фибрина, который образуется при лизисе тромба. Уровень D-димера в пределах нормы с точностью до 90% исключает повышенное тромбообразование. Динамика данного показателя отражена в таблице 3.8.

Таблица 3.8. Исходная концентрация D-димера и динамика показателя в стационаре у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда в двух группах сравнения.

Концентрация D-димера в крови пациентов. Норма 14-500 нг/мл. Показатели концентрации D-димера	Умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 n= 45 из 45 Группа 1	Выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 n=37 из 38 Группа 2	p-value
1.Средняя максимальная концентрация D-димера в крови (нг/мл) и пределы колебаний	2688±2918 (437-10000)	2196±1847 (325-8890)	P >0.05
2.Средняя минимальная концентрация (нг/мл) и пределы колебаний	3965±3452 (512-10000)	1440±1158 (272-4604)	P <0.05
3.Нормальные значения (% от общего)	n=6 из 45 (13,3%)	n=7 из 37(18,9%)	P >0.05
4.Высокие значения	n=44 из 45 (97,8%)	n=33 из 37(89,2%)	P >0.05
5.Нет данных	n=0 из 45	n=1 из 38 (2,6%)	P >0.05
6. Динамика в стационаре	n=25 из 45 (55,5%)	n=17 из 37(45,9%)	P >0.05
6а. Без динамики	n=4 из 25 (16%)	n=1 из 17 (5,9%)	P >0.05
6б. Снижение	n=6 из 25 (24%)	n=8 из 17 (47%)	P >0.05
6в. Увеличение	n=15 из 25 (60%)	n=7 из 17 (41,1%)	P >0.05
6г. Нет сведений	n=20 из 45 (44,4%)	n=20 из 37 (54%)	P >0.05

Продолжение таблицы 3.8

бд. Без исследований	n=0 из 25	n=1 из 38 (2,6%)	P >0.05
7. С концентрацией выше 5000 нг/мл	n=13 из 45 (28,9%)	n=2 из 37 (5,4%)	P <0.05

Обозначения: $p > 0,05$ — различия статистически незначимы; $p < 0,05$ — различия статистически значимы.

На основе представленных данных можно сделать следующие выводы: высокий уровень Д-димера — общий признак тяжелого состояния. В обеих группах подавляющее большинство пациентов (97.8% и 89.2%) имели повышенные значения Д-димера, что указывает на активный процесс тромбообразования и фибринолиза при ОИМ, пневмонии и COVID-19.

Наиболее важным прогностическим фактором является не разовый пик, а стабильно высокий уровень. Разница в средней максимальной концентрации между группами не была статистически значимой. Однако средняя минимальная концентрация была достоверно выше в группе умерших (3965 нг/мл против 1440 нг/мл, $p < 0.05$). Это означает, что у выживших пациентов уровень Д-димера в ходе лечения значительно снижался, в то время как у умерших он оставался стабильно высоким, что свидетельствует о неконтролируемом процессе тромбообразования.

Критически высокие значения (> 5000 нг/мл) являются грозным прогностическим маркером. Наличие концентрации Д-димера выше 5000 нг/мл было достоверно связано с летальным исходом (28.9% в группе умерших против 5.4% в группе выживших, $p < 0.05$). Этот порог можно рассматривать как индикатор крайне высокого риска. Динамика показателя имеет клиническое значение. Хотя из-за малого количества наблюдений статистическая значимость не была достигнута, прослеживаются четкие тенденции: среди умерших пациентов, у которых отслеживалась динамика, у большинства (60%) наблюдался рост уровня Д-димера. Среди выживших, напротив, почти у половины (47%) отмечалось снижение показателя. Это подтверждает вывод о том, что положительная динамика (снижение) уровня Д-димера на фоне терапии ассоциирована с благоприятным исходом.

3.4. Особенности медикаментозного лечения у пациентов с COVID-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда в группах умерших и выживших пациентов

Таблица. 3.9. Препараты противовирусной и антицитокиновой терапии, использованные у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда с различными исходами заболевания.

Противовирусные и антицитокиновые препараты, дозы	Умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19, n= 45 Группа 1	Выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19, n=38 Группа 2	p-value
Всего пациентов, получавших противовирусные препараты Без препаратов 1 преп. 2 преп. 3 преп. 4 преп. 5 преп. и больше	n=30 из 45 (66,7%) n=15 (33,3%) n=11 из 30 (36,7%) n=10 из 30 (33,3%) n=5 из 30 (16,7%) n=4 из 30 (13,3%) n=0	n=23 из 38 (60,5%) n=15 (39,5%) n=8 из 23 (34,8%) n=10 из 23 (43,5%) n=4 из 23 (17,4%) n=1 из 23 (4,3%) n=0	P >0.05
1.Барицитиниб (4 мг) Доза 4 мг/сут Доза 8 мг/сут Число дней терапии	n=11 из 45 (24,4%) n=8 из 11 (72,7%) n=3 из 11 (27,3%) 71 (6,45 дн. у 1 пац.)	n=7 из 38 (18,4%) n=4 из 7 (57,1%) n=3 из 7 (42,9%) 63 (9,0 дн. у 1 пац.)	P >0.05
2.Левелимаб (324 мг) Доза 162-324 мг/сут Доза 468 мг/сут Число дней терапии	n=13 из 45 (28,9%) n=13 из 13 (100%) n=0 15 (1,15 дн. у 1 пац.)	n=7 из 38 (18,4%) n=7 из 7 (100%) n=0 n=7 (1 дн. у 1 пац.)	P >0.05
3. Риамилловир (500-750 мг) Доза 250-500 мг/сут Доза 750 мг/сут Число дней терапии	n=6 из 45 (13,3%) n=1 из 6 n=5 из 6 23 (3,8 дня у 1 пац.)	n=3 из 38 (7,9%) n=0 n=3 из 3 9 (3,0 дн. у 1 пац.)	P >0.05

4. Ремдесивир (100 мг) Доза 100 мг/сут Доза 200 мг/сут Число дней терапии	n=22 из 45 (48,9%) n=10 из 22 (45,4%) n=12 из 22 (54,6%) 74 (3,4 дн. у 1 пац.)	n=13 из 38 (34,2%) n=5 из 13 (38,5%) n=8 из 13 (61,5%) 47(3,6 дн. у 1 пац.)	P >0.05
5. Тоцилизума (400 мг) Доза 400 мг/сут Доза 600-800 мг/сут Число дней терапии	n=3 из 45 (6,7%) n=3 из 3 n=0 3 (1 дн. у 1 пац.)	n=1 из 38 (4,3%) n=0 n=1 из 1 1 (1 дн. у 1 пац.)	P >0.05
6. Фавипиравир (1,2г) Доза 1200 -2400 мг/сут Доза 3200-3600 мг/сут Число дней терапии	n=10 из 45 (22,2%) n=6 из 10(60%) n=4 из 10 (40%) 38 (3,8 дн. у 1 пац.)	n=23 из 38 (60,5%) n=16 из 23 (69,6%) n=7 из 23(30,4%) 67 (3,3 дн. у 1 пац.)	P <0.05

Обозначения: p >0,05 — различия статистически незначимы; p <0,05 — различия статистически значимы.

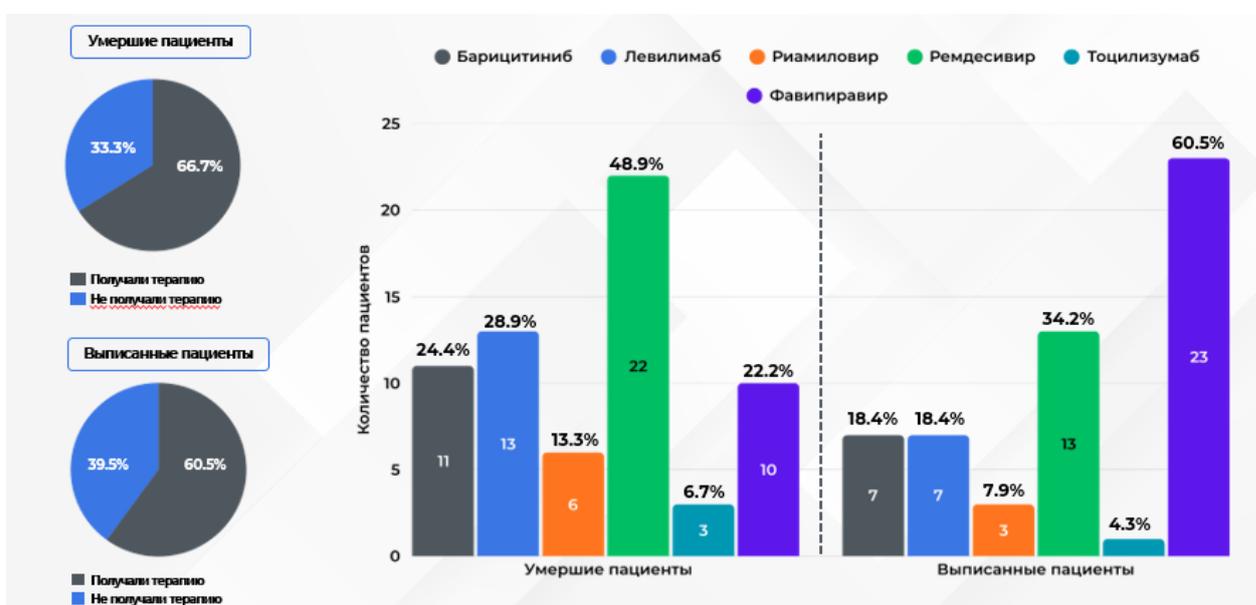


Рис. 3.1. Сравнение частоты назначения препаратов противовирусной и антицитокиновой терапии, использованных у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда с различными исходами заболевания.

На основе представленных данных можно сделать следующие выводы: наиболее разительное различие между группами продемонстрировал Фавипиравир. В группе выписанных его получали 60.5% пациентов, что почти в 3 раза больше, чем в группе умерших (22.2%). Различие является статистически значимым (p <0.05). В рамках данной когорты применение Фавипиравира продемонстрировало сильную обратную связь с летальностью.

Это позволяет предположить, что данный препарат мог оказывать положительный эффект на выживаемость у данной конкретной группы пациентов (с сочетанием ОИМ, пневмонии и COVID-19). Является наиболее перспективным кандидатом для дальнейшего изучения в качестве потенциально эффективного средства. Ремдесивир применялся почти у половины пациентов (48.9%) в группе умерших и у трети (34.2%) в группе выписанных. Хотя формально p -value может быть >0.05 , наблюдается четкая тенденция к более частому назначению в группе с летальным исходом. Вероятнее всего, данное распределение свидетельствует о «смещении по показаниям». Ремдесивир, вероятно, назначался более тяжелым пациентам, у которых изначально был выше риск неблагоприятного исхода. Таким образом, более высокая частота его применения в группе умерших не говорит о неэффективности препарата, а скорее отражает его использование в сложных клинических ситуациях. Небольшая разница в частоте применения Барицитиниба (24.4% в Группе 1 против 18.4% в Группе 2), которая, вероятно, статистически не значима ($p > 0.05$). Средняя продолжительность терапии была несколько выше в группе умерших (6.45 дней против 9.0 дней на пациента). Значимой связи между применением Барицитиниба и исходом заболевания в данном исследовании выявить не удалось. Небольшие различия могут быть случайными или связанными с индивидуальными особенностями пациентов. Левилимаб назначался чаще в группе умерших (28.9% против 18.4%), но различие, вероятно, не достигает статистической значимости ($p > 0.05$). Обращает на себя внимание очень короткий средний курс терапии (около 1 дня) в обеих группах. Как и в случае с Ремдесивиром, более частое применение в группе умерших может быть маркером более тяжелого течения болезни и выраженного «цитокинового шторма», что и стало показанием для его назначения. Короткий курс терапии может объясняться быстрым летальным исходом, не позволившим завершить запланированный курс лечения.

Риамилловир применялся у 13.3% умерших и 7.9% выписанных. В группе умерших чаще использовалась более высокая суточная доза (750 мг) и средняя продолжительность курса была больше (3.8 дня против 3.0 дней). Различие не является статистически значимым из-за малого количества случаев. Нельзя

сделать однозначных выводов о его влиянии на исход. Более длительный курс и высокая доза в группе умерших, опять же, могут быть следствием попытки купировать более тяжелую вирусную нагрузку. Тоцилизумаб был назначен всего 3 пациентам в группе умерших и 1 в группе выписанных. Во всех случаях курс составлял всего 1 день. Из-за крайне малого количества случаев сделать какой-либо клинически значимый вывод об эффективности Тоцилизумаба невозможно.

Таблица 3.10. Антибактериальные препараты (АП) и частота их использования у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда с различными исходами заболевания.

АП препараты, дозы	Умершие пациенты с ОИМ, COVID-19 и пневмонией, n=45, Группа 1	Выписанные пациенты с ОИМ, COVID-19 и пневмонией, n=38, Группа 2	p-value
Число пациентов, получавших антибактериальную терапию (% от общего)	n=42 из 45 (93,3%)	n=15 из 38(39,5%)	P <0,05
1 преп.	n=3 из 42 (7,1%)	n=1 из 15(6,7%)	
2 преп.	n=9 из 42(21,4%)	n=5 из 15(33,3%)	
3 преп.	n=6 из 42 (14,3%)	n=3 из 15(20%)	
4 преп.	n=9 из 42 (21,4%)	n=3 из 15(20%)	
5 преп. и более	n=15 из 42 (35,7%)	n=3 из 15(20%)	
Комбинации препаратов:			
Антибиотик + метронидазол	n=5 из 45(11,1%)	n=7 из 38 (18,4%)	P >0,05
Антибиотик + ко-тримаксозол	n=1 из 45 (2,4%)	n=0	P >0,05
Антибиотик + нитрофураны	n=1 из 45(2,4%)	n=0	P >0,05
Без препаратов	n=3 из 45(6,7%)	n=23 из 38(60,5%)	P <0,05
Ампициллин+сульбактам (0,5 г+0,25 г. в 1 фл.)	n=5 из 45 (11,1%)	n=2 из 38 (5,3%)	P >0,05
Доза 1-2 фл.	n=1 из 5	n=1 из 2	
Доза 3-4 фл.	n=4 из 5	n=1 из 2	
Число дней терапии	22 (4,4 дня у 1 ац.)	8(4 дня у 1 пац.)	

Продолжение таблицы 3.10

Амоксициллин+клавулановая кислота (1 г+200 мг в 1 фл.) Доза 1-2 фл. в сут. Доза 3-9 фл. в сут. Число дней терапии	n=6 из 45(13,3%) n=2 из 6 n=4 из 6 20 (3,3 дн. у 1 пац.)	n=4 из 38 (10,5%) n=2 из 4 n=2 из 4 8 (2,0 дня у 1пац.)	P >0,05
Пиперациллин+тазобактам (4000 мг+500 мг) Доза 1-2 фл. в сут. Доза 3-4 фл. в сут. Число дней терапии	n=5 из 45(11,1%) n=4 из 5 n=1 из 5 31(6,2 дн. у 1пац.)	n=2 из 38 (5,3%) n=1 из 2 n=1 из 2 16(8 дн. у 1 пац.)	P >0,05
Пенициллины (сумма)	n=16 из 45(35,5%)	n=14 из 38(36,8%)	P >0,05
Полимиксин В (50мг) Доза 50-100 мг/сут Доза 200-300 мг/сут Число дней терапии	n=3 из 42 (7,1%) n=1 из 3 n=2 из 3 8 (2,7 дня у 1пац.)	n=0 - - -	P >0,05
Левифлоксацин (500 мг) Доза 250-500 мг/сут Доза 750-1000 мг/сут Число дней терапии	n=7 из 45 (15,5%) n=5 из 7 n=2 из 7 20 (2,85 дн. у 1пац)	n=2 из 38 (5,3%) n=2 из 2 n=0 9 (4,5 дн. у 1 пац.)	P >0,05
Моксифлоксацин (400 мг) Доза 400 мг/сут Число дней терапии	n=1 из 45 (2,2%) n=1 из 1 10 (10 дн. у 1 пац.)	n=0 - -	P >0,05
Норфлоксацин (400 мг) Доза 400 мг/с Число дней терапии	n=2 из 45 (4,4%) n=2 из 2 5 (2,5 дн. у 1 пац.)	n=0 - -	P >0,05
Фторхинолоны (сумма)	n=10 из 45 (22,2%)	n=2 из 38 (5,3%)	P <0,05
Цефепим+сульбактам (1000 мг+1000 мг) Доза 1-2 фл. в сут. Доза 4 фл. в сут. Число дней терапии	n=21 из 45 (46,7%) n=14 из 21 (66,7%) n=7 из 21 (33,3%) 129 (6,1 дня у 1пац.)	n=7 из 38 (18,4%) n=4 из 7 n=3 из 7 31(4,42 дн. у пац.)	P <0,05
Цефоперазон+сульбактам (1000 мг+1000 мг) Доза 1-2 фл. в сут. Доза 4 фл. в сут. Число дней терапии	n=6 из 45 (13,3%) n=2 из 6 n=4 из 6 26 (4,3 дня у 1пац.)	n=0 - - -	P <0,05
Цефотаксим+сульбактам (1000 мг+500 мг) Доза 2-3 фл. в сут. Доза 4-6 фл. в сут. Число дней терапии	n=4 из 45(8,9%) n=1 из 4 n=3 из 4 17(4,25 дн. у 1 пац.)	n=5 из 38 (13,1%) n=4 из 5 n=1 из 5 27(5,4 дн. у 1пац.)	p>0,05

Цефтриаксон (250 и 500 мг) Доза 1 г. в сут. Доза 2-4 г. в сут. Число дней терапии	n=4 из 45 (8,9%) n=3 из 4 n=1 из 4 13 (3,25 дн. у 1пац.)	n=1 из 38 (2,6%) n=0 n=1 8 (1 дн. у 1 пац.)	p>0,05
Цефтриаксон+сульбактам (1000 мг+500мг) Доза 2 фл. в сут. Число дней терапии	n=4 из 45 (8,9%) n=4 из 4 22(5,5дн. у 1 пац.)	n=0 - -	P >0,05
Цефалоспорины (сумма)	n=39 из 45 (86,7%)	n=13 из 38(34,2%)	P <0,05
Имипенем+циластатин (500 мг+500 мг) Доза 1-3 фл/сут. Доза 4 фл/сут. Число дней терапии	n=2 из 45(4,4%) n=2 из 2 n=0 7(3,5 дней у 1 пац.)	n=2 из 38(5,3%) n=1 n=1 11(5,5дн. у 1 пац.)	P >0,05
Меропенем (1000 мг) Доза 2-3 г/сут Доза 4-9 г/сут Число дней терапии	n=15 из 45 (33,3%) n=13 из 15 (86,7%) n=2 из 15 (13,3%) 54(3,6 дня у 1 пац.)	n=0 - - -	P <0,05
Карбапенемы (сумма)	n=17 из 45 (37,7%)	n=2 из 38 (5,3%)	P <0,05
Амикацин (250 мг) Доза 500-1000 мг Доза 1500 мг Число дней терапии	n=3 из 45 (6,7%) n=2 из 3 n=1 из 3 24 (8,0 дня у 1 пац.)	n=3 из 38 (7,9%) n=1 n=2 15 (5 дн. у 1 пац.)	P >0,05
Ванкомицин (0,5 г) Доза 0,5-1 г/сут. Доза 2-8 г/сут. Число дней терапии	n=8 из 45 (17,8%) n=6 из 8 n=2 из 8 19 (2,37 дн. у 1пац.)	n=6 из 38 (15,8%) n=4 из 6 n=2 из 6 13(2,2 дня у 1 пац.)	P >0,05
Колистемитат (1 млн.ед. инг.) Доза 2 млн.ед./сут Доза 4 млн.ед./сут. Число дней терапии	n=3 из 45 (6,7%) n=3 из 3 n=0 7 (2,3 дня у 1 пац.)	n=1 из 38 (2,6%) n=0 n=1 14(14 дн. у 1 пац)	P >0,05
Тигециклин (50 мг) Доза 50-100 мг/сут Доза 200-300 мг/сут Число дней терапии	n=4 из 45(8,9%) n=4 n=0 15(3,75 дня у 1пац.)	n=0 - - -	P >0,05

Метронидазол 500мг) Доза сут. 500-1000 мг Доза сут. 1500-2000 мг Число дней терапии	n=6 из 45 (13,3%) n=3 и 6 n=3 из 6 42 (7 дн. у 1 пац.)	n=7 из 38 (18,4%) n=3 из 7 n=4 из 79 (5,6 дн. у 1 пац.)	P >0,05
--	---	--	---------

Обозначения и сокращения: p >0,05 — различия статистически незначимы; p <0,05 — различия статистически значимы; пац. – пациенты.

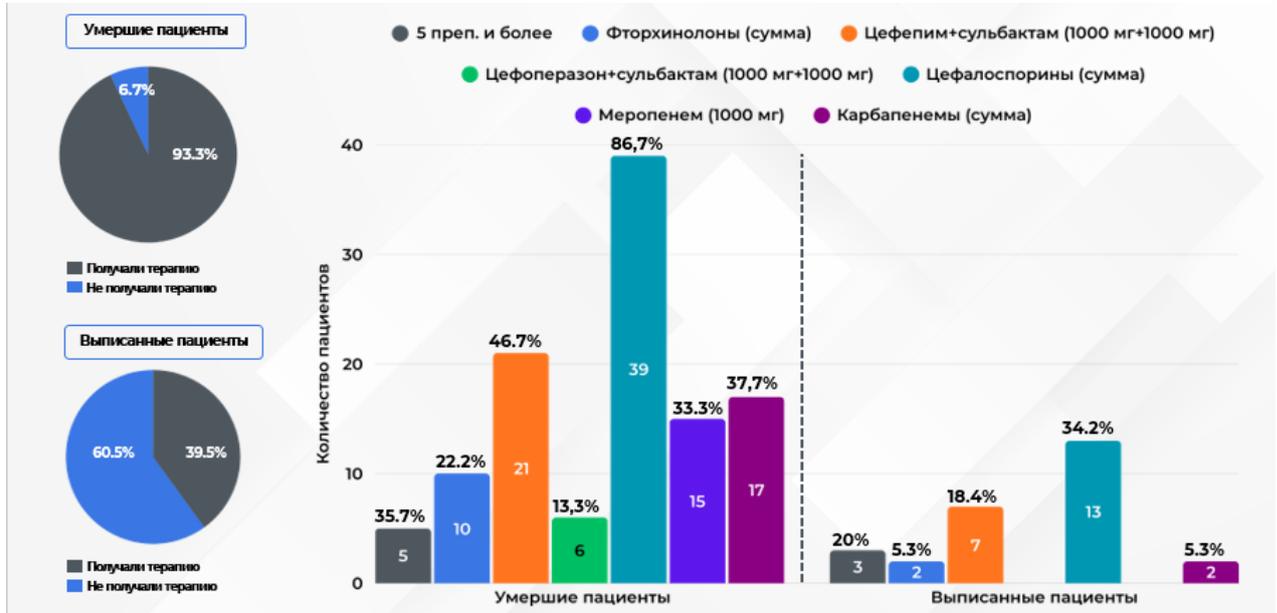


Рис. 3.2. Сравнение частоты назначения антибактериальных препаратов, использованных у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда с различными исходами заболевания.

Полученные данные из таблицы 3.10 демонстрируют значимые различия в тактике антибактериальной терапии между группами умерших и выписанных пациентов. Абсолютное большинство умерших пациентов (93.3%) получали антибиотики, в то время как в группе выживших терапию получали лишь 39.5% (p<0.001). В группе умерших значительно больше пациентов получали 5 и более антибактериальных препаратов одновременно (35.7% vs 20.0%), а сама структура назначения множественных препаратов статистически различается между группами (p=0.001). Это говорит о применении агрессивной, эскалационной терапии у тяжелейших пациентов, вероятно, с полирезистентной флорой или неэффективностью стартовых схем. Наиболее яркие различия наблюдаются в назначении антибиотиков последних линий, что является маркером тяжести состояния. Карбапенемы: назначены

37.7% умерших против всего 5.3% выживших ($p < 0.001$). Особенно показательное применение меропенема (33.3% vs 0%, $p < 0.001$). Цефалоспорины 3-4 поколения с ингибиторами β -лактамаз: крайне широко применялись в группе умерших (86.7% vs 34.2%, $p < 0.001$). Статистически значимо чаще использовались цефепим+сульбактам (46.7% vs 18.4%, $p=0.008$) и цефоперазон+сульбактам (13.3% vs 0%, $p=0.03$). Фторхинолоны также применялись значимо чаще в группе 1 (22.2% vs 5.3%, $p=0.034$). Другие препараты резерва, такие как тигециклин и полимиксин В, применялись только в группе умерших, хотя различие не достигло статистической значимости из-за малого числа случаев. В таблице представлены суммарные дни терапии и средний показатель на одного пациента. В группе умерших наблюдается тенденция к более длительным курсам АБТ по большинству позиций (например, цефепим+сульбактам: 6.1 дня vs 4.42 дня; меропенем: 3.6 дня), что косвенно свидетельствует о затяжном и тяжелом течении инфекционного процесса. Статистически незначимые различия по некоторым препаратам (например, пенициллины, ванкомицин, амикацин) указывают на их использование в обеих группах, вероятно, в качестве стартовой терапии или для лечения инфекций с известным профилем чувствительности.

Таким образом, тяжесть бактериальной инфекции была несопоставимо выше в группе умерших пациентов. Это подтверждается тотально более частым назначением АБТ, использованием схем с большим количеством препаратов и применением антибиотиков максимально широкого спектра действия и резерва. Тактика лечения в группе умерших характеризовалась как "терапия отчаяния" — интенсивное применение самых мощных доступных антибактериальных средств (карбапенемы, цефалоспорины 4-го поколения с сульбактамом, ванкомицин, тигециклин), что отражает борьбу с тяжелейшими, плохо поддающимися лечению нозокомиальными инфекциями на фоне COVID-19 и ОИМ. Низкая частота использования антибиотиков резерва в группе выживших говорит о том, что их инфекционные осложнения

были либо менее тяжелыми, либо вызваны более чувствительной флорой. Результаты убедительно демонстрируют, что агрессивная и поликомпонентная антибактериальная терапия являлась не причиной, а следствием крайне тяжелого состояния пациентов с сочетанной патологией (ОИМ + COVID-19 + пневмония), которое в конечном итоге привело к летальному исходу. Различия в подходах к АБТ между группами являются статистически значимыми и клинически обоснованными.

Таблица 3.11. Стероидные гормоны, используемые в терапии пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда с различными исходами заболевания.

Препараты, дозы	Умершие пациенты с ОИМ, COVID-19 и пневмонией, n=45, Группа 1	Выписанные пациенты с ОИМ, COVID-19 и пневмонией, n=38, Группа 2	p-value
Число пациентов, получавших препараты	n= 36 из 45(80%)	n=23 из 38(60,5%)	
Без препаратов	n=9 (20%)	n=15 (39,5%)	p <0.05
1. Дексаметазон:	n=33 из 45 (73,3%)	n=23 из 38(60,5%)	p >0.05
Различные дозировки:	n=55 из 33(167%)	n=29 из 23(126%)	
доза 2-12 мг в сут.	n=29 из 55 (52,7%)	n=25 из 29(86,2%)	p <0.05
доза 16-64 мг в сут.	n=26 из 55 (47,4%)	n=4 из 29(13,8%)	p >0.05
Число дней терапии	289 (5,25 дн. у 1 пац.)	103 (3,55 дн. у 1 пац.)	p <0.05
2.Метилпреднизолон	n=1 из 45 (2,2%)	n=0	p >0.05
Доза 125-250 мг	n=0	-	
Доза 1000 мг/с	n=1 из 1	-	
Число дней терапии	1(1 дн. на 1 пац.)	-	
3. Преднизолон	n=2 из 45(4,4%)	n=0	p >0.05
Доза 30-60 мг/сут	n=2 из 2	-	
Число дней терапии	3(1,5 дн. На 1 пац.)	-	

Обозначения и сокращения: p >0,05 — различия статистически незначимы; p <0,05 — различия статистически значимы; пац. – пациенты.

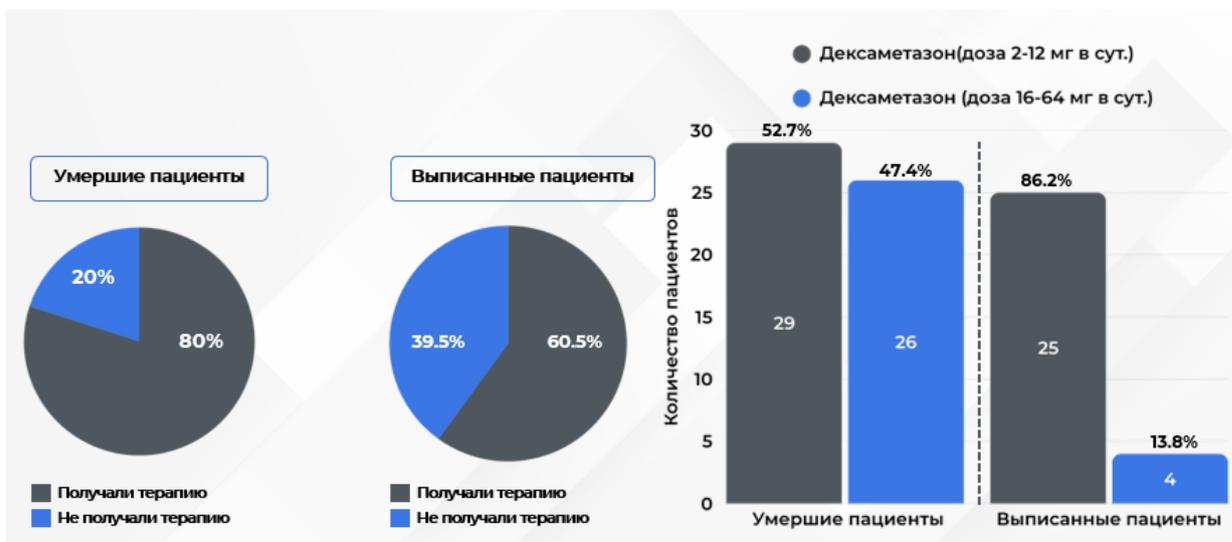


Рис. 3.3. Сравнение частоты назначения и доз дексаметазона, использованных у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда с различными исходами заболевания.

На основании данных из таблицы 3.11 можно сделать следующие выводы: в группе выживших доля пациентов, не получавших никакой глюкокортикостероидной терапии, была значительно выше (39.5%), чем в группе умерших (20.0%). Высокие дозы дексаметазона (16-64 мг/сут) применялись почти у половины курсов лечения в группе умерших (47.4%) и лишь у 13.8% в группе выживших. Это сильнейший маркер, который с высокой вероятностью указывает на то, что пациентам с более тяжелым течением болезни (закончившимся летально) требовалась более агрессивная противовоспалительная терапия. Низкие/средние дозы (2-12 мг/сут), напротив, преобладали в группе выживших (86.2%). Группа умерших получала лечение в среднем почти на 2 дня дольше (5.25 дня против 3.55 дня). Более длительный курс также ассоциирован с худшим исходом, что, вероятно, отражает затяжное и тяжелое течение заболевания у этих пациентов. Из-за крайне малого числа случаев применения преднизолона и метилпреднизолона в группе умерших и полного отсутствия в группе выживших, нельзя сделать статистически значимых выводов об их влиянии на исход. Их использование было редким. Таким образом, проведенный анализ показывает, что высокая доза и длительный курс были статистически

ассоциированы с неблагоприятным исходом у пациентов с ОИМ и COVID-19-пневмонией.

Таблица 3.12. Характер терапии антикоагулянтными препаратами в растворах в 2-х группах пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда с различными исходами заболевания.

Препараты, дозы	Умершие пациенты с ОИМ, COVID-19 и пневмонией, n=45, Группа 1	Выписанные пациенты с ОИМ, COVID-19 и пневмонией, n=38, Группа 2	p-value
Число пациентов, получавших препараты	n=45 из 45 (100%)	n=38 из 38 (100%)	
Без препаратов	n=0	n=0	
1. Гепарин (ед.)	n=44 из 45 (97,8%)	n=34 из 38 (89,5%)	p >0.05
Доза 5-10 тыс. ед/сут	n=38 из 44 (84,4%)	n=33 из 34(97%)	p >0.05
Доза 15-20 тыс. ед/сут	При КАГ (34 из 44 - 77,3%) n=1 из 44(2,3%)	При КАГ (32из 34 84,2%) n=1 из 34(2,9%)	p >0.05
Доза 25-100 тыс. ед/сут	n=5 из 44(11,4%)	n=0	p >0.05
Число дней терапии	69 (1,57 дн. у 1 пац.)	34 (1 день у 1 пац.)	
2.Надропарин (2850 МЕ)	n=1 из 45 (2,2%)	n=0	p >0.05
Доза 2850-3800 МЕ/сут	n=1	-	
Доза 5700 МЕ/сут	n=0	-	
Число дней терапии	6 (6 дн. у 1 пац.)	-	
3.Фондапаринукс (2,5 мг/0,5 мл)	n=7 из 45(15,5%)	n=0	p <0.05
Доза 2,5 мг /сут	n=4 из 7	-	
Доза 5-10 мг/сут	n=3 из 7	-	
Число дней терапии	52 (7,43 дня на 1 пац.)	-	
Сумма фракционированных гепаринов	n=53 из 45 (118%)	n=38 из 38 (100%)	p <0.05

Обозначения и сокращения: p >0,05 — различия статистически незначимы; p <0,05 — различия статистически значимы; пац. – пациенты.

По данным таблицы 3.12 видно, что наиболее статистически значимое различие между группами наблюдается в применении фондапаринукса. Его получали 15.5% пациентов в группе умерших и ни одного пациента в группе выживших ($p < 0.05$). Интенсивность антикоагулянтной терапии. Суммарное назначение фракционированных гепаринов (всех видов) было значимо выше в группе умерших (118% против 100%, $p < 0.05$). Это также говорит о том, что пациенты в Группе 1 получали более интенсивную и, вероятно, более сложную антикоагулянтную терапию, что, опять же, может быть индикатором более тяжелого состояния. Не выявлено статистически значимых различий в частоте использования нефракционированного гепарина и эноксапарина между группами. Эти препараты были "рабочей лошадкой" антикоагулянтной терапии у всех пациентов. Не было значимой разницы в использовании высоких доз гепарина (25-100 тыс. ед/сут), хотя есть тенденция к их более частому применению в группе умерших (11.4% vs 0%, $p=0.062$). Основное различие заключается не в использовании базовых препаратов (гепарин, эноксапарин), а в назначении фондапаринукса и в общей интенсивности антикоагулянтной терапии (сумма фракционированных гепаринов), которые были значимо выше в группе с летальным исходом.

Таблица 3.13. Используемые в лечении пациентов препараты из группы антиагрегантов и антикоагулянтов per os в 2-х группах пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда с различными исходами заболевания.

Препараты, дозы	Умершие пациенты с ОИМ, COVID-19 и пневмонией, n=45, Группа 1	Выписанные пациенты с ОИМ, COVID-19 и пневмонией, n=38, Группа 2	p-value
Число пациентов, получавших препараты	n=45 из 45 (100%)	n=38 из 38 (100%)	
Без препаратов	n=0 из 45	n=0 из 38	

1. АСК	n=38 из 45(84,4%)	n=36 из 38(94,7%)	p>0.05
Различные дозировки	n=48 из 38(126%) n=16 из 48(33,3%)	n=48 из 36 (133%) n=17 из 48(35,4%)	p >0.05
Доза 75-100 мг/с	n=18 из 48(37,5%)	n=21 из 48(43,7%)	p >0.05
Доза 125 мг/с	n=11 из 48(22,9%)	n=10 из 48(20,8%)	p >0.05
Доза 200-250 мг/с	n=3 из 48(6,25%)	n=0	p ~ 0.05
Доза 325-500 мг/с	259 (5,39 дн. у 1 пац.)	279 (5,81 дн. у 1 пац.)	p >0.05
Число дней терапии			
2. Апиксабан	n=3 из 45(6,7%)	n=6 из 38(15,8%)	p >0.05
Доза 2,5-5 мг/с	n=1 из 3	n=4 из 6	
Доза 10-20 мг/с	n=2 из 3	n=2 из 6	
Число дней терапии	19 (6,3 дн. у 1 пац.)	34 (5,66 дня у 1 пац.)	
3. Ривароксабан	n=3 из 45 (6,7%)	n=1 из 38 (2,6%)	p >0.05
Доза 10-15 мг/сут	n=3 из 3	n=0	
Доза 20-30 мг/сут	n=0	n=1 из 1	
Число дней терапии	6 (2,0 дн. у 1 пац.)	2 (2 дн. у 1 пац.)	
4. Все блокаторы Ха фактора (сумма)	n=6 из 45(13,3%)	n=7 из 38(18,4%)	p >0.05
5. Клопидогрел	n=36 из 45(80%)	n=26 из 38(68,4%)	p >0.05
Доза 75 мг/с	n=21 из 36 (58,3%)	n=19 из 26(73,1%)	p >0.05
Доза 300-600 мг/с	n=15 из 36 (41,7%)	n=7 из 26 (26,9%)	p >0.05
Число дней терапии	182 (5,05 дн. у 1 пац.)	150 (5,77 дн. у 1 пац.)	p >0.05
6. Прасугрел	n=5 из 45(11,1%)	n=22 из 38(57,9%)	p <0.001
Доза 10 мг/сут	n=2 из 5	n=10 из 22(45,4%)	p <0.05
Доза 60 мг/сут	n=3 из 5	n=12 из 22(54,6%)	
Число дней терапии	28 (5,6 дн. у 1 пац.)	84 (3,81 дн. у 1 пац.)	
7. Тикагрелор	n=8 из 45(17,8%)	n=9 из 38(23,7%)	p >0.05
Доза 90 мг/сут	n=1 из 8	n=2	
Доза 180 мг/сут	n=7 из 8	n=7	
Число дней терапии	58 (7,25 дн. у 1 пац.)	45 (5,0 дн. у 1 пац.)	p <0.05
8. Все блокаторы P2Y12 АДФ-рецепторов тромбоцитов	n=49 из 45(109%)	n=57 из 38(150%)	p <0.01

Обозначения и сокращения: $p > 0,05$ — различия статистически незначимы; $p < 0,05$ — различия статистически значимы; $p < 0,001$ - различия статистически высоко значимы; $p < 0,01$ - различия статистически высоко значимы; $p \sim 0.05$ - различия статистически погранично значимы; пац. – пациенты.

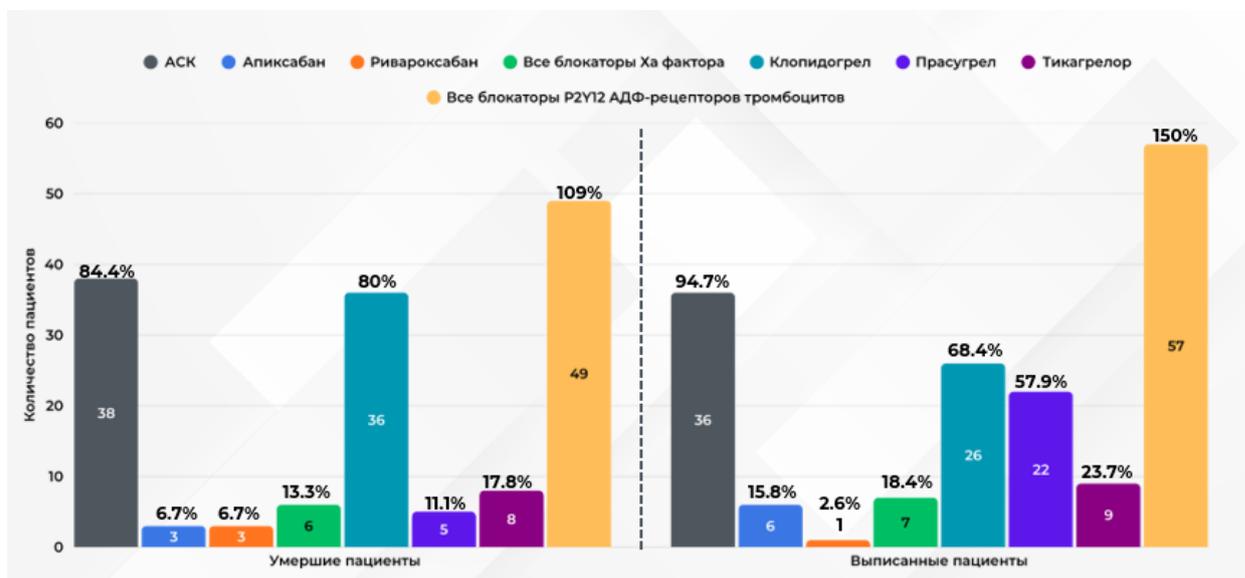


Рис. 3.4. Сравнение частоты назначения антиагрегантов и антикоагулянтов, использованных у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда с различными исходами заболевания.

По полученным данным из таблицы 3.13 видно, что прасугрел получали 57.9% выживших против всего 11.1% умерших ($p < 0.001$). Это высоко достоверное различие, указывающее на возможный защитный эффект прасугрела у пациентов с ОИМ и COVID-19-пневмонией. В целом, интенсивность антиагрегантной терапии в группе выживших была выше: суммарное назначение блокаторов P2Y12 составило 150% против 109% в группе умерших ($p < 0.01$). Это означает, что выжившие пациенты чаще получали двойную антиагрегантную терапию (ДАТТ) или смену препаратов. Тикагрелор в группе умерших применялся дольше (7.25 дней против 5.0 дней, $p < 0.05$). Это может быть связано с тем, что пациенты с более тяжелым течением заболевания и, к сожалению, летальным исходом, дольше находились в стационаре и, соответственно, дольше получали терапию. Прасугрел, напротив, в группе выживших применялся меньшее количество дней (3.81 против 5.6, $p < 0.05$). Этот парадокс может объясняться тем, что его

назначали более стабильным пациентам, которых раньше переводили на другие формы терапии или выписывали. АСК, клопидогрел, апиксабан, ривароксабан и все блокаторы Хафактора, назначались с сопоставимой частотой в обеих группах. Не было обнаружено статистически значимой связи между приемом этих препаратов и исходом.

Таким образом, у пациентов с COVID-19-пневмонией и острым инфарктом миокарда (ОИМ) более агрессивная и современная антиагрегантная терапия, в частности использование прасугрела, ассоциирована с лучшей выживаемостью.

Таблица 3.14. Примененные в лечение пациентов COVID-19 и пневмонией препараты из групп муколитиков и ингаляционных стероидов в 2-х группах пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда с различными исходами заболевания.

Препараты, дозы	Умершие пациенты с ОИМ, COVID-19 и пневмонией, n=45, Группа 1	Выписанные пациенты с ОИМ, COVID-19 и пневмонией, n=38, Группа 2	p-value
Число пациентов, получавших препараты	n=29 из 45 (64,4%)	n=23 из 38 (60,5%)	p >0.05
Без препаратов	n=16 (35,6%)	n=15 (39,4%)	p >0.05
1.Ацетилцистеин (300 мг)	n=21 из 45 (46,7%)	n=18 из 38 (47,4%)	p >0.05
Дозы 300-600 мг/с	n=15 из 21 (71,4%)	n=16 из 18 (88,9%)	p >0.05
Дозы 900-2400 мг/с	n=6 из 21 (28,6%)	n=2 из 18 (11,1%)	p >0.05
Число дней терапии	114 (5,4дн у 1 пац.)	105 (5,83 дн. у 1 пац.)	p >0.05
2.Бромгексин (8мг)	n=13 из 45 (28,9%)	n=11 из 38 (28,9%)	p >0.05
Дозы 8-16 мг/с	n=3 из 13 (23,1%)	n=1 из 11 (9,1%)	p >0.05
Дозы 24-32 мг/с	n=10 из 13(76,9%)	n=10 из 11(90,9%)	p >0.05
Число дней терапии	113 (8,7 дн. у1пац.)	76 (6,9 дн. у 1 пац.)	p >0.05
5. Будесонид (0,5 мг/мл)	n=4 из 45 (8,9%)	n=3 из 38 (7,9%)	p >0.05
Доза 1 мг/сут	n=2 из 4	n=1 из 3	
Доза 2-3 мг/сут	n=2 из 4	n=2 из 3	
Число дней терапии	11 (2,75 дн. у 1пац.)	9 (3 дн. у 1 пац.)	

Обозначения и сокращения: p >0,05 — различия статистически незначимы; p <0,05 — различия статистически значимы; пац. – пациенты.

На основании анализа таблицы 3.14 можно сделать следующие выводы: ни по одному из анализируемых параметров (прием любого из препаратов, использование конкретных дозировок) не было выявлено статистически значимых различий ($p < 0.05$) между группой умерших и группой выписанных пациентов. Ацетилцистеин назначался почти половине пациентов в обеих группах с одинаковой частотой (~47%). В группе выживших была тенденция к более частому использованию низких доз (300-600 мг) и более редкому — высоких (900-2400 мг), но эта тенденция не достигла статистической значимости. Бромгексин назначался с одинаковой частотой (~29%) в обеих группах. В обеих группах преобладало использование высоких доз (24-32 мг), что указывает на стандартизированный подход к терапии муколитиками у данной категории больных. Будесонид назначался относительно редко (менее чем 10% пациентов) в обеих группах, и различия были минимальными. Количество пациентов, не получавших ни один из перечисленных препаратов, также не отличалось между группами. По полученным результатам статистически значимых различий в частоте назначения инсулина, метформина или эмпаглифлозина между группой умерших и группой выписанных не обнаружено. Это означает, что сам факт назначения этих препаратов не был связан с повышенным или пониженным риском летального исхода в данной выборке пациентов.

Таблица 3.15. АПФ-ингибиторы, антагонисты рецепторов Ангиотензина II (сартаны), АРНИ, используемые при лечении пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда с различными исходами заболевания.

Препараты, дозы	Умершие пациенты с ОИМ, COVID-19 и пневмонией, n=45, Группа 1	Выписанные пациенты с ОИМ, COVID-19 и пневмонией, n=38, Группа 2	p-value
Число пациентов, получавших препараты	n=27 из 45 (60,0%)	n=31 из 38 (81,6%)	p < 0.05
Без препаратов	n=18 (40%)	n=7 (18,4%)	p < 0.05

Продолжение таблицы 3.15

1.Эналаприл (5 мг) Доза 2,5-10 мг/сут Доза 20 мг/сут Число дней терапии	n=4 из 45 (8,9%) n=3 из 4 n=1 из 4 31 (7,75 дн. у 1 пац.)	n=3 из 38(7,9%) n=3 из 3 n=0 8(2,7 дн. у 1 пац.)	p >0.05 p >0.05 p >0.05
2.Лизиноприл (5 мг) Доза 2,5-10 мг/сут Доза 20-40 мг/сут Число дней терапии	n=18 из 45(40%) n=16 из 18(88,9%) n=2 из 18(11,1%) 90 (5,0 дн. у 1 пац.)	n=29из38(76,3%) n=28из29(95,5%) n=1 из 29 (4,5%) 206 (7,1 дн. у 1 пац.)	p <0.05 p >0.05 p >0.05
3. Каптоприл Доза 25 мг/сут Доза 50 мг/сут Число дней терапии	n=0 - - -	n=2 из 38 (5,3%) n=2 n=0 2 (1 дн. у 1 пац.)	p >0.05
Все АПФ-ингибиторы	n=22 из 45 (48,9%)	n=34 из 38 (89,4%)	p >0.05
4.Валсартан (80 мг) Доза 20-80 мг/сут Доза 160 мг/сут Число дней терапии	n=7 из 45(15,6%) n=6 из 7 n=1 из 7 44 (6,3 дн. у 1 пац.)	n=4 из 38(10,5%) n=2 из 4 n=2 из 4 12 (3,0 дн. у 1 пац.)	p >0.05
4. Лозартан (25 мг) Доза 25-50 мг/сут Доза 100 мг/сут Число дней терапии	n=1 из 45 (2,2%) n=1 из 1 n=0 2 (2 дн. у 1 пац.)	n=0 - - -	p >0.05
5. Юпердио (50 мг) Доза 25 мг/сут Доза 100 мг/сут Число дней терапии	n=1 из 45 (2,2%) n=1 из 1 n=0 2 (2 дн.у 1 пац.)	n=3 из 38(7,9%) n=0 n=3 из 3 18 (6 дн. у 1 пац.)	p >0.05
Все сартаны	n=9 из 45(20%)	n=7 из 38(18,4%)	p >0.05

Обозначения и сокращения: p >0,05 — различия статистически незначимы; p <0,05 — различия статистически значимы; пац. – пациенты.

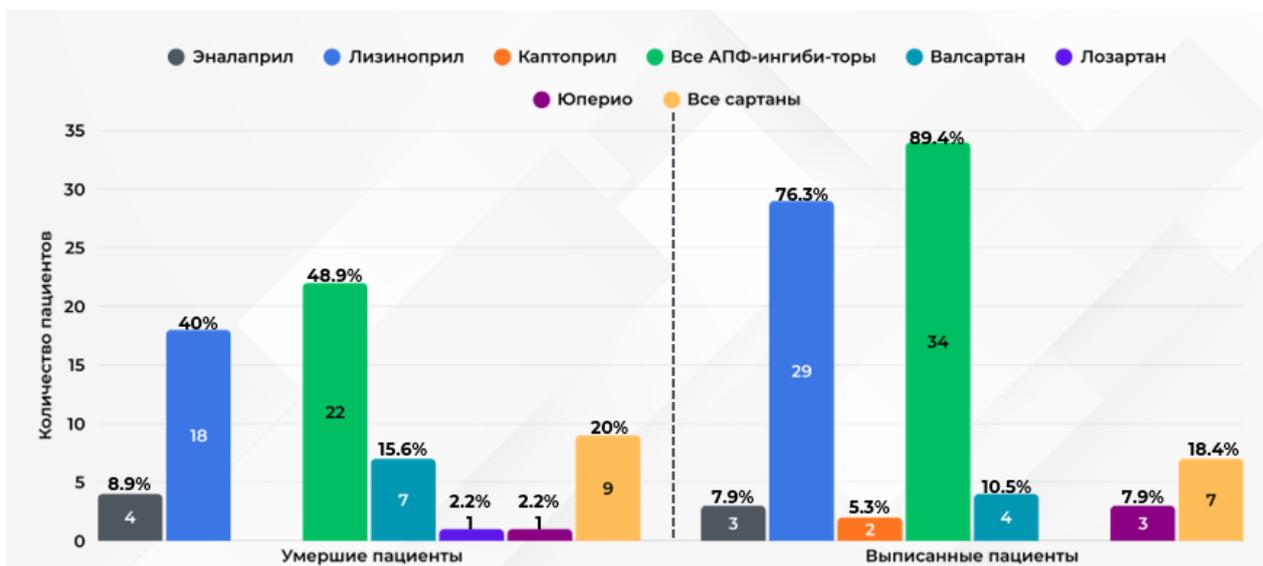


Рис. 3.5. Сравнение частоты назначения препаратов из группы иАПФ, БРА, АРНИ, использованных у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда с различными исходами заболевания.

Проведенный анализ по данным таблицы 3.15 демонстрирует, что в группе выписанных пациентов значительно чаще применялась какая-либо лекарственная терапия (81.6% против 60.0% в группе умерших, $p < 0.05$). Это может указывать на то, что более активное медикаментозное лечение ассоциировано с лучшим исходом. Наиболее яркая и статистически значимая разница наблюдается в применении ингибиторов АПФ. В группе выписанных их получали 89.4% пациентов, тогда как в группе умерших — только 48.9% ($p < 0.05$). Внутри этого класса главный вклад в разницу вносит Лизиноприл: его получали 76.3% выписанных против 40.0% умерших ($p < 0.05$). Кроме того, среди получавших лизиноприл в группе выписанных была тенденция к более длительной терапии (7.1 дня против 5.0 дней). Применение сартанов (БРА) и АРНИ в целом, а также отдельных их представителей (Валсартан, Лозартан, Юперо) не отличалось между группами ($p > 0.05$). Это позволяет предположить, что положительный эффект может быть специфичен именно для класса иАПФ, а не для блокады ренин-ангиотензиновой системы в целом. Применение Эналаприла и Каптоприла также не показало значимых различий, однако частота их назначения была существенно ниже, чем Лизиноприла.

Таким образом, на основании представленных данных можно сделать следующие выводы: - назначение ингибиторов АПФ, в частности Лизиноприла, ассоциировано со значительным снижением летальности у пациентов с сочетанной патологией (ОИМ, COVID-19 и пневмония); - активная медикаментозная терапия в целом (а не отказ от нее) коррелирует с благоприятным исходом в данной когорте пациентов; - сартаны не показали аналогичной иАПФ ассоциации с выживаемостью в этом наборе данных.

Таблица 3.16 Частота назначения бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, агонистов имидазолиновых рецепторов, блокаторов калиевых каналов в 2-х группах пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда и с различными исходами заболевания.

Группы препаратов, дозы	Умершие пациенты с ОИМ, COVID-19 и пневмонией, n=45, Группа 1	Выписанные пациенты с ОИМ, COVID-19 и пневмонией, n=38, Группа 2	p-value
Бета-адреноблокаторы, число пациентов, получавших препараты	n=31 из 45 (68,9%)	n=33 из 38 (86,8%)	p < 0.05
Без препаратов	n=14 (31,1%)	n=5(13,2%)	p < 0.05
1.Бисопролол (5 мг) Доза 2,5-5 мг/сут Доза 10-20 мг/сут Число дней терапии	n=23 из 45 (51,1%) n=19 из 23(82,6%) n=4 из 23(17,4%) 142 (6,17 дн. у 1 пац.)	n=23 из 38(60,5%) n=23 из 23(100%) n=0 120 (5,2 дн. у 1 пац.)	p >0.05 p <0.05 p <0.05
2.Метопролол(50мг) Доза 12,5-50мг/сут Доза 100 мг/сут Число дней терапии	n=19 из 45 (42,2%) n=16 из 19(84,2%) n=3 из 19 (15,8%) 101 (5,31дн. у 1пац.)	n=17 из 38(44,7%) n=16 из17(94,1%) n=1 из 17 (5,9%) 121 (7,11 дн. у 1 пац.)	p >0.05 p >0.05 p >0.05
3.Карведилол (25мг) Доза 3,12-12,5мг/сут Доза 25 мг/сут Число дней терапии	n=3 из 45 (6,7%) n=3 из 3 n=0 15 (5,0 дн. у 1 пац.)	n=2 из 38 (5,3%) n=2 из 2 n=0 12 (6 дн. у 1 пац.)	p >0.05

4. Все препараты бета-адреноблокаторов	n=45 из 45 (100%)	n=42 из 38 (110%)	p < 0.05
1. Нифедипин (10 мг) Доза 40 мг/сут Число дней терапии	n=0 - -	n=1 из 38 (2,6%) n=1 из 1 4 (4 дн. у 1 пац.)	p > 0.05
2. Амлодипин (5 мг) Доза 2,5-5 мг/сут Доза 10 мг/сут Число дней приема препарата	n=9 из 45 (13,3%) n=5 из 9 n=4 из 9 38 (4,22 дн. у 1 пац.)	n=12 из 38 (31,6%) n=9 из 12 (75%) n=3 из 12 (25%) 63 (5,25 дн. у 1 пац.)	p > 0.05
4. Все блокаторы L-медленных кальциевых каналов	n=9 из 45 (20%)	n=13 из 38 (34,2%)	p > 0.05
Моксонидин (0,4 мг) Доза 0,2-0,4 мг/с Доза 0,6-0,8 мг/с Число дней терапии	n=1 из 45 (2,2%) n=1 из 1 n=0 1 (1 дн. у 1 пац.)	n=5 из 38 (13,1%) n=5 из 5 n=0 14 (2,8 дн. у 1 пац.)	p < 0.05
Амиодарон (200 мг) Доза 150-300 мг/с Доза 450-1200 мг/с Число дней терапии	n=19 из 45 (42,2%) n=9 из 19 (47,4%) n=10 из 19 (52,6%) 62 (3,26 дн. у 1 пац.)	n=6 из 38 (15,7%) n=2 из 6 n=4 из 6 6 (1 дн. у 1 пац.)	p < 0.05

Обозначения и сокращения: p > 0,05 — различия статистически незначимы; p < 0,05 — различия статистически значимы; пац. — пациенты.

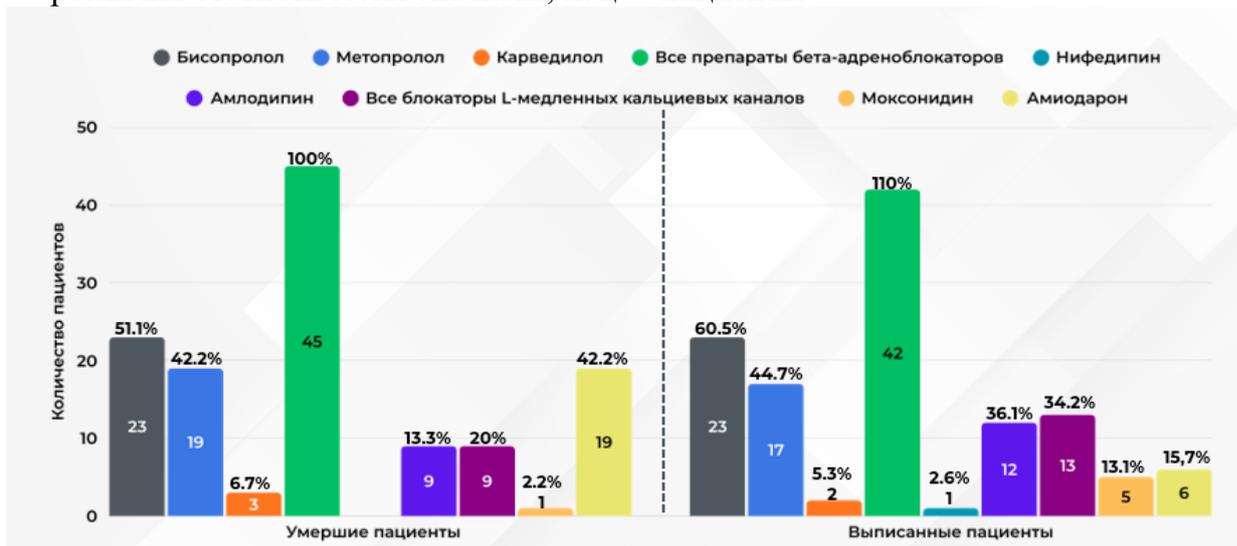


Рис.3.6. Частота назначения бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, агонистов имидазолиновых рецепторов, блокаторов калиевых каналов, использованных у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда с различными исходами заболевания.

По результатам, полученным из таблицы 3.16 можно сделать следующие выводы: применение бета-адреноблокаторов в целом и, в частности, бисопролола в низких дозах, было значимо связано с лучшим исходом (выживаемостью). Доза 2,5-5 мг/сут: значимо чаще применялась у выживших (100% против 82,6%, $p < 0.05$). Это говорит о том, что низкие дозы бисопролола эффективны и безопасны у данной тяжелой категории пациентов. При применении метопролола или карведилола не выявлено статистически значимых различий между группами ни по частоте назначения, ни по дозировкам.

Статистически значимой разницы в применении блокаторов медленных кальциевых каналов (БМК) между группами не выявлено. Моксонидин значимо чаще применялся у выживших (13,1% против 2,2%, $p < 0.05$). Это может указывать на потенциально положительную роль препарата у пациентов с ОИМ и COVID-19, возможно, за счет дополнительных противовоспалительных или метаболических эффектов. Однако требуется осторожность в интерпретации из-за малого числа пациентов.

Амиодарон значимо чаще применялся у умерших (42,2% против 15,7%, $p < 0.05$). Более того, у умерших в 2.5 раза чаще использовались высокие дозы (450-1200 мг/сут). Можно полагать, что является маркером тяжести состояния. Его назначают при жизнеугрожающих аритмиях, которые, в свою очередь, часто возникают у самых тяжелых пациентов с обширным поражением миокарда и выраженной интоксикацией.

Таким образом, полученные данные подчеркивают важность тщательного титрования доз кардиологических препаратов у тяжелых пациентов с коморбидной патологией. Низкие дозы бета-блокаторов демонстрируют безопасность и эффективность, в то время как необходимость в назначении антиаритмиков класса III - блокаторов калиевых каналов (амиодарон) должна настораживать врача в отношении высокого риска летального исхода.

Таблица 3.17. Применение нитроглицерина и аторвастатина в 2-х группах пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда с различными исходами заболевания.

Группы препаратов, дозы	Умершие пациенты с ОИМ, COVID-19 и пневмонией, n=45, Группа 1	Выписанные пациенты с ОИМ, COVID-19 и пневмонией, n=38, Группа 2	p-value
Нитроглицерин (0,5 мг) Доза 5 мг/сут Доза 10 мг/сут Число дней терапии	n=8 из 45(17,8%) n=0 n=8 из 8 13 (1,61 дн. у 1 пац.)	n=11 из 38(28,9%) n=1 из 11 (9,1%) n=10 из 11(90,9%) 15 (1,36 дн. у 1 пац.)	p >0.05 p >0.05 p >0.05 p >0.05
Аторвастатин (20 мг) Различные дозы Доза 10-20 мг/сут Доза 40-80 мг/сут Число дней терапии	n=39 из 45(86,7%) n=49 у 39(125,6%) n=31 из 49(63,3%) n=18 из 49(36,7%) 330 (6,6 дн. у 1 пац.)	n=38 из 38 (100%) n=46 у 38(121%) n=2 из 46(4,4%) n=44 из 46(95,6%) 339 (7,2 дн. у 1 пац.)	p <0.05 p <0.001 p <0.001

Обозначения и сокращения: p >0.05 — различия статистически незначимы; p <0.05 — различия статистически значимы; p <0.001 – различия статистически высоко значимы; пац. – пациенты.



Рис.3.7. Частота назначения и дозы аторвастатина, использованные у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда с различными исходами заболевания.

Исходя из полученных данных, использование нитроглицерина, его дозировка и длительность применения не были связаны с исходом (смертью или выпиской) у пациентов с ОИМ, COVID-19 и пневмонией. Однако, наблюдается статистически значимое различие ($p < 0.05$) в частоте назначения аторвастатина. Все пациенты в группе выписанных (100%) получали этот препарат, по сравнению с 86.7% в группе умерших. Обнаружены крайне статистически значимые различия ($p < 0.001$) в используемых дозировках. В группе умерших преобладали низкие дозы (10-20 мг/сут), которые получали 63.3% пациентов. В группе выписанных подавляющее большинство (95.6%) получали высокие дозы (40-80 мг/сут). Средняя суточная доза в группе выписанных (40.6 мг) была существенно выше, чем в группе умерших (25.6 мг). Продолжительность приема была несколько выше в группе выписанных (7.2 дня против 6.6 дней). Полученные данные согласуются с известными плейотропными эффектами статинов, которые включают противовоспалительное, иммуномодулирующее и стабилизирующее функцию эндотелия действие. Эти эффекты могут быть особенно важны при тяжелых инфекциях, таких как COVID-19, и при остром коронарном синдроме.

Таблица 3.18. Сопоставление числа коронарных стентов с различным медикаментозным покрытием (и без него) в двух группах умерших и выписанных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда.

Название медикаментозного покрытия стента (его отсутствие)	Умершие пациенты с ОИМ, COVID-19 и пневмонией, n=45, Группа 1	Выписанные пациенты с ОИМ, COVID-19 и пневмонией, n=38, Группа 2	p-value
Число стентов с идентифицированным покрытием	n=48 у 45(107%)	n=45 у 38 (118%)	
Медикамент сиролимус:	n=25 из 48 (52,1%)	n=12 из 45 (26,7%)	p < 0.05
Типы стентов : Калипсо, Alex, Superflex Crus	n=25	n=12	

Медикамент зотаролимус:	n=8 из 48 (16,7%)	n=15 из 45 (33,3%)	p >0.05
Типы стентов: Resolute Integrity, Resolute Onyx	n=8	n=15	
Медикамент биолимус:	n=1 из 48 (2,1%)	n=1 из 45 (2,2%)	p >0.05
Тип стента: BMX	n=1	n=1	
Медикамент эверолимус:	n=11 из 48 (22,9%)	n=16 из 45 (35,5%)	p >0.05
Типы стентов: Promus Premier, Promus Element, Xience, Orsiro	n=7	n=13	
Медикамент паклитаксель:	n=2 из 48 (4,2%)	n=0	p >0.05
Тип стента: Стентоник	n=2	n=0	
Стент без покрытия	n=1 из 48 (2,1%)	n=1 из 45 (2,2%)	p >0.05
Тип стента: pexGen	n=1	n=1	

Обозначения и сокращения: p >0.05 — различия статистически незначимы; p <0.05 — различия статистически значимы.

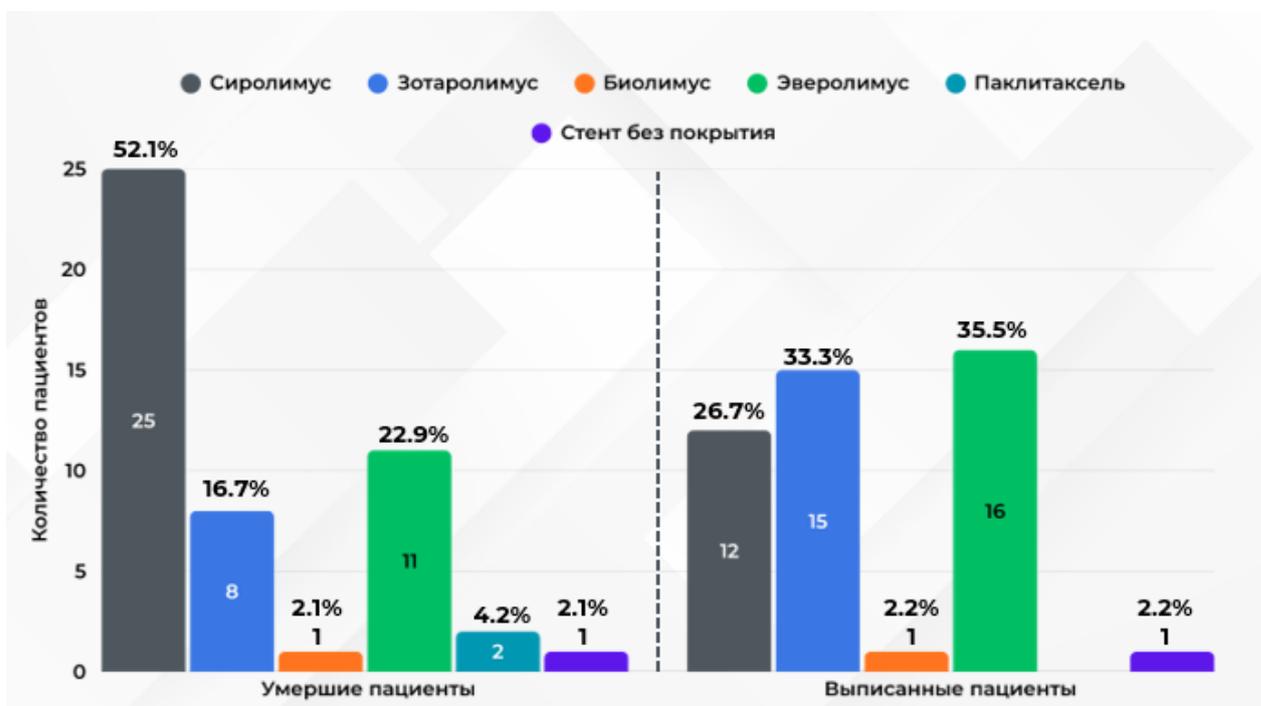


Рис.3.8. Частота установки коронарных стентов с различным медикаментозным покрытием (и без него) у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и острым инфарктом миокарда с различными исходами заболевания.

Из таблицы 3.18 видно, что единственным статистически значимым различием ($p < 0.05$) между группами умерших и выписанных пациентов было использование стентов с сиролимусом. В группе умерших пациентов стенты с сиролимусом были установлены в 52.1% случаев. В группе выживших и выписанных пациентов такие стенты использовались значительно реже — в 26.7% случаев. Использование стентов с другими покрытиями (зотаролимус, эверолимус, биолимус), а также стентов с паклитакселом и без покрытия не показало статистически значимой разницы между двумя группами пациентов. Распределение их применения было сопоставимым.

Глава 4. Обсуждение полученных результатов

Проведенное ретроспективное клинико-лабораторное исследование пациентов с COVID-19 -ассоциированной пневмонией и острым коронарным синдромом/инфарктом миокарда позволило установить, что острое коронарное повреждение, осложнения, связанные с вирусным поражением легких, а также характер сопутствующей патологии и проводимой стандартной терапии могли существенно повлиять на исход заболевания. Оценка эффективности и безопасности стандартного лечения и значения каждого из этих перечисленных факторов в исходе заболевания явилось целью данного исследования.

В первой части данного исследования оценивалось состояние сердечно-сосудистой системы до и после выполнения реваскуляризации миокарда и имплантации коронарных стентов на фоне антитромботической терапии у таких пациентов. Анализ данных выявил значимые различия в характере диагноза между умершими и выжившими пациентами с ОИМ. У более половины (57.8%) умерших инфаркт был верифицирован как «ОИМ без оценки динамики ST», что в большинстве случаев указывает на ретроспективную постановку диагноза (например, по росту тропонинов) и, как следствие, на позднюю диагностику. В группе выживших такой диагноз регистрировался лишь у 13.1% ($p < 0.001$). Напротив, у выписанных пациентов достоверно чаще фиксировались классические, четко определенные формы инфаркта: с подъемом сегмента ST (44.7% vs 17.8%; $p < 0.03$) и без подъема ST (42.1% vs 15.5%; $p < 0.01$). Это свидетельствует о более типичной клинической картине, способствовавшей своевременному распознаванию и лечению. Отмечалась тенденция к более высокой частоте случаев ОИМ 2 типа среди умерших (17.8% vs 5.3%), что согласуется с патофизиологией COVID-19, способного вызывать повреждение миокарда вследствие дисбаланса снабжения кислородом (на фоне пневмонии, цитокинового шторма), а не из-за разрыва атеросклеротической бляшки, что также могло затруднять диагностику. Статистически значимых различий между группами не было

выявлено в следующих аспектах: частота выполнения чрескожных коронарных вмешательств и других методов реваскуляризации, что указывает на применение активной тактики ко всем пациентам, локализация инфаркта и конкретные реваскуляризированные артерии, что позволяет исключить прямую связь исхода с анатомией поражения. У 14.4% пациентов (12 из 83) хирургическая реваскуляризация не проводилась: в 3 случаях из-за позднего обращения, а в 9 — из-за критически тяжелого состояния с дыхательной недостаточностью, требующей ИВЛ. Все эти пациенты получали антитромботическую терапию в соответствии с рекомендациями.

Исследование позволило установить, что процедура ЧКВ и баллонная ангиопластика является малотравматичной и эффективной для восстановления коронарного кровотока у данных пациентов. Такие осложнения, как ретромбоз стента и диссекция артерии у умерших пациентов имели место у 4-х (11,8%) и 2-х пациентов соответственно (5,9%). Дислокация имплантированного стента и ретромбоз произошли только у двух, впоследствии выписанных пациентов, и не повлияли на исход заболевания. Хотя эти различия не достигли статистической значимости, они, вероятно, отражают более выраженный системный воспалительный ответ и протромботическое состояние, характерное для тяжелых форм COVID-19. Особого внимания заслуживает феномен no-reflow (2,2%), зарегистрированный исключительно в первой группе. Данное грозное осложнение, ассоциированное с неблагоприятным прогнозом, может быть следствием характерных для COVID-19 нарушений микроциркуляции.

Анализ показателей выживаемости пациентов в зависимости от типа медикаментозного антипролиферативного покрытия позволил отметить возможную связь с неблагоприятными исходами заболевания при использовании стентов, покрытых препаратом «сиролимус». Применение стентов с другими покрытиями (зотаролимус, эверолимус, биолимус, паклитаксель), а также стентов без лекарственного покрытия не показали преимуществ. В настоящем исследовании, кроме лекарственного покрытия стента, другими значимыми факторами поражения и дисфункции сердечно-сосудистой системы у пациентов с COVID-19-пневмонией и ОКС,

неблагоприятно влияющими на исход заболевания, были следующие факторы. По данным проанализированных эхокардиографических параметров выявлено ограниченное число статистически значимых различий между группами умерших и выживших пациентов.

Также следует отметить, что анализ данных демонстрирует, что в двух сравниваемых группах пациентов — умерших и выписанных — общая картина хронического атеросклеротического поражения коронарных артерий была схожей. Статистически значимых различий в частоте стенозирования большинства артерий (ствола ЛКА, ПКА, ПМЖВ, ПНА, ОВ, ДВ, ВТК, ЗБВ) не выявлено. Одним из ключевых параметров в диагностике ОИМ служит определение уровня тропонина в крови, однако основании проведенного анализа можно констатировать, что статистически значимых различий в ключевых параметрах тропонина между группами пациентов с различными исходами не обнаружено. Все изученные аспекты — частота повышения его концентрации, величина этого повышения, распространенность экстремально высоких значений (превышающих 50 нг/мл), а также доля пациентов с нормальным уровнем — были сопоставимы среди умерших и выживших больных ($p > 0,05$). Аналогичным образом, процент лиц с критически высокими уровнями тропонина был примерно одинаков в обеих когортах. Таким образом, сам по себе факт повреждения миокарда, определяемый повышением тропонина, не служит самостоятельным предиктором исхода и не позволяет достоверно судить о риске летального исхода. Следовательно, положительный результат теста на тропонин у пациентов с ОИМ, пневмонией и COVID-19 следует интерпретировать, прежде всего, как индикатор тяжести состояния и общего высокого риска. Однако для индивидуального прогнозирования исхода у конкретного больного опора исключительно на уровень тропонина недостаточна. Требуется всесторонняя комплексная оценка, включающая такие факторы, как возраст пациента, наличие и характер сопутствующих заболеваний, степень дыхательной и сердечной недостаточности, а также показатели системного воспаления.

Проведенное нами исследование выявило ряд ключевых факторов, статистически достоверно связанных с неблагоприятным исходом заболевания. Центральным из них стала тяжесть поражения дыхательной

системы. Так, обширное двухстороннее воспаление легких было значимо более распространено среди пациентов с летальным исходом (93,3% против 78,9%; $p < 0,05$), что подчеркивает критическую роль объема поврежденной легочной ткани. Особую прогностическую ценность продемонстрировала выраженность гипоксемии и дыхательной недостаточности (ДН). Наличие глубокой гипоксемии (сатурация $< 75\%$) и ДН 3-й степени было прерогативой группы умерших (40% для обоих показателей; $p < 0,001$), что позволяет рассматривать эти критерии как мощные предикторы фатального исхода. И напротив, сохранение нормального уровня оксигенации ($SpO_2 \geq 95\%$) и отсутствие признаков ДН были характерны для выздоровевших пациентов ($p < 0,001$). Промежуточные значения (сатурация 90-94%, ДН 1-2 ст.) не имели статистически значимых межгрупповых различий, указывая на то, что именно критические, декомпенсированные состояния в наибольшей степени определяют прогноз. Наиболее ярким маркером крайне тяжелого состояния и высокого риска стала потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Этот вид респираторной поддержки потребовался более чем половине пациентов (55,5%) в группе умерших и лишь единичным случаям (2,6%) среди выписанных, что отражает высокодостоверную разницу ($p < 0,001$). Таким образом, необходимость в ИВЛ сама по себе является индикатором кризисного состояния, ассоциированного с высокой летальностью.

Полученные данные демонстрируют четкую связь между уровнем интерлейкина-6 (ИЛ-6) и прогнозом для пациентов. Концентрация этого ключевого медиатора воспаления была достоверно выше у пациентов с летальным исходом, что подтверждает роль абсолютного уровня гипервоспаления как критического фактора, влияющего на выживаемость. Особое прогностическое значение имеет порог в 1000 пг/мл. Крайне высокие значения, превышающие эту отметку, встречались в группе умерших почти в три раза чаще (37% против 13,3%), что позволяет рассматривать данный рубеж как важный маркер неблагоприятного исхода. Существенные различия наблюдаются и в динамике показателя. Для выживших пациентов характерно снижение уровня ИЛ-6 (в 60% случаев), в то время как у умерших в подавляющем большинстве (88,9%) регистрировался рост концентрации,

отражающий неконтролируемый воспалительный ответ. На основании этих результатов можно заключить, что мониторинг интерлейкина-6 служит мощным инструментом для стратификации риска летального исхода у тяжелых пациентов с острым инфарктом миокарда, пневмонией и COVID-19. Рутинное измерение этого биомаркера позволяет своевременно выделить группу высочайшего риска, что может обосновать необходимость более агрессивной противовоспалительной терапии, включая применение таргетных препаратов — блокаторов рецепторов ИЛ-6.

Анализ гематологических показателей, проведенный в рамках нашего исследования, также показал ряд статистически значимых отклонений, влияющих на течение заболевания. Показательным и статистически достоверным маркером стало максимальное значение АЧТВ. В группе пациентов с летальным исходом этот показатель в среднем более чем в два раза превышал значения выживших (62,3 секунды против 28,4 секунд) и демонстрировал экстремальный разброс, достигая 200 секунд. Такое выраженное удлинение АЧТВ свидетельствует о тяжелой гипокоагуляции — состоянии, которое служит неблагоприятным прогностическим признаком, особенно у пациентов с острым инфарктом миокарда, пневмонией и COVID-19. Высокие значения АЧТВ достоверно чаще регистрировались среди умерших (52,5% случаев против 15,1% у выживших). Соответственно, нормальные показатели были характерны в основном для пациентов, выписанных из стационара (78,8% против 42,5% в группе умерших). Ключевое значение имеет не только исходно повышенный уровень, но и его динамика: прогрессирующее увеличение АЧТВ в ходе госпитализации наблюдалось почти у половины умерших (45,8%) и лишь у 15,4% выживших. Эта тенденция указывает на развитие и усугубление коагулопатии, что напрямую связано с ухудшением состояния пациента. Таким образом, наибольшую опасность представляет не просто изначально высокий показатель, а его нарастание в условиях стационара, отражающее тяжелое нарушение свёртывающей системы крови. Регулярный мониторинг АЧТВ и своевременная коррекция причин его удлинения — будь то оптимизация антикоагулянтной терапии или лечение ДВС-синдрома — могут стать критически важными для улучшения клинических исходов у этой категории тяжёлых больных.

Статистически значимые различия между группами выписанных и умерших пациентов были выявлены также в показателе протромбиновое время (ПВ). У пациентов с летальным исходом исходные значения ПВ были достоверно выше (22,2 сек против 17,3 сек, $p < 0,05$), что свидетельствует о более глубоком угнетении системы свертывания крови по внешнему пути. Это маркер тяжелой печеночной дисфункции или критического дефицита факторов свертывания. Крайне показательна разница в доле пациентов с нормальным ПВ: среди выписанных их было 68,7%, а среди умерших — лишь 13,5% ($p < 0,001$). Соответственно, патологически высокие значения ПВ регистрировались у подавляющего большинства (86,5%) умерших пациентов. Наиболее неблагоприятным прогностическим признаком стало прогрессирующее удлинение ПВ в ходе госпитализации. Такая отрицательная динамика достоверно чаще наблюдалась в группе умерших (64,3% против 37,5%, $p < 0,05$), отражая нарастание коагулопатии и ухудшение состояния. В то же время у выписанных пациентов чаще отмечалась тенденция к сокращению ПВ (25% против 7,1%), что указывает на положительный ответ на терапию и восстановление гемостатической функции. Таким образом, исходное удлинение протромбинового времени, особенно в сочетании с его прогрессирующим ростом, служит значимым предиктором летального исхода. Регулярный мониторинг ПВ и активная коррекция лежащих в его основе нарушений (например, при печеночной недостаточности, ДВС-синдроме или дефиците витамина К) являются критически важными элементами в стратегии улучшения исходов у тяжелых пациентов. Показатель МНО, в частности его максимальные значения и тенденция к увеличению во время госпитализации, является также значимым неблагоприятным прогностическим маркером у пациентов с сочетанной патологией (ОИМ + COVID-19-пневмония). Прогессирующее повышение МНО, вероятно, отражает развитие тяжелой коагулопатии потребления и ассоциировано с повышенным риском летального исхода. Напротив, стабилизация или снижение МНО в процессе лечения является благоприятным признаком.

Повышенный уровень Д-димера в данном исследовании явился универсальным маркером тяжести состояния. В исследовании абсолютное большинство пациентов обеих групп (97.8% и 89.2%) демонстрировали его

рост, что четко отражает активные процессы тромбообразования и фибринолиза на фоне острых патологий, таких как инфаркт миокарда, пневмония и COVID-19. Хотя максимальные значения Д-димера в группах сравнения не имели существенной разницы, критически важным оказался показатель его минимальной концентрации в процессе лечения. У пациентов, которые впоследствии скончались, этот уровень оставался стабильно и достоверно высоким (в среднем 3965 нг/мл), тогда как у выживших он значительно снижался (в среднем до 1440 нг/мл). Это указывает на то, что устойчиво повышенный уровень Д-димера, не отвечающий на терапию, является признаком неконтролируемого тромбообразования и неблагоприятного течения болезни. Концентрация Д-димера, превышающая порог в 5000 нг/мл, была выявлена как грозный прогностический маркер. Ее наличие достоверно ассоциировалось с летальным исходом: в группе умерших такой уровень регистрировался у 28.9% пациентов против лишь 5.4% среди выживших. Таким образом, данный порог можно рассматривать как объективный индикатор чрезвычайно высокого риска, требующий максимального внимания клиницистов. Литературные данные подтверждают прогностическую значимость выявленных нами коагулологических нарушений у пациентов с COVID-19 [155,111,84,77,142].

В данном исследовании, в разделе по оценке эффективности и безопасности проводимой у пациентов с COVID-19 в стационаре базовой и симптоматической медикаментозной терапии у пациентов с COVID-19 и острым инфарктом миокарда, в том числе при проведении противовирусной терапии, нами было отмечено, что с применением препарата фавипиравир был связан меньший риск развития летальных исходов у пациентов с ОИМ. Он назначался 60.5% пациентов с благоприятным исходом, что почти в три раза превышает показатель в группе летальных случаев (22.2%). Поэтому можно предполагать наличие у препарата свойств положительного влияния не только на процессы вирусного воспаления, но и наличие способности уменьшать выраженность поражения миокарда при COVID-19, оказывая кардиопротективное действие. Наличие таких свойств у препарата в доковидный период не было выявлено. Это позволяет рассматривать данный препарат как фактор, демонстрирующий сильную обратную связь со

смертностью, и делает его наиболее перспективным кандидатом для дальнейшего изучения эффективности у данной категории пациентов. Фавипиравир является пролекарством, активный клеточный метаболит которого рибозилфосфат фавипиравира – обладает механизмом действия не известным у других противовирусных препаратов, синтезированных на основе нуклеозидов или их аналогов, поскольку включает в себя этап фосфорилирования псевдонуклеинового пиразинового основания [101, 78]. На этом основании было предположено участие препарата в процессах окислительного фосфорилирования и энергетического обеспечения миоцитов и положительное влияние на трофику миокарда [60, 135]. В последующий период времени, в целой серии клинических исследований в 2020-2022 годах получены доказательства эффективности фавипиравира в терапии COVID-19. При своевременном начале курса терапии препарат достоверно увеличивал выживаемость пациентов, снижал вирусную нагрузку, уменьшал необходимость искусственной вентиляции легких и длительность пребывания в стационаре [19, 67].

Ближайшими нуклеозидными аналогами фавипиравира по механизму действия, разрешенными для терапии COVID-19 в России и ряде других стран, являются препараты ремдесивир и молнупиравир [135, 42]. Ремдесивир, напротив, применялся почти у половины (48.9%) пациентов с неблагоприятным исходом против трети (34.2%) выписанных. Такое распределение, вероятно, отражает «смещение по показаниям»: препарат, скорее всего, назначался изначально более тяжелым пациентам, что объясняет его более высокую частоту в группе умерших, а не свидетельствует о его неэффективности. Анализ полученных данных выявил статистически значимые различия в подходах к антибактериальной терапии между группами пациентов с различными исходами. Терапия в группе умерших пациентов носила тотальный характер. Антибиотики получали практически все пациенты (93,3% против 39,5% в группе выживших; $p < 0.001$), что прямо указывает на ведущую роль тяжелой инфекции в структуре летальности. У каждого третьего умершего пациента применялось 5 и более антибактериальных препаратов одновременно, что отражает сложность

борьбы с инфекционным процессом, вероятно, обусловленным полирезистентной микрофлорой.

Ключевым маркером крайней тяжести состояния стало широкое назначение антибиотиков резерва и последних линий в группе умерших: карбапенемы применялись у 37,7% пациентов (против 5,3%; $p < 0.001$), в частности, меропенем — у трети пациентов; защищенные цефалоспорины 3-4 поколения (цефепим+сульбактам, цефоперазон+сульбактам) были основой терапии для абсолютного большинства (86,7%). Препараты крайнего резерва, такие как тигециклин и полимиксин В, использовались исключительно в этой группе. Назначения в группе выживших были существенно скромнее и, вероятно, соответствовали менее тяжелым инфекциям или возбудителям с известной чувствительностью. Это подтверждается и тенденцией к более коротким курсам антибактериальной терапии. Таким образом, полученная картина не позволяет трактовать интенсивную антибактериальную терапию как причину неблагоприятного исхода. Напротив, она является прямым отражением «терапии отчаяния» — попытки контролировать критические, плохо поддающиеся лечению нозокомиальные инфекции у пациентов с фатальной сочетанной патологией (ОИМ + COVID-19 + пневмония). Различия в тактике между группами являются статистически значимыми и клинически абсолютно обоснованными тяжестью состояния.

При анализе данных по схемам терапии глюкокортикостероидами были выявлены четкие различия между группами пациентов с различными исходами. В группе выживших доля лиц, не получавших подобного лечения, была существенно выше (39,5% против 20,0% в группе умерших). Однако ключевыми прогностическими факторами оказались не сам факт назначения препаратов, а режим их применения. Наблюдается статистически значимое различие в дозировках: высокие дозы дексаметазона (16-64 мг/сут) назначались почти в половине случаев (47,4%) среди умерших и лишь в 13,8% среди выживших. В то же время низкие и средние дозы (2-12 мг/сут) преобладали в группе с благоприятным исходом (86,2%). Продолжительность

терапии также была значимо выше у пациентов с летальным исходом (в среднем 5,25 дня против 3,55 дня). Эти данные с высокой вероятностью указывают, что интенсивная и длительная терапия кортикостероидами служит не причиной неблагоприятного исхода, а отражением изначально более тяжелого состояния пациентов. Назначение высоких доз и пролонгированных курсов, по-видимому, было ответом на неконтролируемый цитокиновый шторм и обширное поражение легких, которые в итоге и определили фатальный прогноз. Таким образом, особенности применения дексаметазона — высокая дозировка и длительность курса — выступают значимыми маркерами тяжести заболевания, тесно ассоциированными с риском летального исхода у пациентов с ОИМ и COVID-19-ассоциированной пневмонией. Также отметим, что из-за крайне малого числа случаев применения преднизолона и метилпреднизолона в группе умерших и полного отсутствия в группе выживших, нельзя сделать статистически значимых выводов об их влиянии на исход. Их использование было редким.

При оценке антитромботической терапии (антиагреганты и пероральные антикоагулянты) у пациентов с ОИМ на фоне COVID-19-ассоциированной пневмонии были получены следующие результаты. Ключевым фактором, связанным с улучшением выживаемости, стало назначение прасугрела: его получали 57.9% пациентов в группе, выживших против лишь 11.1% в группе умерших ($p < 0.001$). В целом, выжившие пациенты чаще получали более интенсивную антиагрегантную терапию: суммарная частота назначения блокаторов P2Y₁₂ в этой группе составила 150% против 109% в группе умерших ($p < 0.01$). Это указывает на преобладание стратегий двойной антиагрегантной терапии или смены препаратов среди пациентов с благоприятным исходом. Интересные особенности были отмечены в длительности применения препаратов. Так, тикагрелор в среднем дольше применялся в группе умерших (7.25 против 5.0 дней, $p < 0.05$), что, вероятно, отражает более длительное стационарное лечение пациентов с тяжелым, в итоге фатальным, течением болезни.

Прасургрел, напротив, применялся меньшее количество дней у выживших (3.81 против 5.6 дней, $p < 0.05$). При этом назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК), клопидогрела, пероральных антикоагулянтов (апиксабана, ривароксабана) не продемонстрировало статистически значимой связи с исходом заболевания, частота их применения в обеих группах была сопоставима. Таким образом, у пациентов с сочетанием ОИМ и COVID-19-пневмонии более активная и современная антиагрегантная стратегия, в частности применение прасургрела, ассоциирована со значительным повышением выживаемости. Полученные данные подчеркивают потенциальный защитный эффект данного подхода в данной сложной клинической ситуации. Полученные данные согласуются с результатами анализа данных российского сравнительного многоцентрового регистра АКТИВ, в котором применение блокаторов тромбоцитарных P2Y₁₂ АДФ-рецепторов тикагрелора или прасургрела, или клопидогрела у пациентов ИБС и COVID-19 сочеталось со снижением стационарной летальности в 2,5 раза [78]. При оценке использования парентеральных антикоагулянтов в ходе исследования было выявлено, что суммарное назначение фракционированных гепаринов (всех видов) было значимо выше в группе умерших (118% против 100%, $p < 0.05$). Это также говорит о том, что пациенты в Группе 1 получали более интенсивную и, вероятно, более сложную антикоагулянтную терапию, что, опять же, может быть индикатором более тяжелого состояния.

При оценке влияния на исходы при использовании самых базовых групп препаратов для лечения сердечно-сосудистой патологии (иАПФ, сартанов, АРНИ) в двух группах пациентов в ходе нашего исследования мы получили следующие данные: выявлены статистически значимые различия в терапевтических подходах между группами выписанных и умерших пациентов. Общая активность лекарственного лечения была существенно выше в группе с благоприятным исходом: медикаментозную терапию получали 81.6% выписанных против 60.0% умерших ($p < 0.05$). Это позволяет предположить, что активное лечение в целом ассоциировано с лучшими

клиническими результатами. Наиболее выраженная и статистически значимая разница отмечена в применении ингибиторов АПФ (иАПФ). Данный класс препаратов получали 89.4% выписанных пациентов, в то время как в группе умерших — лишь 48.9% ($p < 0.05$). Ключевой вклад в эту разницу вносил Лизиноприл: его назначали 76.3% пациентов с благоприятным исходом против 40.0% в группе летальных случаев ($p < 0.05$). Кроме того, среди получавших Лизиноприл в группе выписанных наблюдалась тенденция к более продолжительному курсу лечения. В то же время применение блокаторов рецепторов ангиотензина II (Валсартан и Лозартан), а также антагонистов рецепторов неприлизина (АРНИ, представитель — Юперлио) не показало статистически значимых различий между группами ($p > 0.05$). Это указывает на то, что выявленный положительный эффект, по-видимому, специфичен именно для класса иАПФ, а не для блокады ренин-ангиотензиновой системы в целом. Другие представители иАПФ (Эналаприл, Каптоприл) также не показали значимых различий, но их общая частота назначения была значительно ниже. Можно сделать следующие выводы: назначение ингибиторов АПФ, в частности Лизиноприла, демонстрирует сильную ассоциацию со снижением летальности у пациентов с сочетанной патологией (ОИМ, COVID-19 и пневмония); активная медикаментозная стратегия лечения коррелирует с благоприятным исходом в данной когорте; в представленном наборе данных сартаны не показали аналогичной иАПФ связи с улучшением выживаемости. Таким образом, наши результаты подтверждают литературные сведения о целесообразности и безопасности использования иАПФ у пациентов с ОИМ и COVID-19, перенесших инструментальную коронарную реваскуляризацию [3,49,32,146,14,107].

При оценке влияния на исход у пациентов с COVID-19 –пневмонией и ОИМ при терапии бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция и амиодароном были получены следующие результаты. В отношении бета-адреноблокаторов выявлена значимая связь между их применением, в особенности низкодозового бисопролола (2,5–5 мг/сут), и улучшением

выживаемости. Данная дозировка достоверно чаще использовалась у выживших пациентов (100% против 82,6%, $p < 0.05$), что свидетельствует о её эффективности и благоприятном профиле безопасности у тяжёлой категории больных. При этом применение других бета-блокаторов (метопролола, карведилола) не показало статистически значимых различий между группами. Что касается блокаторов медленных кальциевых каналов (БМК), статистически значимых различий в их назначении между выжившими и умершими пациентами не обнаружено. Низкие дозы бета-блокаторов демонстрируют оптимальный баланс эффективности и безопасности, тогда как необходимость в назначении амиодарона должна расцениваться как клинический сигнал, указывающий на высокий риск летального исхода. Полученные нами данные согласуются с результатами итальянских, китайских, французских и российских исследований в отношении использования данных групп препаратов с учетом эффективности и безопасности [3,32,118,145,154].

Липидоснижающая терапия статинами пациентам с COVID-19 и ОКС/ОИМ в данном исследовании назначалась с учетом имеющихся международных рекомендаций. Оценку влияния различных доз статинов на выживаемость пациентов с COVID-19 провели ранее исследователи из больницы HCA Florida (США). Они выявили, что продолжительность пребывания в стационаре была на 4,8 дня дольше среди пациентов с высокоинтенсивной терапией статинами, по сравнению с пациентами без нее, а вероятность внутрибольничной смертности снижалась у пациентов с высокодозовой терапией статинами [62]. Помимо гиполипидемического эффекта, статины также могут оказывать противовоспалительное действие, которое влияет на одну из основных причин тромбоза [80]. Статины могут напрямую взаимодействовать с основным ферментом протеазы SARS-CoV-2 и предотвращать инфицированность и благодаря этим плеiotропным свойствам положительно влиять на исходы заболевания у стационарных пациентов с COVID-19, как это было показано в исследовании сотрудников

медицинского факультета Университета Вест-Индии (Тринидад и Тобаго), [132]. Снижение риска летального исхода в связи с назначением статинов у госпитализированных пациентов с COVID-19 и ИБС было отмечено российскими исследователями в многоцентровом ретроспективном исследовании АКТИВ [3] и в китайской работе с оценкой риска 28-дневной смертности от всех причин сотрудников госпиталя в провинции Хубэй Zhang XJ, и соавт. [156]. Более низкий риск стационарной смерти у пациентов принимавших статины был отмечен в ретроспективном когортном исследовании пациентов с COVID-19 сотрудниками университета г. Шираз, (Иран) P. Reumanі и соавт. [104]. С применением статинов было связано снижение необходимости проведения искусственной вентиляции легких, у них реже диагностировались тяжелые поражения легких, диагностируемые при проведении компьютерной томографии (КТ), [104]. Применение статинов не связано с увеличением показателей летальности и с более тяжелым течением заболевания у реанимационных пациентов с COVID-19, что было показано в общенациональном когортном исследовании сотрудников отделения кардиологии университетской больницы Копенгагена (Дания), Butt JH, et.al. [30]. Авторами оценивались суммарные факторы стационарной смертности от всех причин или тяжелых форм COVID-19. Результаты наших исследований подтверждают вышеуказанные тезисы относительно применения статинов в схемах терапии пациентов с COVID-19. Анализ выявил статистически значимые различия в схемах терапии аторвастатином между группами. Препарат назначался всем пациентам, благополучно выписанным (100%), тогда как в группе умерших его получали 86.7% больных ($p < 0.05$). Однако наиболее существенные различия ($p < 0.001$) касались применяемых дозировок. Среди пациентов с летальным исходом преобладали низкие дозы (10-20 мг/сут), которые получали 63.3% человек. Напротив, в группе выживших подавляющее большинство (95.6%) получали высокие дозы (40-80 мг/сут). Это отразилось на средней суточной дозе: 40.6 мг у выписанных против 25.6 мг у умерших. Продолжительность приема

также была несколько дольше в группе с благоприятным исходом (7.2 дня против 6.6 дней). Эти результаты соответствуют известным плейотропным свойствам статинов, включая противовоспалительный, иммуномодулирующий эффекты и способность стабилизировать функцию эндотелия. Данные механизмы могут играть ключевую роль в лечении тяжелых состояний, таких как COVID-19 и острый коронарный синдром. Полученные данные позволяют предположить, что более интенсивная терапия высокими дозами аторвастатина, направленная не только на снижение липидов, но и на подавление системного воспаления, может быть связана с повышением выживаемости у тяжелобольных пациентов.

Таким образом, выявленные в проведенном исследовании у пациентов с COVID-19-пневмонией и острым инфарктом миокарда умерших и выписанных из стационара с улучшением состояния, различия в характере проводимой патогенетической и симптоматической медикаментозной терапии касались многих групп препаратов, в том числе цитостатиков нанесенных на поверхность коронарных стентов, препаратов для патогенетического лечения инфаркта миокарда. Детальный анализ о положительных и негативных сторонах действия этих лекарственных средств может помочь в выборе оптимального сочетания препаратов и их доз у пациентов с тяжелым течением вирусной инфекции и с сопутствующей полиморбидной патологией в виде острого коронарного синдрома, способствовать увеличению выживаемости таких пациентов после успешно проведенной коронарной реваскуляризации.

Заключение

В данной работе были изучены сведения о пациентах с диагностированным COVID-19 и пневмонией, у которых развилась симптоматика острого коронарного синдрома и которые были по экстренным показаниям направлены в специализированное кардиологическое отделение для выполнения неотложной реваскуляризации коронарных артерий и проведения противовирусного лечения. Задачей настоящего исследования явилось сравнение эффективности противовирусной, антибактериальной и патогенетической терапии, изучение основных прогностических факторов, а также анализ эффективности проведения интракоронарного вмешательства в группах пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, осложненной острым инфарктом миокарда в группах пациентов с положительными и неблагоприятными исходами в период стационарного лечения.

При изучении данных многокомпонентной противовирусной, антибактериальной и гормональной терапии были продемонстрированы важные, прогностически значимые особенности. Среди изученных противовирусных препаратов только терапия фавипиравиром показала статистически значимую обратную связь с летальностью, что позволяет рассматривать его как наиболее перспективное средство для данной коморбидной группы пациентов. Абсолютное большинство умерших пациентов (93.3%) получали антибиотики, в то время как в группе выживших терапию получали лишь 39.5%. Широкое и комбинированное применение антибактериальных средств, особенно препаратов резерва (карбапенемы, цефалоспорины 4-го поколения с сульбактамом, ванкомицин, тигециклин), в группе умерших отражает не причину, а следствие крайне тяжелого инфекционного процесса (нозокомиальная инфекция, сепсис) и служит индикатором фатальности состояния. Назначение высоких доз дексаметазона (16-64 мг/сут) и длительные курсы глюкокортикостероидов также являлись маркерами неконтролируемого системного воспаления и тяжести состояния и были ассоциированы с повышением риска неблагоприятного исхода.

Также, важно отметить некоторые факторы, выявленные в ходе данного исследования, имеющие прогностическое значение у данной когорты пациентов. К таким можно отнести обширное двухстороннее поражение легких, глубокую гипоксемию, дыхательная недостаточность III степени и, особенно, необходимость в инвазивной ИВЛ. По полученным нами данным следующие лабораторные маркеры системного воспаления и коагулопатии были ассоциированы с более тяжелым течением: экстремально высокие уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6 >1000 пг/мл) и его нарастающая динамика; стойко повышенный уровень Д-димера (в т.ч. >5000 нг/мл) и его минимальная концентрация в процессе лечения; прогрессирующее удлинение АЧТВ и протромбинового времени (МНО) в ходе госпитализации.

Анализ данных, стратифицированных по исходам, выявил ключевые клинические, инструментальные и лабораторные факторы, определяющие прогноз, а также особенности терапевтических подходов. К инструментальным факторам можно отнести чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), которые являются малотравматичным и эффективным методом восстановления коронарного кровотока у пациентов с ОКС/ОИМ и COVID-19-пневмонией. Активная реваскуляризационная тактика применялась к большинству пациентов вне зависимости от исхода. Основным прогностическим фактором летальности являлась не анатомия поражения, а характер и своевременность диагностики острого коронарного события. У умерших достоверно чаще регистрировались ретроспективно верифицированные ИМ без оценки динамики ST и тенденция к преобладанию ИМ 2 типа, что свидетельствует о поздней диагностике и патофизиологическом влиянии системного воспаления и гипоксии. Ряд осложнений ЧКВ (ретромбоз стента, диссекция, феномен «no-reflow») имел тенденцию к более частому возникновению в группе умерших, что, вероятно, отражает более выраженное протромботическое состояние и нарушение микроциркуляции при тяжелом течении COVID-19. Коронарная реваскуляризации стентами с покрытием сиролимусом достоверно чаще показала значимую ассоциацию с летальным исходом в данной когорте

пациентов, в то время как использование стентов с другими покрытиями (зотаролимус, эверолимус, биолимус), а также стентов с паклитакселем и без покрытия не показало статистически значимой разницы между двумя группами пациентов. В отношении эффективности патогенетической терапии ОКС и инфаркта миокарда были получены следующие результаты. Более интенсивная антиагрегантная терапия (суммарная частота назначения блокаторов P2Y₁₂) преобладала в группе выживших, особенно часто применялся препарат прасугрел. Назначение ингибиторов АПФ (в частности, лизиноприла) и бисопролола в низких и средних дозах (2,5–5 мг/сут) продемонстрировало статистически значимую связь со снижением летальности и может рассматриваться как компонент эффективной кардиопротективной стратегии у данной категории больных. Применение высоких доз аторвастатина (40–80 мг/сут) было ассоциировано с благоприятным исходом, что, вероятно, обусловлено не только гиполипидемическим, но и реализацией плеiotропных (противовоспалительных, эндотелий-стабилизирующих) эффектов в условиях сочетанной патологии.

Таким образом, своевременная оценка возможных преимуществ и недостатков комплексной медикаментозной терапии у пациентов с COVID-19-ассоциированной вирусной пневмонией и острым коронарным синдромом/инфарктом миокарда может улучшить результаты их патогенетического и симптоматического лечения после процедур успешной коронарной реваскуляризации и уменьшить риск развития нежелательных системных и органных осложнений.

Выводы

1. У пациентов с летальным исходом чаще регистрировалось тяжёлое течение пневмонии, сопровождавшееся необходимостью назначения комбинированной антибактериальной терапии, включая препараты резерва. Неблагоприятный исход заболевания чаще наблюдался у пациентов с выраженным двусторонним поражением лёгких, тяжёлой гипоксемией, дыхательной недостаточностью III степени и необходимостью проведения ИВЛ.
2. В исследуемой когорте пациентов фавипиравир достоверно чаще назначался пациентам с благоприятным исходом по сравнению с группой умерших
3. Применение лизиноприла чаще отмечалось у пациентов с благоприятным исходом, что может отражать клиническую стабильность данной группы пациентов.
4. Чрескожное коронарное вмешательство широко применялось у пациентов независимо от исхода. Использование стентов с сиролимусом чаще встречалось в группе пациентов с летальным исходом.
5. Препараты группы блокаторов P2Y₁₂ АДФ-рецепторов тромбоцитов чаще применялись у пациентов с благоприятным исходом. В данной когорте пациентов чаще назначался прасугрел.
6. Более высокие дозы atorвастатина (40-80 мг/день) чаще применялись у пациентов с более стабильным клиническим течением.
7. Анализ результатов терапии ГКС показал, что в группе выживших доля пациентов, не получающих стероиды, было достоверно выше (39,5%), чем в группе умерших, у которых к тому же применялись более высокие дозы дексаметазона (16-64 мг/день). Полученные данные отражают более тяжёлое течение заболевания у пациентов, получавших глюкокортикостероидную терапию в более высоких дозах.
8. По результатам исследования были выявлены маркеры более тяжелого течения заболевания: экстремально высокие (>1000 пг/мл) и прогрессивно нарастающие уровни ИЛ-6, стойкое повышение Д-димера, прогрессирующее удлинение ПВ, МНО, АЧТВ.

Практические рекомендации

1. У пациентов с COVID-19-пневмонией следует рекомендовать к применению противовирусный препарат фавипиравир как средство чаще применявшееся в группе пациентов с благоприятным исходом.

2. Проявлять осторожность при лечении, включающем глюкокортикостероидную терапию, у пациентов при сочетании COVID-19-пневмонии и инфаркта миокарда из-за опасности ухудшения прогноза.

3. У пациентов с COVID-19-пневмонией ключевыми клиническими признаками тяжелого течения являются: обширная двусторонняя пневмония по данным КТ, глубокая гипоксемия ($SpO_2 < 75\%$), необходимость в инвазивной ИВЛ.

4. Полученные результаты дают возможность пересмотреть некоторые аспекты медикаментозной терапии пациентов с COVID-19-пневмонией, осложненной ОКС/ОИМ, а именно:

а) рекомендуется отдавать предпочтение стентам с покрытиями «зотаролимус», «эверолимус», «биолимус» или «паклитаксель»;

б) рекомендуется включение в схему терапии антитромботического препарата прасугрела и липидоснижающего препарата аторвастатина;

в) целесообразно назначение иАПФ (лизиноприл) и БАБ (бисопролола) в рамках базисной терапии у данной категории больных;

5. На основании полученных данных лабораторного мониторинга для раннего выявления групп пациентов с потенциально тяжелым течением заболевания принимать во внимание прогрессирующее удлинение АЧТВ/МНО, стойкое повышение Д-димера > 5000 нг/мл, уровень ИЛ-6 > 1000 пг/мл и его нарастающая динамика.

6. Результаты работы обосновывают необходимость разработки внутрибольничных клинических протоколов для ведения пациентов с COVID-19-пневмонией, осложненной развитием ОКС, регламентирующих взаимодействие терапевтов, кардиологов, рентгенэндоваскулярных хирургов, реаниматологов.

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АДФ — аденозин -дифосфат
АК — атеросклеротический кардиосклероз
АКШ — аорто - коронарное шунтирование
АК — аортальный клапан
АО — аорта
АПФ — ангиотензин-превращающий фермент
АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор
АС — асистолия
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БКК — блокаторы кальциевых каналов
БЛПГ блокада левой ножки пучка Гиса
БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II
БС ЛЖ — боковая стенка ЛЖ
БЦА — брахиоцефальная артерия
ВТ — венозный тромбоз
ВТК — ветвь тупого края
ГКС — глюкокортикостероиды
ДВ — диагональная ветвь
ДВС — синдром диссеминированного сосудистого свертывания
ESC – европейская ассоциация кардиологов
иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды
ИЛ-6 — интерлейкин 6
ИМбпST (nSTEMI) — инфаркт миокарда без подъема ST
ИМспST (STEMI) — инфаркт миокарда с подъемом ST
ИСА — инфаркт-связанная артерия
ИФА — иммуноферментный анализ
IgM — иммуноглобулин M
IgG — иммуноглобулин G
ЕОК (ESC) — европейское общество кардиологов
ЗБА — задне - боковая артерия
ЗМЖВ — задняя межжелудочковая ветвь
ЗС ЛЖ — задняя стенка ЛЖ
КА — коронарная артерия
КАГ — коронарная ангиография

КДР ЛЖ — конечный диастолический размер ЛЖ
КСР ЛЖ — конечный систолический размер ЛЖ
КДО ЛЖ — конечный диастолический объем ЛЖ
КСО ЛЖ — конечный систолический объем ЛЖ
КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки
ЛА — легочная артерия
ЛЖ — левый желудочек сердца
ЛКА — левая коронарная артерия (LCA)
ЛП — левое предсердие
ЛС — легочное сердце
МЖП — межжелудочковая перегородка
МК — митральный клапан
МКБ -X — международная классификация болезней 10 пересмотра
ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ
МНО — международное нормализованное отношение
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
НМГ — низко - молекулярные гепарины
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
НС ЛЖ — нижняя стенка ЛЖ
НУП-32 — натрийуретический пептид
НФГ — нефракционированный гепарин
NT-proBNP — предсердный натрийуретический пептид
ОАК — общий анализ крови
ОАМ — общий анализ мочи
ОДН — острая дыхательная недостаточность
ОИМ — острый инфаркт миокарда
ОИТ — отделение интенсивной терапии
ОКА — артерия острого края
ОКС — острый коронарный синдром
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
ОПП — острое почечное повреждение
ОПН — острая почечная недостаточность
ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление
ОС — остановка сердца
ОСН — острая сердечная недостаточность
ПВ — протромбиновое время
ПИКС — постинфарктный кардиосклероз
ПЖ — правый желудочек сердца
ПКА — правая коронарная артерия (RCA)
ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь

ПНА — передняя нисходящая коронарная артерия
ПП — правое предсердие
ПС ЛЖ — передняя стенка левого желудочка
ПЦР — полимеразная цепная реакция
P2Y12 — тромбоцитарные АДФ рецепторы
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКО — Российское Кардиологическое Общество
РГ — рентгенография органов грудной клетки
СВ — сердечный выброс
СДЛА — систолическое давление в легочной артерии
СИ — сердечный индекс
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
СПОН — синдром полиорганной недостаточности
ССС — сердечно-сосудистая система
COVID-19 — ковидная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2
SpO2 — сатурация кислорода
ТВ — тромбиновое время
ТИН — транзитное ишемическое нарушение
ТnT — тропонин T
ТЛАП—транслюменальная баллонная ангиопластика
ТЭГ — тромбоэластография
TIMI-3 — шкала оценки коронарного кровотока по данным КАГ (нормальный кровоток)
ХБП — хроническая болезнь почек
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
УПСС — удельное периферическое сопротивление кровотоку
ФП — фибрилляция предсердий
ЧКВ (PCI) — чрескожное коронарное вмешательство
ЭКМО — экстакорпоральная мембранная оксигенация
ЭКС — электрокардиостимуляция

Список литературы

1. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ) и регистр «Анализ госпитализаций Коморбидных пациентов Инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2» (АКТИВ 2). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):103-113. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4358.
2. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. от имени группы соавторов. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4708. (In Russ.). DOI:10.15829/1560-4071-2021-4708. С.86-98.
3. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Беленков Ю. Н., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Ребров А. П. и др. Риск летального исхода у пациентов с COVID-19 в зависимости от базисной терапии сопутствующих заболеваний. *Кардиология*. 2021;61(9):5-15. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.9.n1680.
4. Батюшин М.М., Трубникова М.А., Тарловская Е.И., Арутюнов Г.П., Батлук Т.И., Башкинов Р.А., Мельников Е.С., Арутюнов А.Г. Влияние поражения почек на течение и прогноз при инфекции COVID-19 по данным международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов перенесших инфицирование SARS-COV-2». *Архив внутренней медицины*. 2023;13(2):116-128. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-116-128.
5. Быкова Е.Е. Особенности медикаментозного лечения нарушений ритма сердца у пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19): Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2023.

6. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). МЗ РФ. Москва; 2020.
7. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). МЗ РФ. Москва; 2022. (In Russ.).
8. Дорошенко Д.А., Беневская М.А., Ветшева Н.Н., сост. Трансторакальная эхокардиография у взрослых: методические рекомендации. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 54. М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»; 2020. 40 с.
9. Европейское общество кардиологов. Фонд американского колледжа кардиологов и др. Третье универсальное определение инфаркта миокарда. ESC/ACCF/ANA/WHF. 2012. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(100, прил. 1):1-16. (In Russ.).
10. Иоселиани Д.Г., Асадов Д.А., Бабунашвили А.М. Коронарное стентирование и стенты. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 256 с.
11. Каюков И.Г. Почему скорость клубочковой фильтрации, а не концентрация креатинина в сыворотке крови. *Нефрология*. 2004;8(4):99-103. (In Russ.).
12. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов и др. *Нефрология*. 2012;16(1):89-115. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115>.
13. Овчинникова Я.В., Шапошник И.Т. Частота развития нефропатии пациентов гипертонической болезнью. *Вестник ЮУрГУ*. 2012;(42):124-128. (In Russ.).
14. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., Брагина Г.И., Быкова Е.Е. Тактика антигипертензивной терапии во время пандемии COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021;93(9):1125-1131. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201015.
15. Полунина А.Г., Исаев Ф.В., Демьянова М.А. Стероидная миопатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(10-2):60-64. (In Russ.).

16. Руководство по рентгенэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов / Под ред. Л.А. Бокерия, Б.Г. Алекяна. Т. 3. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2008.
17. Таблица нормы кислорода в крови, сатурация при пневмонии у взрослых при коронавирусе. URL: <https://mag.103.by/zdorovje/108103-tablica-normy-kisloroda-v-krovi-saturacija-pri-pnevmonii-u-vzroslyh-pri-koronaviruse/> (дата обращения: 21.09.2022).
18. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е. и соавт. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3801. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>. С.129-148.
19. Agrawal U., Raju R., Udhwadia Z.F. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. *Med J Armed Forces India*. 2020;76(4):370–376. DOI: 10.1016/j.mjafi.2020.08.004.
20. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W., Bates E.R., Green L.A., Hand M. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(3):E1–E211. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.014.
21. Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P., Wilcox R., Danays T., Lambert Y., Sulimov V., Rosell Ortiz F., Ostojic M., Welsh R.C., et al.; STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1379–1387. DOI: 10.1056/NEJMoa1301092.
22. Bangalore S., Sharma A., Slotwiner A. ST-segment elevation in patients with COVID-19—a case series. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2478–2480. DOI: 10.1056/NEJMc2009020.
23. Bouters C., Banos J.L., Van Belle E., Mc Fadden E.P., Lablanche J.M., Bertrand M.E. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation*. 1998;97(4):318–321. DOI: 10.1161/01.cir.97.4.318.

24. Bavishi Ch., Bonow R.O., Trivedi V., Abbott J.D. et al. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(5):682-689. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.05.013.
25. Bhatt A.S., Varshney A.S., Goodrich E.L., et al. Epidemiology and management of ST-segment-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: A report from the American Heart Association COVID-19 cardiovascular disease registry. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(9):e024451. DOI:10.1161/JAHA.121.024451.
26. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950–2973. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
27. Blecker S., Jones S.A., Petrilli C.M., et al. Hospitalizations for chronic disease and acute conditions in the time of COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021;181(2):269–271. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.3978.
28. Bonnet G., Panagides V., Becker M., Rivière N., Yvarel C., Deney A. et al.; MODIF registry investigators. Impact of the COVID-19 pandemic on acute coronary syndrome management in France: the MODIF registry. *Arch Cardiovasc Dis.* 2021;114(5):340-351. DOI: 10.1016/j.acvd.2021.01.005.
29. Bozkurt B., Kovacs R., Harrington B. Joint HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. *J Card Fail.* 2020;26(5):370. DOI: 10.1016/j.cardfail.2020.04.013.
30. Butt J.H., Gerds T.A., Schou M., Kragholm K. et al. Association between statin use and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a nationwide cohort study. *BMJ Open.* 2020;10(12):e044421. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-044421.
31. Choudry F.A., Hamshere S.M., Rathod K.S., Akhtar M.M., Archbold R.A., Guttman O.P., Woldman S., Jain A.K., Knight C.J., Baumbach A., Mathur A., Jones D.A. High Thrombus Burden in Patients With COVID-19 Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(10):1168-1176. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.07.022.

32. Chouchana L., Beeker N., Garcelon N., Rance B., Paris N., Salamanca E., Polard E., Burgun A., Treluyer J.M., Neuraz A.; AP-HP/Universities/Inserm COVID-19 research collaboration. Association of Antihypertensive Agents with the Risk of In-Hospital Death in Patients with Covid-19. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2022;36(3):483–488. DOI: 10.1007/s10557-021-07164-4.
33. Colon C.M., Barrios J.G., Chiles J.W., et al. Atrial arrhythmias in COVID-19 patients. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(9):1189-1190. DOI: 10.1016/j.jacep.2020.05.015.
34. Crespi B., Alcock J. Conflicts over calcium and the treatment of COVID-19. *Evol Med Public Health.* 2020;9(1):149-156. DOI: 10.1093/emph/eoaa046.
35. Daniels M.J., Cohen M.G., Bavry A.A., Kumbhani D.J. Reperfusion of ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction in the COVID-19 Era: Business as Usual? *Circulation.* 2020;141(24):1948-1950. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047122.
36. Dauerman H.L. The Unbearable Thrombus of COVID-19: Primary PCI, Thrombus, and COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(10):1177-1180. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.07.027.
37. De Luca L., Rosato S., D'Errigo P., Giordani B., Mureddu G.F., Badoni G., Seccareccia F., Baglio H.P. Impact of COVID-19 Diagnosis on Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Hospitalized during the national Outbreak in Italy. *J Clin Med.* 2022;11(24):7350. DOI: 10.3390/jcm11247350.
38. De Swert L.F., Wouters C., de Zegher F. Myopathy in children receiving high-dose inhaled fluticasone. *N Engl J Med.* 2004;350(11):1157–1159. DOI: 10.1056/NEJM200403113501122.
39. Dehghani P., Schmidt C.W., Garcia S., Okeson B., Grines C.L., Singh A., Patel R.A.G., Wiley J., Htun W.W., Nayak K.R., et al. North American COVID-19 Myocardial Infarction (NACMI) Risk Score for Prediction of In-Hospital Mortality. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* 2022;1(4):100404. DOI:10.1016/j.jscai.2022.100404.
40. Dominguez-Erquicia P., Dobarro D., Raposeiras-Roubin S., Bastos-Fernandez G.,

- Iniguez-Romo A. Multivessel coronary thrombosis in a patient with COVID-19 pneumonia. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2132. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa393.
41. Dreger H., Bruch L., Maier B., Schühlen H. Acute myocardial infarction admissions in Berlin during the COVID-19 pandemic. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(36):597–598. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0597.
 42. Dufour I., Devresse A., Scohy A., Briquet C., Georgery H., Delaey P., Greef J.D., Goffin E., Labriola L. Safety and efficiency of molnupiravir for COVID-19 patients with advanced chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract*. 2023;42(2):275–278. DOI: 10.23876/j.krcp.22.194.
 43. Edelman E.R., Rogers C. Hoop Dreams. Stent without restenosis. *Circulation*. 1996;94(6):1199–1202. DOI: 10.1161/01.cir.94.6.1199.
 44. Elchaninoff H., Koning R., Tron C., Gupta V., Cribier A. Balloon angioplasty for the treatment of coronary in-stent restenosis: immediate results and 6-month angiographic recurrent restenosis rate. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(4):980–984. DOI: 10.1016/s0735-1097(98)00333-7.
 45. Engelen M.P., Schols A.M., Does J.D., Wouters E.F. Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(3):733–738. DOI: 10.1093/ajcn/71.3.733.
 46. Ergün B., Ergan B., Sözmen M.K. et al. New-onset atrial fibrillation in critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Arrhythm*. 2021;37(5):1196–1204. DOI: 10.1002/joa3.12619.
 47. Ertem O., Guner O., Incir C., Kalkan S., Gelal A. The outcomes of favipiravir exposure in pregnancy: a case series. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;307(5):1385–1395. DOI: 10.1007/s00404-022-06615-z.
 48. Fan B.E., Chong V.C.L., Chan S.S.W. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*. 2020;95(6): E131-E134. DOI: 10.1002/ajh.25774.
 49. Flacco M.E., Acuti Martellucci C., Bravi F., et al. Treatment with ACE inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: a meta-analysis. *Heart*.

2020;106(19):1519-1524. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317336.

50. Garcia S., Dehghani P., Stanberry L., Grines C., Patel R., Nayak K.R., Singh A., Htun W.W., Kabour A., Ghasemzadeh N., et al. Initial Findings from the North American COVID-19 Myocardial Infarction Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(16):1994–2003. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.02.055.
51. Ghasemzadeh N., Kim N., Amlani S., et al. A review of ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19. *Cardiol Clin.* 2022;40(3):321–328. DOI: 10.1016/j.ccl.2022.03.007.
52. Glance L.G., Joynt Maddox K.E., Shang J., Stone P.W., Lustik S.J., Knight P.W., Dick A.W. The COVID-19 Pandemic and Associated Inequities in Acute Myocardial Infarction Treatment and Outcomes. *JAMA Netw Open.* 2023;6(8):e2330327. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2023.30327.
53. Gluckman T.J., Wilson M.A., Chiu S.T., Penny B.W., Chepuri V.B., Waggoner J.W., Spinelli K.J. Case Rates, Treatment Approaches, and Outcomes in Acute Myocardial Infarction During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Cardiol.* 2020;5(12):1419-1424. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3629.
54. Goel A., Malik A.H., Bandyopadhyay D., Isath A., Gupta R., Hajra A., Shrivastav R., Virani S.S., Fonarow G.C., Lavie C.J., Naidu S.S. Impact of COVID-19 on Outcomes of Patients Hospitalized With STEMI: A nationwide Propensity-matched Analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(4):101547. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101547.
55. Goligher E.C., Lawler P.R., Jensen T.P., Talisa V., Berry L.R., Lorenzi E., McVerry B.J., Chang C.H., Leifer E., Bradbury C., Berger J., Hunt B.J., Castellucci L.A., Kornblith L.Z., Gordon A.C., McArthur C., Webb S., Hochman J., Neal M.D., Zarychanski R., Berry S., Angus D.C.; REMAP-CAP, ATTACC, and ACTIV-4a Investigators. Heterogeneous Treatment Effects of Therapeutic-Dose Heparin in Patients Hospitalized for COVID-19. *JAMA.* 2023;329(13):1066-1077. DOI: 10.1001/jama.2023.3651.
56. Gopinathannair R., Merchant F.M., Lakkireddy D.R. et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management

- strategies. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;59(1):1-8. DOI: 10.1007/s10840-020-00789-9.
57. Gramegna M., Baldetti L., Beneduce A., Pannone L., Falasconi G., Calvo F., Pazzanese V., Sacchi S., Pagnesi M., Moroni F., Ajello S., Melisurgo G., Agricola E., Camici P.G., Scandroglio A.M., Landoni G., Ciceri F., Zangrillo A., Cappelletti A.M. ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction During COVID-19 Pandemic: Insights From a Regional Public Service Healthcare Hub. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13(8):e009413. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.009413.
58. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
59. Guo T., Fan Y., Chen M. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
60. Gunaydin-Akyildiz A., Aksoy N., Boran T., Ilhan E.N., Ozhan G. Favipiravir induces oxidative stress and genotoxicity in cardiac and skin cells. *Toxicol Lett*. 2022; 371:9–16. DOI: 10.1016/j.toxlet.2022.09.011.
61. Hamadeh A., Aldujeli A., Briedis K., Tecson K.M., Sanz-Sánchez J., Al Dujeli M., Al-Obeidi A., Diez J.L., Žaliūnas R., Stoler R.C., McCullough P.A. Characteristics and Outcomes in Patients Presenting With COVID-19 and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2020; 131:1-6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.06.063.
62. Ho H.V., Patel H., Ahmed M., Eddib A., Oyesanmi O., Modi F., Sorresso D., Mhaskar R., Phrathep D. A Retrospective Cohort Study Assessing the Impact of Statin Therapy on Hospital Length of Stay and Inpatient Mortality in COVID-19 Patients. *HCA Healthc J Med*. 2023;4(5):369-375. DOI: 10.36518/2689-0216.1546.
63. Hira R.S., Bhatt D.L., Fonarow G.C., Heidenreich P.A., Ju C., Virani S.S. Temporal trends in care and outcomes of patients receiving Fibrinolytic therapy compared to primary percutaneous coronary intervention: insights from the get with the guidelines coronary artery disease (GWTG-CAD) registry. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(10):e004113. DOI: 10.1161/JAHA.116.004113.

64. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
65. Ibanez B., James S., Agewall S., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
66. Janiaud P., Axfors C., Schmitt A.M., et al. Association of convalescent plasma treatment with clinical outcomes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2021;325(12):1185-1195. DOI: 10.1001/jama.2021.2747.
67. Joshi S., Parkar J., Ansari A., Vora A., Talwar D., Tiwaskar M., Patil S., Barkate H. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2021; 102:501–508. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.069.
68. Kalender E., Dogan G.M., Keskin K., Sigirci S., Sumerkan M.C., Ser O.S., Alyan O. Microvascular Dysfunction in COVID-19 Patients with Acute Coronary Syndrome. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2023;57(3):367-373. DOI: 10.14744/SEMB.2023.92074.
69. Kermani-Alghoraishi M. A Review of Coronary Artery Thrombosis: A new Challenging Finding in COVID-19 Patients and ST-elevation Myocardial Infarction. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46(3):100744. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100744.
70. Khelashvili G., Plante A., Doktorova M., et al. Ca²⁺-dependent mechanism of membrane insertion and destabilization by the SARS-CoV-2 fusion peptide. *Biophys J*. 2021;120(6):1105-1119. DOI: 10.1016/j.bpj.2021.02.023.
71. Khan M.A., Larson E. Acute myopathy secondary to oral steroid therapy in a 49-year-old man: a case report. *J Med Case Rep*. 2011; 5: 82. DOI: 10.1186/1752-1947-5-82.
72. Klok F.A., Kruij M., van der Meer N.J.M. Incidence of thrombotic complications

in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191: 145-147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.

73. Koskinas K.C., Twerenbold R., Carballo D., Matter C.M., Cook S., Heg D., Frenk A., Windecker S., Osswald S., Lüscher T.F., Mach F. Effects of SARS-COV-2 infection on outcomes in patients hospitalized for acute cardiac conditions. A prospective, multicenter cohort study (Swiss Cardiovascular SARS-CoV-2 Consortium). *Front Cardiovasc Med.* 2023;10: 1203427. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1203427.
74. Kwong J.C., Schwartz K.L., Campitelli M.A. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2540–2541. DOI: 10.1056/NEJMc1805679.
75. Lai A.L., Freed J.H. SARS-CoV-2 Fusion Peptide has a Greater Membrane Perturbing Effect than SARS-CoV with Highly Specific Dependence on Ca²⁺. *J Mol Biol.* 2021;433(10):166946. DOI: 10.1016/j.jmb.2021.166946.
76. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group. *Eur J Echocardiogr.* 2005;6(1):2-28. (Рус. перевод: Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2012;(95, прил. 3):1-28). DOI: 10.1016/j.euje.2005.12.014.
77. Larsen J.B., Pasalic L., Hvas A.M. Platelets in Coronavirus Disease 2019. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(7):823-825. DOI: 10.1055/s-0040-1710006.
78. Latosińska M., Latosińska J.N. Favipiravir Analogues as Inhibitors of SARS-CoV-2 RNA-Dependent RNA Polymerase, Combined Quantum Chemical Modeling, Quantitative Structure-Property Relationship, and Molecular Docking Study. *Molecules.* 2024;29(2):441. DOI: 10.3390/molecules29020441.
79. Lavie G., Battat E., Saliba W., Flugelman M.Y. Change in Hospitalizations and 30-Day Mortality of Patients With Acute Myocardial Infarction During the First COVID-19 Lockdown - A Pure Social Isolation Effect? *Cardiovasc Revasc Med.*

2022;38:38-42. DOI: 10.1016/j.carrev.2021.08.025.

80. Lefer D.J. Statins as potent antiinflammatory drugs. *Circulation*. 2002;106(16):2041–2042. DOI: 10.1161/01.cir.0000033635.42612.88.
81. Levi M., Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*. 2018;131(8):845–854. DOI: 10.1182/blood-2017-10-804096.
82. Levi M., Thachil J., Iba T., Levy J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438–e440. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
83. Lew T.W., Kwek T.K., Tai D. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA*. 2003;290(3):374–380. DOI: 10.1001/jama.290.3.374.
84. Li L., Zhang W., Hu Y., et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(5):460-470. DOI: 10.1001/jama.2020.10044.
85. Libby P., Loscalzo J., Ridker P.M. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2071–2081. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1043.
86. Libby P., Simon D.I. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation*. 2001;103(13):1718–1720. DOI: 10.1161/01.cir.103.13.1718.
87. Lui T., Zhang J., Yang Y., et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *medRxiv*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>.
88. Ma J., Zhou S., Li N., Dong X., Maimaitiming M., Yue D., Jin Y., Zheng Zh-J. Quality of healthcare and admission rates for acute cardiac events during COVID-19 pandemic: a retrospective cohort study on ST-segment-elevation myocardial infarction in China. *BMJ Open*. 2022;12(11):e059720. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-059720.
89. Madjid M., Aboshady I., Awan I., Litovsky S., Casscells S.W. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? *Tex Heart Inst J*.

2004;31(1):4–13.

90. Mahmud E., Dauerman H.L., Welt F.G.P., Messenger J.C. et al. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic: a consensus statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(11):1375-1384. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.039.
91. Martin A.C., Godier A., Karam N.J. Pitfalls of Unfractionated Heparin Use During ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(1):104. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.090.
92. Mehra M.R., Desai S.S., Kuy S.R., et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25): e102. DOI:10.1056/NEJMoa2007621.
93. Merkler A.E., Parikh N.S., Mir S. et al. Risk of ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) vs patients with influenza. *JAMA Neurol.* 2020;77(11):1-7. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2730.
94. Minetto M.A., Botter A., Lanfranco F., Baldi M., Ghigo E., Arvat E. Muscle fiber conduction slowing and decreased levels of circulating muscle proteins after short-term dexamethasone administration in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1663–1671. DOI: 10.1210/jc.2009-2161.
95. Morra M.E., Van Thanh L., Kamel M.G., Ghazy A.A., et al. Middle East respiratory syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2018;28(3):e1977. DOI: 10.1002/rmv.1977.
96. Myocardial Infarction Redefined — A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3):959-969. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00804-4.
97. Narayanan S., Thulaseedharan N.K., Subramaniam G., Panarkandy G., Arathi N. Pulmonary alveolar hemorrhage following thrombolytic therapy. *Int Med Case Rep J.* 2017;10: 123–125. DOI: 10.2147/IMCRJ.S129087.

98. Ong P., Allgäuer S. Factors influencing medical care of STEMI patients during the COVID-19 pandemic worldwide. *Int J Cardiol.* 2022;352: 195-196. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.01.044.
99. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1738–1742. DOI: 10.1111/jth.14850.
100. Paranjpe I., Fuster V., Lala A. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(1):122–124. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.001.
101. Peng Q. et al. Structural basis of SARS-CoV-2 polymerase inhibition by Favipiravir. *Innovation (Camb).* 2021;2(1):100080. DOI: 10.1016/j.xinn.2021.100080.
102. Pesce M., Agostoni P., Bøtker H-E., Brundel B., et al. COVID-19-related cardiac complications from clinical evidences to basic mechanisms: opinion paper of the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res.* 2021;117(10):2148-2160. DOI: 10.1093/cvr/cvab201.
103. Pessoa-Amorim G., Camm C.F., Gajendragadkar P., et al. Admission of patients with STEMI since the outbreak of the COVID-19 pandemic. A survey by the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2020;6(3):210-216. DOI:10.1093/ehjqcco/qcaa046.
104. Peymani P., Dehesh T., Aligolighasemabadi F., Sadeghdoust M., Kotfis K., et al. Statins in patients with COVID-19: a retrospective cohort study in Iranian COVID-19 patients. *Transl Med Commun.* 2021; 6:3. DOI: 10.1186/s41231-021-00082-5.
105. Pinheiro C.H., Sousa Filho W.M., Oliveira Neto J., Marinho Mde et al. Exercise prevents cardiometabolic alterations induced by chronic use of glucocorticoids. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(4):400–408. DOI: 10.1590/s0066-782x2009001000014.
106. Pitre T., et al. Incidence and Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients Admitted to Hospital With COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *J Kidney Health Dis.* 2021;8: 20543581211027759. DOI: 10.1177/20543581211027759.
107. Polverino F., Stern D.A., Ruocco G., Balestro E., Bassetti M., Candelli M., et al.;

- ItaliCO study group. Comorbidities, Cardiovascular Therapies, and COVID-19 Mortality: A nationwide, Italian Observational Study (ItaliCO). *Front Cardiovasc Med.* 2020;7: 585866. DOI: 10.3389/fcvm.2020.585866.
108. Potter L.R., Yoder A.R., Flora D.R., Antos L.K., Dickey D.M. Natriuretic Peptides: Their Structures, Receptors, Physiologic Functions and Therapeutic Applications. In: Schmidt H.H.H.W., Hofmann F., Stasch J.P., eds. *cGMP: Generators, Effectors and Therapeutic Implications. Handbook of Experimental Pharmacology.* Vol 191. Berlin, Heidelberg: Springer; 2009:341-366. DOI:10.1007/978-3-540-68964-5_15.
109. Rangé G., Hakim R., Beygui F., Angoulvant D., Marcollet P., Godin M., Deballon R., Bonnet P., Fichaux O., Barbey C., et al. Incidence, delays, and outcomes of STEMI during COVID-19 outbreak: Analysis from the France PCI registry. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2020;1(6):1168–1176. DOI:10.1002/emp2.12325.
110. Richardt G., Leschke M., Abdel-Wahab M., Toelg R., El-Mawardy M., Serruys P.W., Silber S., Windecker S., Belardi J.A., Neumann F.J., Widimsky P.; RESOLUTE All Comers; RESOLUTE International Investigators. Clinical outcomes of the Resolute zotarolimus-eluting stent in patients with in-stent restenosis: 2-year results from a pooled analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(9):905-913. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.04.017.
111. Ripoll J.G., van Helmond N., Senefeld J.W., et al. Convalescent plasma for infectious diseases: historical framework and use in COVID-19. *Clin Microbiol Newsl.* 2021;43(4):23-32. DOI: 10.1016/j.clinmicnews.2021.02.001.
112. Roe M.T., Messenger J.C., Weintraub W.S., Cannon C.P., Fonarow G.C., Dai D., Chen A.Y., Klein L.W., Masoudi F.A., McKay C., et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(4):254–263. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.05.008.
113. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315. DOI:

10.1093/eurheartj/ehv320.

114. Rodríguez-Leor O., Pérez de Prado A., Rossello X., Ojeda S. Impact of COVID-19 on ST-segment elevation myocardial infarction care. The Spanish experience. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73(12):994-1002. DOI: 10.1016/j.rec.2020.08.002.
115. Rubartelli P., Niccoli L., Verna E. et al. Stent Implantation Versus Balloon Angioplasty in Chronic Coronary Occlusions: Results From the GISSOC Trial. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(1):90-96. DOI: 10.1016/s0735-1097(98)00193-4.
116. Sammour Y.M., Spertus J.A., Kennedy K., Morrow D.A., Daniels L.B., Jones P., Alger H., Stevens L., Shah A., Goel S.S., de Lemos J.A., Hayek S.S., Sutton N.R., Kleiman N.S. Site-level variability in the processes of care and outcomes over time among patients with COVID-19 and myocardial injury: Insights from the American Heart Association's COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Am Heart J Plus*. 2023;27: 100265. DOI: 10.1016/j.ahjo.2023.100265.
117. Sandoval Y., Januzzi J.L., Jaffe A.S. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(10):1244–1258. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.068.
118. Santillo E., Migale M. Beta receptor blocker therapy for the elderly in the COVID-19 era. *World J Clin Cases*. 2022;10(23):8088-8096. DOI: 10.12998/wjcc. v 10.i23.8088.
119. Sanz A.P., Tahoces L.S., Pérez R.O. et al. New-onset atrial fibrillation during COVID-19 infection predicts poor prognosis. *Cardiol J*. 2021;28(1):34–40. DOI: 10.5603/CJ. 2020.0145.
120. Scanlon P.J., Faxon D.P., Audet A.M., Carabello G., Dehmer G.J., Eagle K.A., Legako R.D., Leon D.F., Murray J.A., Nissen C.J., Pepine C.J., Watson R.M., Ritchie J.L., Gibbons R.J., Cheitlin M.D., Gardner T.J., Garson A. Jr., Russell R.O. Jr., Ryan T.J., Smith S.C. Jr. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation*. 1999;99(17):2345-2357.

DOI: 10.1161/01.cir.99.17.2345.

121. Schömig A., Dibra A., Windecker S., Mehilli J., Suárez de Lezo J., Kaiser C., Park S.J., Goy J.J., Lee J.H., Di Lorenzo E., Wu J., Jüni P., Pfisterer M.E., Meier B., Kastrati A. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(14):1373-1380. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.06.047.
122. Sethi A., Bahekar A., Bhuriya R., Bajaj A., Singh P.P., Arora R., Khosla S. Zotarolimus-eluting stent versus sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012;105(11):544-556. DOI: 10.1016/j.acvd.2012.01.014.
123. Shavadia J.S., Stanberry L., Singh J., Thao K.R., Ghasemzadeh N., Mercado N., Nayak K.R., Alraies M.C., Bagur R., Saw J., Bagai A., Bainey K.R., Madan M., Amlani S., Garberich R., Grines C.L., Garcia S., Henry T.D., Dehghani P.J. Comparative Analysis of Patients With STEMI and COVID-19 Between Canada and the United States. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* 2023;2(6):100970. DOI: 10.1016/j.jscai.2023.100970.
124. Stefanini G.G., Montorfano M., Trabattoni D. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and angiographic outcomes. *Circulation.* 2020;141(25):2113-2116. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525.
125. Szerlip M., Anwaruddin S., Aronow H.D., Cohen M.G., Daniels M.J., et al. Considerations for cardiac catheterization laboratory procedures during the COVID-19 pandemic. Perspectives from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Emerging Leader Mentorship (SCAI ELM) Members and Graduates. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;96(3):586-597. DOI: 10.1002/ccd.28887.
126. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-1099. DOI:10.1111/jth.14817.
127. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb*

- Haemost.* 2020;18(4):844–847. DOI: 10.1111/jth.14768.
128. Thachil J., Wada H., Gando S. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1029. DOI:10.1111/jth.14810.
 129. Tiong A.Y., Brieger D. Inflammation and coronary artery disease. *Am Heart J.* 2005;150(1):11-18. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.01.013.
 130. Tirmikçioglu Z. Favipiravir exposure and pregnancy outcome of COVID-19 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;268: 110–115. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.12.001.
 131. Tokarek T., Dziewierz A., Zeliaś A., Malinowski K.P., Rakowski T., Dudek D., Siudak Z. Impact of COVID-19 Pandemic on Patients with ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Complicated by Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;20(1):337. DOI: 10.3390/ijerph20010337.
 132. Umakanthan S., Senthil S., John S., et al. The protective role of statins in COVID-19 patients: a retrospective observational study. *Transl Med Commun.* 2021;6(1):22. DOI: 10.1186/s41231-021-00102-4.
 133. Valente S., Lazzeri C., Chiostrì M., Giglioli C., Zucchini M., Grossi F., Gensini G.F. SARS-CoV-2 infection and atrial fibrillation: Intercepting the lines. *Cardiovasc Revasc Med.* 2021;22:98-101. DOI: 10.1016/j.carrev.2020.07.030.
 134. Wang K., Asinger R.W., Marriott H.J. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2128–2135. DOI: 10.1056/NEJMra022580.
 135. Wang Y., Li P., Rajpoot S., Saqib U., Yu P., Li Y., Li Y., Ma Z., Baig M.S., Pan Q. Comparative assessment of favipiravir and remdesivir against human coronavirus NL63 in molecular docking and cell culture models. *Sci Rep.* 2021;11(1):23465. DOI: 10.1038/s41598-021-02972-y.
 136. Watanabe Y., Miyachi H., Mozawa K., Yamada K., Oka E., Shiomura R., Sugizaki Y., Matsuda J., Nakata J., Tara S., Tokita Y., Iwasaki Y.K., Yamamoto T., Takano H., Shimizu W. Impact of the COVID-19 Pandemic on ST-elevation Myocardial Infarction from a Single-center Experience in Tokyo. *Intern Med.*

- 2021;60(23):3693-3700. DOI: 10.2169/internalmedicine.8220-21.
137. Wei J.F., Huang F.Y., Xiong T.Y., et al. Acute myocardial injury is common in patients with COVID-19 and impairs their prognosis. *Heart*. 2020;106(15):1154–1159. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317007.
 138. Welt F.G.P., Shah P.B., Aronow H.D., et al. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from the ACC’s interventional council and SCAI. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2372–2375. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.021.
 139. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C., Head S.J., Jüni P., Kappetein A.P., Kastrati A., Knuuti J., Landmesser U., Laufer G., Neumann F.J., Richter D.J., Schauerte P., Sousa Uva M., Stefanini G.G., Taggart D.P., Torracca L., Valgimigli M., Wijns W., Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-2619. (Рус. перевод: *Российский кардиологический журнал*. 2015;(2):5-81). DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.
 140. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
 141. Wu J., Mamas M., Rashid M., Weston C., Hains J., Luescher T., de Belder M.A., Deanfield J.E., Gale C.P. Patient response, treatments, and mortality for acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021;7(3):238-246. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcaa062.
 142. Xiaobo Yang, Qingyu Yang, Yaxin Wang, Yongran Wu, Jiqian Xu, Yuan Yu, You Shang. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1469-1472. DOI: 10.1111/jth.14848.
 143. Xu B., Yang Y., Yuan Z., Du Z., Wong S.C., Généreux P., Lu S.; RESOLUTE China RCT Investigators. Zotarolimus- and paclitaxel-eluting stents in an all-comer population in China: the RESOLUTE China randomized controlled trial. *JAMA*. 2020;323(16):1582-1589. DOI:10.1001/jama.2020.4783.

144. Yamamoto D., Maki T., Hemingtyas E.H. et al. Branched-chain amino acids protect against dexamethasone-induced soleus muscle atrophy in rats. *Muscle Nerve*. 2010;41(6):819–827. DOI: 10.1002/mus.21621.
145. Yan F., Huang F., Xu J., Yang P., Qin Y., Lv J., Zhang S., Ye L., Gong M., Liu Z., Wei J., Xie T., Xu K.F., Gao G.F., Wang F.S., Cai L., Jiang C. Antihypertensive drugs are associated with reduced fatal outcomes and improved clinical characteristics in elderly COVID-19 patients. *Cell Discov*. 2020;6:77. DOI: 10.1038/s41421-020-00221-6.
146. Yang G., Tan Z., Zhou L., Yang M., Peng L., Liu J., Cai J., Yang R., Han J., Huang Y., He S. Effects of Angiotensin II Receptor Blockers and ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors on Virus Infection, Inflammatory Status, and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 and Hypertension: A Single-Center Retrospective Study. *Hypertension*. 2020;76(1):51-58. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143.
147. Yerasi C., Case B.C., Forrestal B.J., Chezar-Azerrad C., Hashim H., Ben-Dor I., Satler L.F., Mintz G.S., Waksman R. Treatment of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction During COVID-19 Pandemic. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020;21(8):1024-1029. DOI: 10.1016/j.carrev.2020.05.027.
148. Yerasi C., Koifman E., Weissman G., Wang Z., Torguson R., Gai J. Impact of triggering event in outcomes of stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(3):280–286. DOI: 10.1177/2048872616633881.
149. Zajac P., Kaziród-Wolski K., Sielski J., Wolska M., Malinowski K.P., Siudak Z. COVID-19 as an independent predictor of aspiration thrombectomy in STEMI. National data from the ORPKI register in the years 2020-2022. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2023;19(2):119-126. DOI: 10.5114/aic.2023.127893.
150. Zeng J., Huang J., Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1111–1113. DOI: 10.1007/s00134-020-05993-9.
151. Zhou M., Wong C.K., Tang Y., Liu Y., Liu B., Tao L., Zhang L., Zhao S., Chen X.,

- Yu Y., Zhang Q., Cai Z., Luo X., Li X. Cause-specific mortality and hospitalizations in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2021;8(5):3733-3744. DOI: 10.1002/ehf2.13512.
152. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M., Buxton A.E., Chaitman B., Fromer M., Gregoratos G., Klein G., Moss A.J., Myerburg R.J., Priori S.G., Quinones M.A., Roden D.M., Silka M.J., Tracy C.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(5):e247-346. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.010.
153. Zhang F., Dong L., Ge J. Meta-analysis of five randomized clinical trials comparing sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2010;105(1):64-68. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.08.652.
154. Zhang L.K., Sun Y., Zeng H., et al. Calcium channel blocker amlodipine besylate therapy is associated with reduced case fatality rate of COVID-19 patients with hypertension. *Cell Discov.* 2020;6(1):96. DOI: 10.1038/s41421-020-00235-0.
155. Zhang L., Yan X., Fan Q., Liu H., Liu X., Liu Z., Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1324-1329. DOI: 10.1111/jth.14859.
156. Zhang X.J., et al. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020;32(2):176–187. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.06.015.
157. Zheng Z., Peng F., Xu B., et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2): e16-e25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
158. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.