

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Клячина Екатерина Сергеевна

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ
ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-19**

3.1.20. – Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Смоленская Ольга Георгиевна

Екатеринбург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Поражение сердечно- сосудистой системы в острый период COVID-19	11
1.2 Сердечно- сосудистые события у пациентов, переболевших COVID-19	16
1.3 Роль статинов в лечении COVID-19	20
1.4 Роль антикоагулянтов в лечении COVID-19	24
1.5 Психологические особенности пациентов с COVID-19	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1 Дизайн исследования	33
2.2 Общая характеристика пациентов в зависимости от использования статинов	35
2.3 Общая характеристика пациентов, использующих антикоагулянтную терапию в течение первого месяца после выписки из стационара	39
2.4 Общая характеристика пациентов, использующих антикоагулянтную терапию и статины после выписки из стационара	41
2.5 Общая характеристика пациентов при анализе тревожности и депрессии	43
2.6 Статистические методы обработки данных	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	48
3.1 Влияние регулярного приёма статинов на развитие сердечно-сосудистых событий в острый период COVID-19 и в течение трёх месяцев после выписки из инфекционного госпиталя	48
3.1.1 Анализ пациентов с летальным исходом в стационаре	48
3.1.2 Анализ пациентов, выписанных из инфекционного госпиталя	54
3.2 Эффективность использования антикоагулянтов в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с кардиологической патологией, переболевших COVID-19	60
3.3 Влияние совместного использования антикоагулянтов и статинов на развитие сердечно-сосудистых событий в течение трёх месяцев после выписки из инфекционного госпиталя	70
3.4 Психологический статус пациентов с сопутствующей кардиологической патологией в острый период COVID-19 и у переболевших COVID-19	75
3.4.1 Показатель тревожности и депрессии у пациентов, госпитализированных с COVID-19 в сравнении с госпитализированными в кардиологическое отделение без COVID-19	75

3.4.2 Показатель тревожности и депрессии у пациентов в острый период COVID-19 и через 6 месяцев после выписки из стационара	79
3.4.3 Уровень тревожности у пациентов, переболевших COVID-19, с контролируемой АГ и неконтролируемой АГ	82
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	84
ВЫВОДЫ	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	93
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	95

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

В 2019 году мир встретился с новым инфекционным заболеванием COVID-19 (COronaVIrus Disease-2019), которое в дальнейшем получило статус пандемии. На протяжении последних лет COVID-19 являлся причиной высоких показателей заболеваемости и смертности во всем мире [55].

Наиболее частыми клиническими проявлениями COVID-19 являются респираторные симптомы, однако возможно развитие осложнений и со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) [48, 93]. Заболевания ССС являются самой распространённой сопутствующей патологией у пациентов, госпитализированных в период пандемии COVID-19 [45, 46, 47, 49, 90, 184, 185]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) чаще наблюдаются у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, в сравнении с пациентами, имеющими легкое и среднетяжёлое течение [182]. По данным Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний, уровень летальных исходов, среди людей, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, значительно возрос среди пациентов с ССЗ до 10,5% по сравнению с общей популяцией больных - 2,3% [256].

Не только сопутствующие ССЗ увеличивают риск тяжелого COVID-19, но и сама коронавирусная инфекция может привести к сердечно-сосудистым осложнениям [239]. Это объясняется тем, что COVID-19 сопровождается воспалительными, иммунными реакциями, а также дисфункцией эндотелия, активацией системы комплемента и гиперкоагуляцией [61, 106, 143]. В нескольких исследованиях у пациентов с сопутствующими ССЗ было показано, что сердечно-сосудистые события могут развиваться как в острый период COVID-19, так и после выздоровления [49, 179, 222, 223]. Однако многие вопросы, касаемые совместного влияния этих нозологий на прогноз пациента, остаются неизученными.

Учитывая вышеописанные данные важное значение у пациентов с COVID-19 имеет проведение в полном объеме лечения, направленного на стабилизацию ССЗ.

Статины хорошо зарекомендовали себя при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий и смертности [84, 193]. В период пандемии COVID-19 было доказано, что пациенты, использующие статины, имеют достоверно более низкий риск летального исхода через 28 дней от начала госпитализации, в сравнении с больными, не принимающими эти препараты [127]. Благоприятное влияние связывают с наличием дополнительных, плейотропных эффектов у ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [162, 226]. В настоящее время накоплен материал о положительном влиянии статинов на прогноз пациентов в остром периоде COVID-19 [187, 218]. Однако остается неизвестной частота развития сердечно-сосудистых событий и летального исхода в зависимости от регулярного приема статинов у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (ССП) после выписки.

Среди больных, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, частота встречаемости артериальных и венозных тромбозов сохраняется высокой [123, 252]. Многие исследования показали эффективность применения терапевтических и профилактических доз антикоагулянтов на госпитальном этапе [20, 107, 112, 116]. Вопрос использования антикоагулянтной терапии после выписки является до конца нерешенным. Изучение эффективности использования антикоагулянтов среди пациентов с сопутствующей СПП, переболевших новой коронавирусной инфекцией, имеет важное значение для предотвращения сердечно-сосудистых событий.

В ряде исследований показано, что как в острый период, так и после выписки из инфекционного госпиталя, у пациентов наблюдается повышенный риск депрессии и тревожности [24, 26, 190]. В свою очередь стресс может влиять на развитие и течение соматических заболеваний, в том числе со стороны ССС. Вследствие этого, важно определить уровень тревожности и депрессии у пациентов с кардиологической патологией в период пандемии COVID-19.

Цель исследования

Установить особенности течения, взаимосвязь использования лекарственных препаратов (статинов и антикоагулянтов) и психологического статуса с развитием сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, переболевших COVID-19.

Задачи исследования

1. Выявить взаимосвязь регулярного приёма статинов с развитием сердечно-сосудистых событий и летальных исходов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в острый период COVID-19 и в течение 3 месяцев после выписки из инфекционного госпиталя.

2. Оценить взаимосвязь приёма антикоагулянтов в течение первого месяца после выписки с развитием тромбозмболических событий у пациентов с сердечно-сосудистой патологией на протяжении 3 месяцев наблюдения.

3. Выделить основные факторы риска тромбозмболических событий у пациентов с кардиологической патологией, переболевших COVID-19.

4. Определить связь неконтролируемого течения артериальной гипертензии с уровнем тревожности у пациентов в острый период COVID-19 и в течение 6 месяцев после выписки из инфекционного госпиталя.

Научная новизна

При проведении исследования впервые показана эффективность использования статинов и антикоагулянтов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, переболевших COVID-19, с целью снижения риска сердечно-сосудистых событий.

Впервые определены факторы риска тромбозмболических событий у пациентов с кардиологической патологией, выписанных из ковидного госпиталя.

Впервые проведена оценка психологического статуса у пациентов с кардиологической патологией в острый период COVID-19 и в течение 6 месяцев после выписки из инфекционного госпиталя и показано значение повышенной тревожности в неконтролируемом течении артериальной гипертензии.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты дают возможность с научных позиций рекомендовать грамотные подходы к ведению пациентов, имеющих кардиологическую патологию, в острый период COVID-19 и после выписки из инфекционного госпиталя.

Внедрение результатов исследования позволит снизить частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с кардиологической патологией, переболевших COVID-19, за счет обоснованного лечения, а также коррекции психологического статуса.

Методология и методы исследования

Данное исследование посвящено изучению взаимосвязи использования лекарственных препаратов (статинов и антикоагулянтов) и психологического статуса пациентов с сердечно-сосудистой патологией, переболевших COVID-19, с развитием сердечно-сосудистых событий, установлению факторов риска тромбоэмболических событий у выписанных пациентов из инфекционного госпиталя.

Гипотеза исследования: сердечно-сосудистые события и ухудшение течения основной сердечно-сосудистой патологии у пациентов с кардиологической патологией, переболевших COVID-19, встречаются чаще при отсутствии использования статинов и антикоагулянтов, а также связаны с повышенным уровнем тревожности.

Для решения поставленных задач в работе были использованы универсальные (анализ, синтез, индукция, дедукция) и эмпирические методы (наблюдение, сравнение, описание) научного познания.

Положения, выносимые на защиту

1. Использование статинов пациентами с кардиологической патологией, переболевшими COVID-19, связано с более низким шансом летального исхода в стационаре и значительным снижением сердечно-сосудистых событий в течение 3 месяцев после выписки.

2. Применение антикоагулянтов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в течение первого месяца после выписки связано со снижением тромбоэмболических событий на протяжении 3 месяцев наблюдения.

3. Факторами риска тромбоэмболических событий у пациентов, имеющих сердечно-сосудистую патологию и переболевших COVID-19, являются: наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, транзиторной ишемической атаки, фибрилляции предсердий.

4. У пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией тревожность (реактивная и личностная) на фоне COVID-19 часто регистрируется в период стационарного лечения и сохраняется в течение шести месяцев после выписки.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные результаты исследования были представлены на Международном форуме «Медицинская наука и образование: от традиций – к новым вызовам времени» (Екатеринбург, 2021 г.), Медицинском онлайн-форуме «Long Covid-междисциплинарная проблема» (Екатеринбург, 2021 г.), III Междисциплинарной конференции по инфектологии Уральского региона (Екатеринбург, 2022 г.), XV Ежегодной научно-практической конференции Национального общества по изучению атеросклероза «Проблема атеросклероза. Перспективы 21 века»

(Москва, 2022 г.), IV Междисциплинарной конференции по инфектологии Уральского региона (Екатеринбург, 2023 г.), Образовательной школе для врачей терапевтических и смежных специальностей «Коморбидность в клинике внутренних болезней. Опыт региональных школ» (Санкт-Петербург, 2023 г.).

По теме диссертационной работы опубликовано 12 печатных работ, из них 4 в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации.

Достоверность результатов в данной диссертационной работе подтверждается анализом достаточного количества научных литературных источников, количеством исследуемых пациентов, применением современных методов статистического анализа.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты внедрены в практическую деятельность врачей терапевтов, кардиологов ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №1 город Екатеринбург», ГАУЗ СО «ГКБ №40», а также применяются в учебном процессе кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Личный вклад автора при проведении данного диссертационного исследования заключается в разработке дизайна работы, обеспечении набора, наблюдения и лечения пациентов в исследовании, в проведении статистического анализа и интерпретации полученных результатов, подготовке материалов для публикации и докладов, внедрении результатов в клиническую практику.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа представляет рукопись, текст которой изложен на 131 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 9 рисунками и 35 таблицами. Список литературы содержит 258 публикаций, из них отечественных источников – 11, зарубежных – 247.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Поражение сердечно-сосудистой системы в острый период COVID-19

Вирусная инфекция SARS-CoV-2 может влиять на сердечно-сосудистую систему как в остром периоде COVID-19, так и приводить к отдаленным последствиям [56, 142].

Патогенез поражения ССС при COVID-19 может быть связан с прямым повреждающим действием на сердце и эндотелий сосудов при инвазии и репликации вируса внутри клеток, а также с непрямым действием из-за гипоксии, цитокинового шторма и состояния гиперкоагуляции [59]. Прямое действие реализуется за счет того, что вирус использует рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ 2) для проникновения в клетку-хозяина, что приводит к повреждению миокарда и эндотелиальной дисфункции [19, 60]. Прямое цитотоксическое действие SARS-CoV-2 на эндотелиальные клетки способствует диффузному воспалению эндотелия [87]. В свою очередь локальное и системное воспаление из-за гиперцитокинемии, может усиливать прямую кардиотоксичность вируса и способствовать развитию нарушений проводимости и сократимости миокарда [232]. Все механизмы в совокупности могут приводить к формированию новых или к дестабилизации уже имеющихся атеросклеротических поражений коронарных артерий, и вызывать неблагоприятный прогноз у пациентов с COVID-19 и субклиническим коронарным атеросклерозом [54, 207]. Согласно данным Jean Guillaume Dillinger et al. у пациентов с кальцинозом коронарных артерий был достоверно повышен риск летального исхода, использования неинвазивной или инвазивной вентиляции легких, экстракорпоральной мембранной оксигенации в сравнении с больными без кальциноза [54].

Спектр сердечно-сосудистых проявлений в острый период заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, может варьировать от повышения сердечных биомаркеров до внезапной сердечной смерти.

Повреждение миокарда при COVID-19 сопровождается повышением специфических биомаркеров, таких как: высокочувствительный тропонин [29, 49, 40], N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид (NT- proBNP) [40]. У пациентов с сопутствующей ССП, госпитализированных с COVID-19, чаще наблюдается повышение уровня тропонина в сравнении с пациентами без ССЗ, который в значительной степени связан с высоким уровнем летальности [40, 49]. Повышенный уровень тропонина в плазме крови продемонстрировал высокую и достоверно положительную линейную корреляцию с уровнем С- реактивного белка (СРБ) и NT- proBNP [40], что может свидетельствовать о более тяжелом течении заболевания, вызванного вирусом SARS- COV- 2, и неблагоприятном прогнозе [29, 40, 46, 50, 64]. Однако в период пандемии эти маркеры не всегда могут помочь в уточнении причины, вызывающей повреждение миокарда. В практической работе врача это затрудняет постановку таких диагнозов как миокардит, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром (ОКС).

Частота возникновения острого миокардита у госпитализированных больных при COVID-19 составляет от 2,4 до 4,1 на 1000 пациентов [186]. Результаты биопсийного и аутопсийного материала свидетельствуют о некрозе кардиомиоцитов и инфильтрации ткани миокарда мононуклеарными клетками [60]. Механизмы развития миокардиального воспаления пока остаются малоизученными, но предполагается, что это сочетание прямой вирусной инвазии и повреждения, вызванного иммунным ответом пациента [196]. Однако симптомы миокардита часто развиваются на 10-15 день после появления первых признаков вирусной инфекции, что позволяет сомневаться в роли прямого цитопатического действия вируса и больше указывает на иммунные механизмы [49]. По некоторым данным, риск развития миокардита почти в 16 раз выше у больных в острый период COVID-19 в сравнении с пациентами без инфекции SARS- CoV- 2 [28]. Согласно работе Murk W. et al. миокардит при COVID-19 чаще встречается у пациентов в отделении интенсивной терапии (ОИТ) по сравнению с пациентами в обычной палате [74]. Кроме того, острый миокардит при COVID-19 связан с более высоким уровнем летального исхода у госпитализированных пациентов [181].

При сравнении частоты встречаемости миокардита среди вакцинированных пациентов и больных в острый период COVID-19 в нескольких работах было показано, что достоверно чаще миокардит развивался в острый период новой коронавирусной инфекции [39, 202, 254].

Среди пациентов, инфицированных SARS- CoV- 2, наблюдается тенденция к гиперкоагуляции [111, 241]. Нарушения свертываемости крови при COVID-19 приводят к венозным [33] и артериальным тромбозам [131]. Особенно подвержены тромбоэмболическим осложнениям пациенты с тяжелым течением COVID-19 [60, 123, 252].

Известно, что COVID- 19 связан с повышенным риском ишемических осложнений: острым инфарктом миокарда (ОИМ) и ишемическим инсультом [14]. Риск развития ОИМ выше в пять раз, а инсульта в десять раз в течение первых 2 недель после постановки диагноза COVID-19 и сохраняется не менее 1 месяца [14]. Частота ОИМ в период госпитализации составляет от 7% до 17% и, как правило, имеет разнообразную этиологию: разрыв атеросклеротической бляшки, спазм коронарной артерии, микротромбы или недостаточное снабжение кислородом из-за гипоксемии, эндотелиальная дисфункция и состояние гиперкоагуляции [225]. Наряду с высоким риском атеротромбоза, пациенты с COVID-19 подвержены развитию инфаркта миокарда 2 типа. В период пандемии наблюдается тенденция к более частой встречаемости инфаркта миокарда 2 типа, по сравнению с доковидным периодом (2019 г.) [51], что может быть следствием выраженной гипоксемии [85]. В исследовании Matsushita K. et al. авторы показали, что инфаркт миокарда 2 типа чаще регистрировался в группе пациентов с COVID-19, по сравнению с больными без COVID-19 — 29 % vs 4 % ($p=0,0497$) [51]. Кроме того, по результатам некоторых работ, COVID-19 повышает риск летального исхода у больных с ОИМ [165, 199]. Согласно результатам анализа Rashid M. et al. смерть в стационаре в группе больных с инфарктом миокарда и COVID-19 была статистически значимо выше, чем у пациентов с инфарктом миокарда без COVID-19 (24,2% vs 5,1%, $p<0,001$) [165].

Частота ишемического инсульта у госпитализированных пациентов достигает 2,5 % – 5% [38]. К факторам риска ишемического инсульта и внутримозгового кровоизлияния, при COVID-19 относят возраст, тяжелое течение COVID-19, наличие сопутствующих ССЗ [49, 223, 237]. Инсульты при COVID-19 сопровождаются высоким уровнем летальности и более тяжелым течением [222, 224]. Кроме того, нередко развитие инсульта встречается в более молодых возрастных группах среди пациентов без традиционных факторов риска инсульта [183]. Так, при анализе электронной базы данных TriNetX, среди пациентов в возрасте до 50 лет ишемический инсульт развился у 0,7% [183].

Еще одним проявлением поражения ССС в острый период COVID-19 является перикардит [126]. По данным группы авторов, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 высокая распространенность перикардального выпота от 43 % до 90 % [43, 167, 228]. Согласно работе Eihab Ghantous et al. среди 530 госпитализированных пациентов с разной степенью тяжести COVID-19, выпот в полости перикарда был обнаружен у 75 (14%) человек. При этом только у 17 (3, 2%) из них были выявлены критерии острого перикардита. В связи с этим, был сделан вывод, что среди госпитализированных пациентов с COVID-19 острый перикардит встречается редко [170]. Перикардальный выпот ассоциировался с повышенным количеством летальных исходов у пациентов [170]. В небольшом проценте случаев на фоне коронавирусной инфекции развивается тампонада сердца [15, 132], которая может приводить к нарушению гемодинамики и смерти больного.

Аритмии являются распространенным проявлением кардиологических осложнений COVID-19. Механизм возникновения аритмий при новой коронавирусной инфекции может быть следствием воспаления, гипоксии, нарушения электролитного баланса, повреждения сердечной мышцы из-за ишемии, а также проаритмического эффекта используемых препаратов [64, 103, 160]. Согласно литературным данным, аритмии регистрируются у 6 % – 17 % пациентов с COVID-19, и их количество может возрастать до 44 % у больных, получающих лечение в ОИТ [46]. Наиболее часто встречаются: фибрилляция

предсердий (ФП), трепетание предсердий и желудочковые аритмии [46, 50]. Распространенность ФП, у госпитализированных пациентов, составляет от 9 % до 21 % [58, 140], при этом было выявлено, что впервые возникшая ФП является независимым предиктором тромбоэмболических событий в стационаре [160].

Также известно, что при COVID-19 может наблюдаться стрессовая кардиомиопатия (синдром Такоцубо). Её развитие связывают с выделением катехоламинов, вследствие большой выработки цитокинов [229]. При анализе пациентов выявлено, что синдром Такоцубо чаще встречался у пожилых лиц женского пола и в 90 % случаях связан с благоприятным исходом [230].

Сердечная недостаточность наблюдается более чем у 20 % больных с тяжелыми формами заболевания COVID-19 и почти в 50 % случаях приводит к летальному исходу [49, 134]. К причинам возникновения сердечной недостаточности можно отнести ранее существующие ССЗ и вирус-ассоциированные поражения миокарда [49, 147]. Сообщается, что пациенты, имеющие хроническую сердечную недостаточность (ХСН) в анамнезе, склонны к развитию декомпенсации в острый период COVID-19 [105]. Кроме того, больные с новой коронавирусной инфекцией имеют значительную частоту острой сердечной недостаточности, которая ассоциируется с высокими показателями смертности [105]. Стоит отметить, что на протяжении всего периода пандемии, имеются трудности для своевременного выявления и лечения сердечной недостаточности за счет того, что ее клинические и рентгенологические проявления совпадают с COVID-19 [65, 91, 144].

Таким образом, ССЗ широко распространены среди пациентов с COVID-19 и часто сопровождают тяжелое течение новой коронавирусной инфекции. Более того, в некоторых случаях они могут быть причинами летального исхода у ковидных пациентов. Известно, что вирус SARS-CoV-2 также может оказывать негативное влияние на состояние здоровья у пациентов после выписки из инфекционного госпиталя. В следствие этого, важно изучить и проанализировать осложнения, возникающие у пациентов со стороны ССС после выписки из стационара, а также оценить роль используемых препаратов в их развитии.

1.2 Сердечно- сосудистые события у пациентов, переболевших COVID-19

У пациентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией, встречаются последствия COVID-19 не только со стороны легких, но и со стороны ССС [16]. Симптомы кардиологического профиля могут сохраняться при выписке и появляться через несколько месяцев после выздоровления от COVID-19 [136]. Развитие новых симптомов и/или обострение уже имеющихся как со стороны ССС, так и в других системах отмечено многими исследователями и признано самостоятельным феноменом, характеризующим постковидный период [136].

Патогенез отдаленных сердечно- сосудистых осложнений изучен недостаточно. Предполагаемые механизмы включают хроническую воспалительную реакцию, аутоиммунное воспаление из-за молекулярной мимикрии, эндотелиит, который в свою очередь способствует микротромбообразованию [87, 136]. В проспективном когортном исследовании Oikonomou E. et al. у пациентов, переболевших COVID-19, эндотелиальная дисфункция была более выражена через 1 и 6 месяцев наблюдения в сравнении с пациентами без коронавирусной инфекции в анамнезе. Однако к шестому месяцу наблюдалась положительная динамика в сторону ее уменьшения в сравнении с острым периодом и первым месяцем контроля [88].

Считается, что после острой фазы COVID- 19 происходит пролонгирование системного иммунного воспаления, сохраняются остаточные повреждения, ухудшающие течение сопутствующих заболеваний, преимущественно со стороны ССС [3, 139, 175]. Кроме того, некоторые исследования показывают, что SARS-CoV- 2 обладает способностью длительно находиться в макрофагах, создавая патогенетические предпосылки для долгосрочного сохранения симптомов [9, 248].

Согласно данным Wang W. et al. влияние COVID- 19 на сердечно-сосудистые события и летальные исходы оказалось более выраженным у госпитализированных пациентов, чем у амбулаторных, на протяжении 12 месяцев

после выздоровления [137], что можно объяснить более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции у госпитализированных больных.

В некоторых опубликованных работах сообщается о повышенном риске развития ССЗ у пациентов, переболевших COVID-19, в сравнении с теми, кто не болел новой коронавирусной инфекцией [12, 16, 138, 200]. Важные данные получены в исследовании невакцинированных 690 892 пациентов, переболевших COVID-19 и невакцинированных 690 892 без COVID-19. На протяжении 12 месяцев наблюдения, пациенты из группы переболевших COVID-19, имели более высокий риск летальных исходов и сердечно-сосудистых осложнений, включая цереброваскулярные осложнения, нарушения сердечного ритма, воспалительные заболевания сердца, ишемическую болезнь сердца (ИБС), тромбоэмболические заболевания, чем группа сравнения. Риск развития миокардита, ишемической кардиомиопатии и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в этой работе были выше, чем риски большинства других сердечно-сосудистых осложнений [137].

В другом исследовании авторы показали, что риск серьезных нежелательных событий (тромбоза глубоких вен, ТЭЛА, ишемического инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, острого повреждения почек (ОПП) и сахарного диабета 2 типа), среди ранее госпитализированных пациентов с COVID-19, был значительно выше по сравнению с общей популяционной группой за 2019 год, особенно для ТЭЛА и ОПП. Однако по данным этой же работы, у пациентов, выписанных с COVID-19, зарегистрирована сопоставимая частота кардиологических осложнений в сравнении с пациентами, выписанных после госпитализации с пневмонией за 2019 год [194].

ССЗ являются наиболее частыми причинами госпитализаций у выписанных пациентов после новой коронавирусной инфекции на протяжении 3 месяцев в Российской Федерации. По результатам регистра АКТИВ SARS-CoV-2, чаще всего переболевшие пациенты повторно госпитализировались с неконтролируемой артериальной гипертонией (АГ), дестабилизацией ИБС, приступами ФП, заболеваниями желудочно-кишечного тракта [6]. Согласно

работам, проведенным в других странах, наиболее распространенные причины отличались от вышеперечисленных и были такими, как: рецидив COVID-19, пневмония или интерстициальные заболевания легких, сепсис, сердечная недостаточность, легочная эмболия [195, 244]. Возможно, эти различия могут быть объяснены в первую очередь более короткими сроками стационарного лечения пациентов в Европе и Соединенных Штатах Америки в сравнении с РФ.

При анализе национальных баз данных Министерства по делам ветеранов Соединенных Штатов Америки, группа авторов сделала выводы о том, что риски развития ССЗ нарастали в зависимости от тяжести инфекции, они были выше у госпитализированных в отделение интенсивной терапии, чем у госпитализированных в обычный стационар [138]. Кроме того, ССЗ развивались и у пациентов без кардиологического анамнеза до COVID-19 [138].

Согласно данным Tazare J. et al. частота исходов после выписки из инфекционного госпиталя с течением времени изменялась. Наиболее высокие показатели развития ССЗ наблюдались на протяжении первого месяца после выписки из стационара, с последующим снижением на протяжении 30 дней в 2-3 раза, и далее более постепенным снижением [194].

ХСН является предиктором летального исхода у пациентов, переболевших COVID-19, через три [6] и шесть месяцев после выписки [12]. Согласно проведенным исследованиям, частота развития сердечной недостаточности у переболевших COVID-19 составляет от 0,4% до 2% [137, 138, 179, 200, 201]. По данным Salah H.M. et al. госпитализация по поводу COVID-19 повышает риск развития сердечной недостаточности на 45 % по сравнению с пациентами без COVID-19 на протяжении 367 дней после выписки. При этом риск развития сердечной недостаточности после выписки более выражен среди пациентов моложе 65 лет и у лиц с установленным ССЗ [179].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе связи между COVID-19 и развитием сердечной недостаточности многофакторны. Считается, что в основном это связано с эндотелиальной дисфункцией и протромботическим состоянием [86, 235]. Кроме того, одной из возможных причин высокой частоты

развития сердечной недостаточности после выписки из инфекционного госпиталя может быть отмена медикаментозной терапии во время острого COVID-19 [105].

По данным проспективного исследования Weber B. et al. повышенный уровень тропонина в период госпитализации по поводу COVID-19 ассоциировался с увеличением частоты повторной госпитализации и смертности после выписки [198]. Через 4 месяца после перенесенного COVID-19, у некоторых реконвалесцентов наблюдаются более высокие уровни тропонина и NT-pro BNP по сравнению с больными без COVID-19 [154], что может свидетельствовать о сохраняющемся длительном воспалении. Kotecha T. et al. провели обследование после выписки 148 пациентов, переболевших тяжелой формой COVID-19, имеющих повышенный уровень тропонина в стационаре. При повторном обследовании, в среднем через 68 дней, у 26 % был диагностирован миокардит, у 22 % - ИБС, включая инфаркт миокарда, у 6% пациентов были признаки и миокардита и ИБС [169]. Согласно литературным данным, совокупная частота ОИМ у пациентов после выписки составляет от 0,1% до 1,1% [137, 138, 200, 201].

Риск венозных тромбозных осложнений после выписки из больницы намного ниже по сравнению с частотой тех же событий во время острой фазы COVID-19 [138]. Более того, согласно проведенному анализу Zuin M. et al. риск венозных тромбозных событий выше на ранней стадии после выздоровления от COVID-19, чем на поздней [122]. Частота тромбоза глубоких вен (ТГВ) у пациентов, выздоровевших после коронавирусной инфекции на протяжении с 4 по 12 (при средней продолжительности наблюдения 8,6 месяцев) месяц после выписки составила от 0,5 % до 5,4 % [17, 137, 176, 200, 201], а ТЭЛА от 0,1% до 4,5 % [17, 137, 138, 176, 200, 201].

Миокардит после острого периода инфекции SARS-CoV-2 возможно развивается независимо от состояния пациента и предшествующих факторов риска ССЗ [153, 155]. Риск развития миокардита, как и других ССЗ, на протяжении 12 месяцев у пациентов, переболевших COVID-19, выше в сравнении с больными без коронавирусной инфекции в анамнезе [164].

Представленные данные подтверждают, что окончание острого периода COVID-19 не означает полноценного выздоровления пациентов, перенесших эту инфекцию. В настоящее время широко описана частота встречаемости отдельных сердечно-сосудистых событий в общей популяции больных, переболевших COVID-19, но нет данных отдельно среди больных с сопутствующими ССЗ. Учитывая, что у пациентов с сопутствующими ССЗ тяжёлое течение и повышенная смертность от COVID-19 наблюдаются чаще, изучение вопроса о частоте встречаемости сердечно-сосудистых событий у больных с сопутствующими ССЗ после выписки представляет особый интерес.

1.3 Роль статинов в лечении COVID-19

Одним из ведущих звеньев патогенеза кардиоваскулярной патологии является атеросклеротическое поражение артериальной стенки, поэтому медикаментозная коррекция нарушений липидного обмена считается важным принципом первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий и смертности [7, 84, 193]. В основном, статины используются для снижения синтеза эндогенного холестерина за счёт ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы. Кроме того, отличительной особенностью этих препаратов является наличие большого количества нелипидных, плейотропных эффектов, которые продолжают исследовать в настоящее время [162, 226].

Среди дополнительных эффектов статинов выделяют: противовоспалительный, иммуномоделирующий, антитромботический, антиоксидантный, также имеется положительное влияние на функцию эндотелиальных клеток [162, 217, 226].

В последние годы плейотропные эффекты статинов активно изучались при лечении вирусных инфекций. По итогам, в некоторых исследованиях была отмечена связь статинов со значительным снижением смертности от вируса гриппа, вируса Эбола, MERS-CoV [96, 97, 125, 258].

В период пандемии COVID-19 описано дополнительное прямое противовирусное действие статинов на SARS-CoV-2, за счет ингибирования основной протеазы [216]. Также известно, что статины нарушают структуру, экспрессию и функцию CD 147 [77], который вирус SARS-CoV-2 использует в качестве ко- рецептора для заражения клеток [42]. В других исследованиях было показано, что статины снижают степень вирусной репликации, за счет влияния на липидные рафты, которые облегчают прикрепление вирусного белка- шипа SARS-CoV-2 к рецептору АПФ-2 [34, 98, 133, 141]. Эти новые свойства статинов могут играть важную роль в профилактике кардиоваскулярных и тромботических осложнений в острый период COVID-19, а также положительно влиять на исходы в постковидном периоде, за счет сниженной вирусной нагрузки на организм. Так, в исследовании, проведенном в Южной Корее, было продемонстрировано, что прием статинов достоверно снижает риск заражения вирусом SARS-CoV-2 на 35 % в сравнении с контрольной группой, в которой пациенты не использовали эти препараты (ОШ 0,65; 95 % ДИ: 0,60- 0,71), $p < 0,001$ [163].

За последние годы были накоплены многочисленные данные о благоприятном влиянии статинов у пациентов в остром периоде COVID-19.

В течение первого года пандемии, группой авторов было показано, что применение статинов на протяжении 30 дней до госпитализации ассоциировалось с уменьшением риска развития тяжелого течения COVID-19 в сравнении с теми, кто эти препараты не принимал (ОШ 0,29; 95% ДИ: 0,11-0,71, $p < 0,001$). В последствии, у больных на статинотерапии без тяжелого COVID-19, наблюдалось более быстрое выздоровление [197].

При изучении частоты летального исхода в острый период COVID-19 в зависимости от приема статинов, многими авторами выявлено, что использование этих препаратов ассоциировалось со снижением частоты смертельных исходов [127, 187, 188, 189, 211, 212, 215, 219]. В крупном ретроспективном когортном исследовании 13981 больных (из них 1219 получали статины) с COVID-19, госпитализированных в больницы провинции Хубэй (Китай), было показано снижение риска госпитальной смертности от всех причин на протяжении 28 дней

с момента госпитализации у пациентов, принимающих статины (5,2%) в сравнении с больными их не использующих (9,4%). Эти данные получены несмотря на то, что больные на статинотерапии были значительно старше и имели более высокую распространенность сопутствующих заболеваний (гипертоническую болезнь, сахарный диабет, ИБС, цереброваскулярные заболевания) [127]. Аналогичный положительный эффект по снижению летальных исходов в стационаре получен и у пациентов только с тяжелым течением COVID-19, принимающих статины [236].

В другом исследовании, продолжение терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы у госпитализированных пациентов (n=2921) в острый период COVID-19, было связано с более низкой смертностью от всех причин только у пациентов старше 75 лет (ОШ 0,67; 95 % ДИ: 0,54-0,83, $p < 0,001$), у больных младше 75 лет такой взаимосвязи не установлено [187].

Параллельно с этими данными, в работе Ippazio Cosimo Antonazzo et al. сообщается о снижении риска летального исхода у госпитализированных пациентов с ССЗ, принимающих статины, на протяжении 30 дней наблюдения (ОР 0,39; 95% ДИ:0,18-0,85) [219]. Кроме того, отдельно получены результаты о более низкой госпитальной смертности у пациентов с ИБС, принимающих ингибиторы ГМГ- КоА- редуктазы в сравнении с контрольной группой, их не использующих [211].

Практический интерес представляет и работа Rosario Rossi et al. Согласно которой, приём липофильных статинов, госпитализированными пациентами с COVID-19, достоверно снижал частоту летального исхода у больных на статинотерапии в сравнении с пациентами, которые их не использовали и теми, кто получал гидрофильные препараты [189].

Кроме влияния на госпитальную смертность, статины в острый период COVID-19 показали свою эффективность и в снижении частоты перевода пациентов в ОИТ и в отношении более редкого использования искусственной вентиляции легких [30, 83, 187]. В исследовании Khalafi S. et al. у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, получавших статины, был значительно снижен

риск летального исхода (ОР 0,72; 95 % ДИ: 0,54-0,96, $p=0,024$), искусственной вентиляции легких (ОР 0,56; 95 % ДИ: 0,36-0,88; $p=0,011$) и перевода в отделение интенсивной терапии (ОР 0,84; 95 % ДИ: 0,71-0,98; $p=0,037$), в сравнении с больными, которые эти препараты не принимали [83].

По данным реестра SEMI-COVID-19 продолжение терапии статинами на стационарном этапе было связано не только с более низкой смертностью от всех причин, но и с более низкой частотой ОПП, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сепсиса и с меньшей потребностью в инвазивной искусственной вентиляции легких по сравнению с больными, которые перестали использовать эти препараты в инфекционном госпитале [187]. Развитие положительных эффектов от регулярного использования статинов авторы связывают с наличием у них дополнительных, плейотропных эффектов.

В период пандемии COVID-19, противовоспалительный эффект статинов заслуживает отдельного внимания. Интерлейкин-6 (IL-6) является одним из наиболее важных цитокинов при COVID-19 [113], уровень которого в сыворотке крови коррелирует с тяжестью заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2 [53]. Высокие уровни IL-6 в сыворотке могут способствовать не только цитокиновому шторму, но и синдрому активации макрофагов [245]. За счет ингибирования TLR-4 статины могут снижать уровень IL-6 и улучшить прогноз у больных [218]. Кроме того, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы способны регулировать инфламмосомное NLRP3 воспаление [161], и ингибировать активацию NF- κ B-опосредованной индукции цитокинов [110]. В работе Xiao-Jing Zhang et al. было показано, что пациенты использующие статины, имели более низкие уровни IL-6 как при поступлении, так и на протяжении 28 дней наблюдения, в сравнении с пациентами без статинотерапии [127]. Также в ряде работ продемонстрирован сниженный уровень СРБ, нейтрофилов, лейкоцитов у пациентов, использующих ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы [127, 212, 234].

Однако не все исследования показали благоприятный исход от регулярного использования статинов [32, 117, 124, 163, 205, 210, 214]. Так, по некоторым данным, применение статинов не подтвердило предполагаемое положительное

влияние на летальный исход, и было ассоциировано с более тяжелым течением COVID-19, за счет большого количества сопутствующей патологии у этих больных [117].

В исследовании INSPIRATION-S, среди пациентов, которые находились в ОИТ с тяжелым течением COVID-19, назначение аторвастатина в дозе 20 мг один раз в день по сравнению с плацебо, не было связано со снижением венозного и артериального тромбоза, лечением экстракорпоральной мембранной оксигенацией и смертностью от всех причин [32]. Также статины не снижали риск тромбоза и венозной тромбоэмболии, несмотря на наблюдаемые преимущества в выживаемости по результатам работы Al Harbi S. et al. у тяжелых пациентов с COVID-19 [214].

Таким образом, роль статинов в острый период COVID-19 изучена достаточно широко. Однозначных выводов в отношении снижения летальных исходов, перевода в отделение интенсивной терапии, использования ИВЛ в зависимости от приема статинов мы сделать не можем, однако больше в литературе описано благоприятных эффектов. Практически неисследованным остается вопрос о влиянии статинов на летальные исходы и новые сердечно-сосудистые события у пациентов с кардиологической патологией после выписки из стационара, в связи с чем изучение этой темы является актуальным.

1.4 Роль антикоагулянтов в лечении COVID-19

COVID-19 характеризуется развитием протромботического состояния, что в тяжёлых случаях может приводить к развитию коагулопатии потребления. В настоящее время известно, что пациенты с COVID-19 подвержены повышенному риску как артериального, так и венозного тромбоза, особенно больные, имеющие тяжёлое течение [123, 252]. Данные аутопсий у госпитализированных пациентов с COVID-19, полученные в начале пандемии, показали, что от 60% до 100% тромботических событий, включая ТЭЛА, могут быть выявлены только при вскрытии [33, 191].

Считается, что основным механизмом развития COVID-19-ассоциированной коагулопатии является эндотелиальное воспаление и дисфункция эндотелиальных клеток [37, 87]. Кроме того, в развитии тромбообразования при COVID-19 установлено участие антифосфолипидных антител [52, 104] и нейтрофильных внеклеточных ловушек [157, 158, 159]. Georgescu, A. с соавтором считают, что в развитии гиперкоагуляции при COVID-19, также важную роль играют микровезикулы, которые являются цитоплазматическими микрочастицами, обладающие прокоагулянтными свойствами [102].

Высокая частота тромботических осложнений спровоцировала интерес к использованию расширенной антикоагулянтной терапии при COVID-19 с целью тромбопрофилактики [72]. За счет ингибирования образования и/или активности тромбина в крови потенциально можно снизить риск формирования тромбоза и уменьшить летальные исходы при COVID-19.

Некоторые исследования *in silico* продемонстрировали, что прямой ингибитор тромбина аргатробан и прямые ингибиторы Ха фактора (апиксабан и бетриксабан) могут быть ингибиторами инвазии SARS-CoV-2 в клетки организма [36, 119].

Было доказано, что назначение антикоагулянтов улучшает клинические исходы в виде снижения летальных исходов и риска тромбоэмболических осложнений у госпитализированных пациентов в сравнении с больными не использующих антикоагулянтную терапию [20, 107, 112, 116]. Так, в исследовании Augusto Di Castelnuovo et al. при анализе 2574 госпитализированных пациентов, добавление к лечению антикоагулянтов в стационаре привело к снижению летального исхода на 40 % (ОР 0,60; 95% ДИ: 0,49-0,74) [107].

Однако, не смотря на проводимую антикоагулянтную терапию в период госпитализации, риск тромбоэмболических осложнений сохраняется. Госпитализация в отделение интенсивной терапии и ОРДС являются

предрасполагающими факторами тромбозов у пациентов за счет длительной иммобилизации и гипервоспалительного состояния [108, 121, 123, 252].

По данным Клока Ф. А. и соавторов среди 184 пациентов с COVID-19, находившихся в отделении интенсивной терапии, получающих антикоагулянты, в 31 % случаев были зафиксированы ТГВ, ТЭЛА, инфаркт миокарда и ишемический инсульт. У большинства больных наблюдались подтвержденные венозные тромбозы (доминировала ТЭЛА- 13,6 %), артериальные тромбозы составляли только 3,7%. Возраст пациента и коагулопатия были независимыми предикторами тромботических событий [121].

Частота выявления тромботических осложнений в разных исследованиях отличается, потому что зависит от объема обследования. Процент выявления тромбозов выше в тех работах, в которых всем пациентам проводили дообследования, направленные на их выявления [123, 247].

Согласно данным S. Middeldorp et al., общая частота венозной тромбоэмболии у 198 госпитализированных пациентов с COVID-19, использующих антикоагулянты, на 7 день лечения составила 16 %, на 14 - 33 %, на 21 день - 42 %. А тромбозы с клиническими проявлениями регистрировались почти в 1,5 раза реже, с частотой 10 %, 21 %, 25 %. Среди факторов риска возникновения тромботических событий выделяли: нахождение в отделении интенсивной терапии, лейкоцитоз, высокая концентрация D-димера в плазме крови. При наличии тромботических осложнений риск летального исхода увеличивался (ОР 2,4; 95% ДИ: 1,02-5,5) [123].

Оптимальная стратегия фармакологической тромбопрофилактики, особенно у критически больных пациентов с COVID-19, остается до конца неопределенной, в большей степени за счет наличия осложнений в виде кровотечений [18, 66, 206].

В открытом рандомизированном исследовании COVID-PACT было показано, что использование антикоагулянтов у тяжелых пациентов в полной лечебной дозе обладает большей эффективностью, чем в стандартной (по предотвращению венозных и артериальных тромбозов, включая ТЭЛА, ОИМ, инсульты) на протяжении 28 дней или за время госпитализации. Но при этом риск

кровотечений был также выше в группе пациентов, использующих полную лечебную дозу [21].

В отношении риска кровотечений результаты метаанализа Zhang S et al. показали, что профилактические дозы были связаны с более низким риском серьезных кровотечений, чем терапевтические [129].

У некоторых пациентов COVID-19 не заканчивается выздоровлением после выписки из стационара. Часто происходит его персистирование и хронизация, что может привести к неблагоприятным сосудистым событиям.

Анализ пациентов после выписки с COVID-19 демонстрирует, что частота симптоматической венозной тромбоэмболии варьирует от менее 1 % до 2,5 % [72, 94, 120, 177, 203, 251, 253]. По имеющимся данным, антикоагулянты оказывают положительный эффект на снижение частоты тромбоэмболических осложнений и летальных исходов у пациентов, переболевших COVID-19 [72, 92, 94, 120, 177, 203 251].

В исследовании CORE-19 (4906 пациентов после подтвержденного COVID-19) профилактическая терапия антикоагулянтами (эноксапарин натрия 40 мг 1 раз в день или ривароксабан 10 мг 1 раз в день в течение 30 дней) была назначена 13,2 %. Использование антикоагулянтов после выписки было связано со снижением риска тромбоэмболических осложнений и смерти на 46 % (ОШ 0,54; 95% ДИ: 0,47–0,81, $p = 0,003$) в течение трех месяцев. Основными предикторами тромбоэмболических осложнений и смерти были такие параметры, как возраст старше 75 лет, анамнез венозных тромботических событий, пребывание в отделении интенсивной терапии, хроническая болезнь почек, атеросклеротическая болезнь периферических артерий, ИБС, число баллов по шкале IMPROVE-DD VTE ≥ 4 [177].

В рандомизированном контролируемом исследовании MICHELLE также сообщалось об эффективности использования антикоагулянта- ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в день на протяжении 35 дней. На фоне регулярного приема ривароксабана снизилась частота венозных, артериальных тромбозов и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким риском венозных

тромбоэмболических осложнений, по сравнению с плацебо (ОР 0,33; 95% ДИ 0,12–0,90). Кроме того, не наблюдалось различий в кровотечениях от всех причин (ОР 1,33; 95% ДИ 0,30–5,86) [203].

По результатам работы Lindsay A Courtney et al. в группе пациентов, использующих антикоагулянты в профилактической дозе в течение 28 дней после выписки (n=132; 11,3%), тромбоэмболические осложнения не были зарегистрированы. А в группе больных, не получающих антикоагулянты (n=1039; 88,7%) было выявлено 13 событий (n=10 ТЭЛА; n=3 ТГВ) [92]. При этом частота кровотечений была статистически значимо выше среди пациентов, получавших расширенную профилактику (p=0,019).

Таким образом, частота тромботических событий и летальных исходов в общей популяции у выписанных пациентов изучена достаточно. Отдельные данные у пациентов с сопутствующей ССП в настоящее время отсутствуют. Учитывая, что ССЗ значительно ухудшают прогноз больных с COVID-19 в остром периоде [115], изучение влияния антикоагулянтов на частоту тромбозов и летальные исходы у больных с сопутствующей кардиологической патологией после выписки из инфекционного госпиталя имеет большое значение для предотвращения нежелательных сердечно-сосудистых событий.

1.5 Психологические особенности пациентов с COVID-19

Пандемия COVID-19 оказала негативное влияние не только на физическое здоровье населения, общество, экономику, но также и повлияла на психологическое здоровье людей [101, 257].

Социальная дистанция, карантин, эмоциональные реакции на самоизоляцию оказали влияние на психологическое состояние всего населения. Психологические реакции на пандемию COVID-19 проявляются в виде: неадекватного поведения, эмоционального дистресса, тревожности, страха, депрессии, фрустрации, поведения избегания, гнева [149]. Согласно Taquet M. et al. у пациентов через 14- 90 дней после заражения SARS-CoV-2 среди всех

психических последствий, наиболее часто встречается тревожное расстройство [35].

Одним из главных факторов повышения психосоциального напряжения во время пандемии COVID-19 можно считать наличие инфодемии, когда присутствует переизбыток информации в социальных сетях и СМИ, в том числе недостоверной. [76]. Кроме инфодемии среди дополнительных факторов стоит назвать ограничения социальной и семейной жизни и страх перед самой болезнью [150].

Кроме того, вирус SARS-CoV-2 может способствовать развитию психопатологических последствий в виде тревоги и депрессии в результате прямого поражения центральной нервной системы, косвенно через иммунный ответ [156], и за счет нейровоспаления [69, 221, 231]. У больных в острый период COVID-19 с тревожными и депрессивными симптомами была обнаружена тенденция к более высоким уровням интерлейкина-1 β по сравнению с больными, у которых эти симптомы отсутствовали [95].

Показатели распространенности тревожности и депрессии варьируют в зависимости от популяции и методов, используемых для оценки симптомов. Исследование о состоянии психического здоровья у пациентов с ковидной пневмонией, проведенное в начале пандемии, показало высокую частоту распространенности депрессии (49,06%) и тревожности (56,6 %) в общей популяции больных [26]. По данным некоторых исследований, о депрессивных симптомах извещают от 31 % до 38 % пациентов через один месяц после заражения, а о наличии тревоги сообщают от 22% до 42% человек [24, 190]. А в работе Daher A. et al. авторы описывают отсутствие повышенной тревоги и депрессии на протяжении шести недель у выписанных пациентов после тяжелого течения коронавирусной инфекции, однако это исследование ограничено небольшой выборкой [99].

Во время пандемии получены интересные данные в отношении динамики развития тревоги и депрессии у больных, начиная с острого периода заканчивая 6-месячным наблюдением после выписки. Одна группа авторов, сообщила, что

тревога и депрессия была менее выражена через 30 дней после госпитализации в сравнении с первыми днями стационарного лечения [249]. В других работах замечено, что депрессия [233] и тревожность [174] на протяжении трех месяцев после выписки не коррелирует со временем после выздоровления, сохраняясь на одном уровне. Также были опубликованы данные, согласно которым уровень депрессии был одинаковым у выписанных пациентов через 1 и 3 месяца после выписки, а частота тревожности значительно снизилась к 3 месяцу после выписки [171]. Противоположные данные получены в другом исследовании, где распространенность повышенной тревоги и депрессии была выше у пациентов через 6 месяцев после выздоровления, чем в период от 3 до 6 месяцев наблюдения [152].

В некоторых работах было продемонстрировано, что тяжесть COVID-19 является фактором риска развития повышенной тревожности и депрессии через 30 дней после выздоровления [16], и на протяжении 6 месяцев после выписки [13]. Однако эта гипотеза не подтвердилась в других исследованиях [25, 57, 100, 209]. Так, de Graaf M.A. et al. показали, что тревога и депрессия через 6 недель после выписки регистрировалась с одинаковой частотой как среди пациентов, которые находились в ОИТ, так и у тех, кто получал лечение вне ОИТ [209].

Кроме того, считается, что важное значение для развития депрессии и тревоги имеют сопутствующие заболевания [168]. Wong A.W. et al. наблюдали, что у пациентов с сопутствующими заболеваниями депрессия или тревога была зарегистрирована в 22%, а в группе не имеющих сопутствующую патологию только в 9% случаев [168]. Параллельно этому исследованию Yuan B. et al. сообщили другие данные, что депрессия в первые недели после выписки не коррелирует с полом, возрастом и сопутствующими заболеваниями [57]. Также в этой работе авторы обнаружили, что у пациентов с депрессией наблюдался повышенный иммунный ответ [57]. Интересно, что в двух исследованиях, которые не выявили повышенной частоты тревожности и депрессии, уровни IL-6 у больных в крови не были повышены [99, 238].

К другим предикторам развития депрессии и тревоги в период пандемии COVID-19 относят предыдущий психиатрический анамнез [171], женский пол [23, 171, 208], наличие инфицированных членов в семье вирусом SARS- CoV- 2 [23, 190].

Согласно некоторым исследованиям, повышенный уровень тревожности [2] и депрессии [152] определяется чаще у переболевших пациентов, которые лечились на амбулаторном этапе по поводу COVID-19, в сравнении с теми, кто был госпитализирован, несмотря на то, что коронавирусная инфекция у них имела более легкое течение. Так, по результатам анализа Premraj L. et al. повышенная тревожность и депрессия у переболевших пациентов, лечившихся на амбулаторном этапе, составила 31% и 27%, а у госпитализированных с COVID-19 - 16% и 12% [152]. Возможно лечение в амбулаторных условиях могло давать мнимое ощущение бесконтрольного отношения к здоровью пациента со стороны медицинского персонала, что приводило к тревожности [2]. Кроме того, пациенты, получающие лечение на амбулаторном этапе, были моложе, в сравнении с госпитализированными [172]. Исследования, проведенные в США и Испании, свидетельствуют о том, что пожилые пациенты испытывают меньше тревожности и депрессии, связанные с COVID-19 в сравнении с молодыми [148, 151]. Это связывают в первую очередь с жизненным опытом и выработанной устойчивостью пожилых пациентов к изменяющимся внешним условиям [250].

В работе Alkourí O. et al. изучали страх и тревогу, связанные с COVID-19 среди пациентов с сердечной недостаточностью. Был проведен опрос 300 больных в период с марта 2021 по июнь 2021. Согласно результатам, почти 50,7% пациентов испытывали страх перед COVID-19, а 36,3% тревогу. Среди факторов, увеличивающих риск развития страха, выделяли: возраст старше 55 лет, наличие стенокардии и хронических заболеваний легких [63].

Известно, что стресс может провоцировать развитие и ухудшать течение основных соматических патологий, в том числе со стороны ССС [1, 44]. Негативное влияние стресса связывают с прогрессированием такой сердечно-сосудистой патологии, как артериальная гипертензия, нарушение сердечного

ритма и проводимости, ишемическая болезнь сердца. Учитывая эти данные, изучение частоты встречаемости повышенного уровня тревожности и депрессии у пациентов с кардиологической патологией в острый период COVID-19 и у переболевших новой коронавирусной инфекцией представляет особенный интерес.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Данное диссертационное исследование было проведено в период с 2021 по 2022 год на кафедре факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Набор пациентов для работы осуществлялся на базе ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №1 город Екатеринбург» и ГАУЗ СО «ГКБ №40».

Проведено ретроспективное, когортное, обсервационное исследование пациентов, переболевших COVID-19, которые имели в анамнезе (до COVID-19) кардиологическую патологию. Первоначально проведен ретроспективный анализ 611 историй болезни пациентов с COVID-19. Из них летальным исходом заболевание закончилось у 118 пациентов, что составляет 19,31 %. 493 (80,69 %) больных были выписаны из инфекционного госпиталя. Через 3 месяца после окончания госпитализации с выписанными пациентами были проведены телефонные визиты. В случае, если выявлялись новые ССЗ после выписки из стационара, осложнения, ухудшения течения имеющейся ССП, были проведены очные визиты. В ходе проведения телефонных визитов с 27 (5,48 %) пациентами не удалось установить связь. В основную группу исследования были включены 345 (69,98 %) человек, которые соответствовали критериям включения и исключения.

В общей группе пациентов, включенных в исследование, были выделены подгруппы больных в зависимости от приема статинов и антикоагулянтов и выявлена взаимосвязь использования этих препаратов с развитием новых сердечно-сосудистых событий после выписки из стационара. Также среди пациентов, имеющих жалобы со стороны ССС в острый период COVID-19 и после выписки из стационара, проведена оценка тревожности и депрессии.

На очных визитах проводился сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование с измерением артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений, антропометрии. По показаниям осуществлялась лабораторная и инструментальная диагностика: общий анализ крови, биохимический анализ крови, исследование коагулограммы, электрокардиограмма, ультразвуковое исследование сердца, суточное мониторирование электрокардиограммы.

Критерии включения:

- мужчины и женщины старше 40 лет;
- наличие в анамнезе (до госпитализации по поводу COVID-19) сопутствующих ССЗ, которые были зарегистрированы документально: артериальная гипертензия, стабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), ХСН, ФП, дилатационная кардиомиопатия, ТЭЛА, ишемический инсульт;
- подтвержденный диагноз COVID-19 среднетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения на основании результатов лабораторной диагностики (ПЦР-тест), инструментальной диагностики (компьютерная томография или рентгенография органов грудной клетки) и клинической картины;
- наличие письменного информированного добровольного согласия.

Критерии исключения:

- мужчины и женщины моложе 40 лет;
- острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу;
- заболевания печени в активной стадии;
- цирроз печени любой этиологии;
- нарушение функции почек с клиренсом креатинина <15 мл/мин;
- беременность, период грудного вскармливания;
- отказ от участия в исследовании.

Все включенные в исследование пациенты на госпитальном этапе по поводу COVID-19 получали лечение в полном объеме согласно временным методическим

рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции.

В исследуемых группах у пациентов оценивали возраст, пол, степень тяжести COVID-19, лабораторные показатели на момент поступления в инфекционный госпиталь, сопутствующие ССЗ, используемые лекарственные препараты для лечения ССЗ, новые сердечно-сосудистые события, частоту летальных исходов.

Исследование было разрешено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №6 от 18 июня 2021 г.). Всеми участниками подписано информированное добровольное согласие.

2.2 Общая характеристика пациентов в зависимости от использования статинов

Дополнительным критерием включения пациентов при изучении влияния статинов на развитие сердечно-сосудистых событий и летальные исходы было наличие в анамнезе (до госпитализации по поводу COVID-19) одного или нескольких сопутствующих ССЗ, зарегистрированных документально, при которых показан регулярный приём гиполипидемических препаратов: стабильная стенокардия, ПИКС, АГ, ишемический инсульт в анамнезе.

Дополнительные критерии исключения: гиперчувствительность к любым компонентам препаратов из группы статины; заболевания скелетных мышц; повышение активности печеночных трансаминаз неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; дефицит лактазы.

Пациенты первоначально были разделены на две группы: первую группу составили пациенты с летальным исходом в стационаре, во вторую вошли больные, выписанные из инфекционного госпиталя. В дальнейшем был проведен анализ в зависимости от приема статинов в каждой из групп. Всего критериям

включения и исключения соответствовало 144 пациента: 93 (26,96 %) человека среди выписанных пациентов и 51 (43,22 %) человек с летальным исходом.

Пациенты с летальным исходом в стационаре были статистически значимо старше, чем больные, выписанные с выздоровлением ($p=0,002$). При анализе степени тяжести COVID-19 выявлено, что среди пациентов с летальным исходом в 2,3 раза чаще регистрировалась тяжелая степень ($p=0,016$), и в 5,4 раз чаще крайне тяжелое течение COVID-19. Уровень СРБ при поступлении был достоверно ниже в группе больных, выписанных из стационара ($p<0,001$), среднее значение тромбоцитов и лейкоцитов не отличалось (Таблица 2.2.1).

Таблица 2.2.1 – Характеристика пациентов с летальным исходом в период госпитализации и пациентов, выписанных с выздоровлением

Характеристики пациентов	Пациенты с летальным исходом в стационаре (n=51)	Выписанные пациенты (n=93)	p
Возраст (полных лет)	78 [68-84]	70 [65-76]	0,002
Пол			
-мужчины, n (%)	30 (58,82)	45 (48,39)	0,231
-женщины, n (%)	21 (41,18)	48 (51,61)	0,231
Степень тяжести COVID-19			
-среднетяжелое течение, n (%)	33 (64,71)	80 (86,02)	0,003
-тяжелое течение, n (%)	15 (29,41)	12 (12,9)	0,016
-крайне тяжелое течение, n (%)	3 (5,88)	1 (1,08)	0,094
Лабораторные показатели в острый период COVID-19			
СРБ, мг/л	130,29±80,02	52,38±39,87	<0,001
Тромбоциты, 10^9 /л	178 [129,75-249,25]	191 [151-235]	0,346
Лейкоциты, 10^9 /л	6,9 [5,2-9,57]	6,05 [4,5-8,5]	0,074

Встречаемость отдельных нозологических форм сердечно-сосудистой патологии у больных с летальным исходом COVID-19 и благополучно выписавшихся из стационара статистически значимо не отличалась, информация представлена в таблице 2.2.2. Тем не менее, достоверно большая доля больных с

сердечно-сосудистыми заболеваниями среди умерших, 51 человек (43,22%) из 118, по сравнению с выписанными больными, 93 человека (26,96 %) из 345, свидетельствует о том, что заболевания сердца и сосудов являются дополнительным фактором риска смерти от COVID-19, $p < 0,001$.

Таблица 2.2.2 – Сопутствующая патология у пациентов с летальным исходом в стационаре по поводу COVID-19 и у выписанных из инфекционного госпиталя

Нозология, n (%)	Пациенты с летальным исходом в стационаре (n=51)	Выписанные пациенты (n=93)	p
Гипертоническая болезнь, n (%)	48 (94,12)	92 (98,92)	0,127
Стабильная стенокардия, n (%)	30 (58,82)	47 (50,54)	0,340
ПИКС, n (%)	20 (39,22)	39 (41,94)	0,751
ХСН, n (%)	30 (58,82)	61 (65,59)	0,421
Фибрилляция предсердий, n (%)	13 (25,49)	19 (20,43)	0,485
Ишемический инсульт в анамнезе, n (%)	12 (23,53)	33 (35,48)	0,139
Ожирение, n (%)	20 (39,22)	38 (40,86)	0,847
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	25 (49,02)	34 (36,56)	0,146

Из общей когорты пациентов (n=144), кому был показан регулярный прием статинов, эти препараты в комплексном лечении использовали лишь 63 человека, что составляет 43,75%, остальные (n=81; 56,25 %) их не принимали. Все 63 пациента использовали средние терапевтические дозы статинов (аторвастатин 20-40 мг, розувастатин 5-10 мг, симвастатин 20 мг). При анализе пациентов в зависимости от приема статинов статистически значимых различий по возрасту, полу и степени тяжести COVID-19 не выявлено. Однако, стоит отметить, что среди пациентов, не использующих статинотерапию, тяжелое и крайне тяжелое течение встречалось в 1,9 раз чаще (Таблица 2.2.3).

Таблица 2.2.3 – Характеристика больных в зависимости от использования статинов

Характеристики пациентов	Пациенты, принимающие статины (n=63)	Пациенты, не принимающие статины (n=81)	p
Возраст (полных лет)	71 [66,5- 79,5]	71 [65-83]	0,929
Пол			
-мужчины, n (%)	29 (46,03)	46 (56,79)	0,2
-женщины, n (%)	34 (53,97)	35 (43,21)	0,2
Степень тяжести COVID-19			
-среднетяжелое течение, n (%)	54 (85,71)	59 (72,84)	0,063
-тяжелое течение, n (%)	8 (12,7)	19 (23,46)	0,101
-крайне тяжелое течение, n(%)	1 (1,59)	3 (3,7)	0,444

Пациенты с летальным исходом в стационаре для последующего анализа были разделены на две подгруппы: подгруппа 1- пациенты, которые принимали статины (n=11; 21,57%), подгруппа 2- пациенты, не принимающие статины (n=40; 78,43%). При сравнении больных в двух подгруппах с летальным исходом в стационаре достоверных различий по полу, возрасту и степени тяжести COVID-19 при поступлении в инфекционный госпиталь не выявлено (Таблица 2.2.4).

Таблица 2.2.4 – Характеристика пациентов с летальным исходом в стационаре в зависимости от приема статинов

Характеристики пациентов	Пациенты, принимающие статины (n=11)	Пациенты, не принимающие статины (n=40)	p
Возраст (полных лет)	78 [68,5-81,5]	78 [68-84]	0,748
Пол			
-мужчины, n (%)	4 (36,36)	26 (65)	0,165
-женщины, n (%)	7 (63,64)	14 (35)	0,165
Степень тяжести COVID-19			
-среднетяжелое течение, n (%)	8 (72,73)	25 (62,5)	0,530
-тяжелое течение, n (%)	3 (27,27)	12 (30)	0,861
-крайне тяжелое течение, n(%)	0	3 (7,5)	0,350

Общая группа выписанных пациентов (n=93), с целью оценки эффективности статинотерапии, тоже была разделена на две подгруппы: в первую подгруппу вошли больные, которые регулярно принимали статины (n=52; 55,91%), во вторую подгруппу были включены пациенты, не использующие статины до стационарного лечения, в период госпитализации и после выписки из инфекционного госпиталя (n=41; 44,09%).

При анализе пациентов, выписанных с выздоровлением, достоверные различия по возрасту и полу в двух подгруппах не выявлены. При оценке степени тяжести обращает внимание то, что тяжёлое течение COVID-19 наиболее часто наблюдалось в подгруппе больных, не принимающих статины (Таблица 2.2.5).

Таблица 2.2.5 – Характеристика выписанных пациентов в зависимости от приема статинов

Характеристики пациентов	Пациенты, принимающие статины (n=52)	Пациенты, не принимающие статины (n=41)	p
Возраст (полных лет)	71 [66- 72,25]	68 [60-77]	0,125
Пол			
-мужчины, n (%)	25 (48,08)	20 (48,78)	0,946
-женщины, n (%)	27 (51,92)	21 (51,22)	0,946
Степень тяжести COVID-19			
-среднетяжелое течение, n (%)	46 (88,46)	34 (82,93)	0,445
-тяжелое течение, n (%)	5 (9,62)	7 (17,07)	0,287
-крайне тяжелое течение, n (%)	1 (1,92)	0 (0)	0,372

2.3 Общая характеристика пациентов, использующих антикоагулянтную терапию в течение первого месяца после выписки из стационара

Дополнительными критериями исключения при изучении влияния антикоагулянтной терапии на частоту тромботических осложнений были: регулярный прием антикоагулянтов до COVID-19; кровотечения в анамнезе, потребовавшие госпитализации. Всего критериям включения и исключения соответствовали 318 человек.

Первоначально пациентов мы разделили на две группы в зависимости от приема антикоагулянтов после выписки из стационара. В основную группу вошли больные, использующие антикоагулянты в течение 1 месяца после выписки из инфекционного госпиталя (n=78; 24,53 %), группу сравнения составили пациенты, не принимающие антикоагулянты (n=240; 75,47 %). На втором этапе был проведен анализ пациентов с состоявшимися артериальными и венозными тромбозными событиями в течение трех месяцев после выписки из стационара (n=15; 4,72 %), в сравнении с больными без тромбозных осложнений (n=303; 95,28%).

Больные, принимающие антикоагулянты (n=78), были статистически значимо старше пациентов из группы сравнения (p <0,001). При анализе степени тяжести было выявлено, что тяжелое и крайне тяжелое течение чаще наблюдалось у пациентов, принимающих антикоагулянты, однако достоверность различий не была получена. В ОИТ больные получали лечение почти с одинаковой частотой (Таблица 2.3.1).

Таблица 2.3.1 – Характеристика пациентов в зависимости от приема антикоагулянтов

Характеристики пациентов	Пациенты, принимающие антикоагулянты после выписки из стационара (n=78)	Пациенты, не принимающие антикоагулянты после выписки из стационара (n=240)	p
Возраст, полных лет	70,36± 9,2	64,51± 10,87	<0,001
Пол			
-мужчины, n (%)	24 (30,77)	103 (42,92)	0,058
-женщины, n (%)	54 (69,23)	137 (57,08)	0,058
Степень тяжести COVID-19 при поступлении			
- среднетяжелое течение, n (%)	59 (75,64)	198 (82,5)	0,182
- тяжелое течение, n (%)	17 (21,8)	39 (16,25)	0,265
- крайне тяжелое течение, n (%)	2 (2,56)	3 (1,25)	0,418
Оказание помощи в ОИТ, n (%)	7 (8,97)	20 (8,33)	0,86

Пациенты с зарегистрированными артериальными и венозными тромбозами были статистически значимо старше больных без тромбозов, $p = 0,011$. Степень тяжести COVID-19 достоверно не отличалась в двух группах. Медицинская помощь в ОИТ была оказана в 2,6 раза чаще пациентам из группы с тромбозами (3 человека; 20 %), чем в группе сравнения (23 человека; 7,59 %), $p = 0,087$ (Таблица 2.3.2).

Таблица 2.3.2 – Характеристика пациентов в зависимости от наличия тромбозов

Характеристики пациентов	Пациенты с событиями (n=15)	Пациенты без событий (n= 303)	p
Возраст (полных лет)	72,8±10,86	65,61±10,67	0,011
Пол			
-мужчины, n (%)	7 (46,67)	120 (39,6)	0,599
-женщины, n (%)	8 (53,33)	183 (60,4)	0,599
Степень тяжести COVID-19			
- среднетяжелое течение, n (%)	14 (93,33)	243 (80,2)	0,208
- тяжелое течение, n (%)	1 (6,67)	55 (18,15)	0,255
- крайне тяжелое течение, n (%)	0	5 (1,65)	0,617
Оказание медицинской помощи в ОИТ, n (%)	3 (20)	23 (7,59)	0,087

2.4 Общая характеристика пациентов, использующих антикоагулянтную терапию и статины после выписки из стационара

Дополнительным критерием включения пациентов, при изучении влияния регулярного приема статинов и антикоагулянтов в течение одного месяца после выписки на развитие сердечно-сосудистых событий, было наличие до госпитализации по поводу COVID-19 сопутствующих ССЗ, зарегистрированных документально, при которых показан регулярный приём гиполипидемических

препаратов: стабильная стенокардия, ПИКС, АГ, ишемический инсульт в анамнезе.

Дополнительными критериями исключения являлись: повышенная чувствительность к любым компонентам препаратов из группы статины; повышение активности печеночных трансаминаз неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; заболевания скелетных мышц; дефицит лактазы; регулярный прием антикоагулянтов до COVID-19; кровотечения в анамнезе, потребовавшие госпитализации. Кроме того, в анализ мы не включали пациентов, которые принимали статины без антикоагулянтов и антикоагулянты без статинов.

В общую группу для проведения анализа был включен 51 пациент, согласно критериям включения и исключения. Пациенты были поделены на две подгруппы: первую подгруппу составили пациенты, которые принимали статины и антикоагулянты после выписки (n=20; 39,22 %); во вторую подгруппу вошли пациенты, которые не использовали эти препараты (n=31; 60,78%).

Больные, использующие антикоагулянты и статины после выписки, были статистически значимо старше пациентов из подгруппы сравнения ($p < 0,001$). По другим характеристикам достоверных различий не выявлено (Таблица 2.4.1).

Таблица 2.4.1 – Характеристика пациентов, в зависимости от приема препаратов

Характеристики пациентов	Пациенты, принимающие антикоагулянты и статины (n=20)	Пациенты, не принимающие антикоагулянты и статины (n=31)	p
Возраст, полных лет	73,5± 9,75	66,55± 11,61	0,031
Пол			
-мужчины, n (%)	9 (45)	18 (58,06)	0,362
-женщины, n (%)	11 (55)	13 (41,94)	0,362
Степень тяжести COVID-19 при поступлении			
- среднетяжелое течение, n (%)	17 (85)	26 (83,87)	0,914
- тяжелое течение, n (%)	3 (15)	5 (16,13)	0,914
- крайне тяжелое течение, n (%)	0 (0)	0 (0)	0

2.5 Общая характеристика пациентов при анализе тревожности и депрессии

На предмет оценки повышенной тревожности и депрессии было обследовано 129 пациентов, которые на момент опроса имели жалобы со стороны ССС (неконтролируемая АГ, ухудшение течения ИБС, нарушения сердечного ритма и проводимости) и 20 больных без кардиологических жалоб, которые составили группу сравнения при анализе влияния тревожности на уровень контроля АГ. Первоначально был исследован уровень тревожности и депрессии у пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение без COVID-19 и госпитализированных с COVID-19. Затем тревожность и депрессия была оценена у госпитализированных с COVID-19 и у переболевших COVID-19. Также был проведен анализ тревожности у больных с контролируемой и неконтролируемой АГ.

Для анализа уровня тревожности и депрессии критерии исключения были дополнены. В анализ не включались пациенты, которые имели заболевания, с выраженными когнитивными нарушениями, при которых невозможно объективно отвечать на вопросы (дисциркуляторная энцефалопатия 3 степени, нарушение высших психических функций вследствие перенесенного ишемического инсульта, шизофрения, деменция).

129 пациентов были поделены на группы: первую группу составили больные, которые заполняли опросники в период госпитализации в ковидный стационар (n=40; 31,01 %); во вторую группу были включены 49 человек (37,98 %) переболевших COVID-19, которые участвовали в опросе через шесть месяцев после выписки; в третью группу вошли больные, госпитализированные в период пандемии в отделение из-за ухудшения ССП (n=40; 31,01%).

Для определения реактивной тревожности (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) пациентам был предложен опросник Спилберга-Ханина. После заполнения опросника мы подсчитывали баллы и проводили интерпретацию результатов: если сумма баллов была до 30– низкий уровень тревожности; 31– 44 умеренная тревожность; больше 45 баллов – высокий уровень тревоги.

С целью выявления депрессии был использован опросник Бека. Интерпретация результатов была следующей: от 0 до 9 баллов – отсутствие депрессии, 10- 15 – депрессивное расстройство легкой степени; 16-19 баллов – умеренное депрессивное расстройство; 20- 29 баллов – выраженное депрессивное расстройство; от 30 до 63 баллов – тяжелое депрессивное расстройство.

При анализе пациентов, госпитализированных в инфекционное и кардиологическое отделение достоверных различий по возрасту выявлено не было, $p=0,891$ (Таблица 2.5.1). В структуре сопутствующей ССП статистически значимые различия не получены, информация представлена в таблице 2.5.1. В период госпитализации пациенты предъявляли жалобы со стороны ССС на неконтролируемую АГ, ухудшение течения стабильной стенокардии, нарушения сердечного ритма. Наиболее часто в каждой группе регистрировалась неконтролируемая АГ (у пациентов с диагнозом COVID-19: $n=27$ (67,5 %); у пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение: $n=20$ (50 %), $p=0,112$).

Таблица 2.5.1 – Характеристика пациентов, госпитализированных с COVID-19 в сравнении с больными, госпитализированными в кардиологическое отделение

Характеристики	Пациенты с диагнозом COVID-19 (n=40)	Пациенты из кардиологического отделения без COVID-19 (n=40)	p
Возраст, полных лет	66,15±7,95	66,38 ± 6,8	0,891
Гипертоническая болезнь, n (%)	40 (100)	38 (95)	0,153
Стабильная стенокардия, n (%)	28 (70)	35 (87,5)	0,056
ХСН, n (%)	27 (67,5)	34 (85)	0,066
ФП, n (%)	7 (17,5)	5 (12,5)	0,532
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (5)	4 (10)	0,396

На следующем этапе анализа мы сравнили больных из группы госпитализированных в острый период COVID-19 и переболевших COVID-19. Достоверных различий по возрасту, полу, сопутствующей ССП получено не было,

информация представлена в таблице 2.5.2. Все пациенты имели жалобы со стороны ССС (неконтролируемая АГ, ухудшение течения ИБС, нарушения сердечного ритма). В структуре жалоб со стороны ССС в обеих группах преобладали пациенты с неконтролируемой АГ (27 (67,5 %) человек в группе больных, госпитализированных с COVID-19; 46 (93,88%) человек после выздоровления от COVID-19) (Таблица 2.5.2).

Таблица 2.5.2 – Клинико-демографическая характеристика госпитализированных пациентов с COVID-19 в сравнении с выписанными из инфекционного госпиталя

Характеристика	Пациенты, госпитализированные с COVID-19 (n=40)	Пациенты через 6 месяцев после COVID-19 (n=49)	p
Возраст, полных лет	66,15±7,95	63,41±6,02	0,068
Пол			
-мужчины, n (%)	8 (20)	17 (34,69)	0,125
-женщины, n (%)	32 (80)	32 (65,31)	0,125
Сопутствующая сердечно-сосудистая патология			
Гипертоническая болезнь, n (%)	40 (100)	48 (97,95)	0,364
Стабильная стенокардия, n (%)	28 (70)	25 (51,02)	0,07
ХСН, n (%)	27 (67,5)	23 (46,94)	0,052
ФП, n (%)	7 (17,5)	3 (6,12)	0,091
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (5)	2 (4,08)	0,836

При анализе частоты встречаемости повышенной тревожности у пациентов с АГ, переболевших COVID-19, на фоне регулярного приёма антигипертензивных препаратов, было выделено 2 подгруппы пациентов. Первую подгруппу составили пациенты, имеющие неконтролируемую АГ (n=46; 69,7 %), во второй подгруппе были пациенты с контролируемой АГ (n=20; 30,3%). Дополнительным критерием включения было наличие у всех пациентов АГ и регулярный прием антигипертензивной терапии. Исследуемые подгруппы достоверно не отличались по полу, возрасту и сопутствующей патологии (Таблица 2.5.3).

Таблица 2.5.3 – Клинико-демографическая характеристика пациентов, переболевших COVID-19, с неконтролируемой АГ и контролируемой АГ

Характеристика	Пациенты с неконтролируемой АГ (n=46)	Пациенты с контролируемой АГ (n=20)	p
Возраст, полных лет	63,78± 6,03	64,85± 6,11	0,512
Пол			
- мужчины, n (%)	14 (30,43)	6 (30)	0,972
- женщины, n (%)	32 (69,57)	14 (70)	0,972
Структура сопутствующей сердечно-сосудистой патологии			
ХСН, n (%)	21 (45,65)	8 (40)	0,563
Стабильная стенокардия, n (%)	23 (50)	6 (30)	0,077
ФП, n (%)	3 (6,52)	1 (5)	0,778
Ишемический инсульт в анамнезе, n (%)	2 (4,35)	0	0,332

2.6 Статистические методы обработки данных

Статистическая обработка результатов была осуществлена с использованием программы StatTech v. 1.2.0. Количественные показатели проверялись на нормальность распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова (при $n > 50$) и критерия Шапиро- Уилка (при $n < 50$). В виде средней арифметической (M) и стандартного отклонения (SD) результаты представлены при нормальном распределении. В виде медианы (Me) и 25 и 75-го перцентилей (25%- 75%) при ненормальном распределении. Для категориальных переменных были определены доли (%).

Сравнительный анализ категориальных переменных реализован при помощи критерия χ^2 Пирсона, в случае если он не мог быть применён из-за небольших значений- с помощью точного критерия Фишера. Также при анализе категориальных данных нами был использован показатель отношение шансов.

Количественные показатели с нормальным распределением в каждой из сравниваемых групп, сравнивались при помощи t-критерия Стьюдента (в случае, если различия дисперсий были статистически не значимы) и t-критерия Стьюдента в модификации Уэлча (в случае, если различия дисперсий были

статистически значимы). Для ненормально распределенных данных, хотя бы в одной из сравниваемых групп, использовали U- критерий Манна-Уитни.

Для анализа выживаемости был применен метод Каплана- Мейера, показывающий зависимость наступления события от времени на графике. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода было выполнено при помощи логистической регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC- кривых.

Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Влияние регулярного приёма статинов на развитие сердечно-сосудистых событий в острый период COVID-19 и в течение трёх месяцев после выписки из инфекционного госпиталя

3.1.1 Анализ пациентов с летальным исходом в стационаре

При исследовании лабораторных показателей на момент поступления в стационар, в подгруппах пациентов с летальным исходом на госпитальном этапе, статистически значимых различий не обнаружено (Таблица 3.1.1.1).

Таблица 3.1.1.1 – Лабораторные показатели у пациентов с летальным исходом при поступлении в инфекционный госпиталь

Лабораторные показатели	Пациенты, принимающие статины (n=11)	Пациенты, не принимающие статины (n=40)	p
СРБ, мг/л	116 [76,27- 212,75]	114,3 [78,7- 161,2]	0,903
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	192 [138-212]	178 [122-255]	0,990
ПТИ, %	83,4 [70,4-90,7]	90,6 [77- 97,6]	0,071
МНО	1,22 [1,09-1,43]	1,13 [1,04-1,29]	0,279
АЧТВ, сек	29 [27,5-39,25]	30,1 [26-39,5]	0,989
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,6 [5,75-10,5]	6,1 [5,2-9,5]	0,623

В период госпитализации все больные с летальным исходом получали различные сердечно-сосудистые лекарственные препараты (β -адреноблокаторы, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы РААС), антиагреганты, калийсберегающие и петлевые диуретики, блокаторы кальциевых каналов, сердечные гликозиды) в соответствии со стандартами лечения. Но большинство из них (40 человек, 78,43%) не принимали статины. Среди 11 человек использующих статины, 10 (90,9 %) пациентов принимали аторвастатин, 1 (9,1 %) больной получал симвастатин.

Все пациенты в соответствии с клиническими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции получали антикоагулянты, гидроксихлорохин, антибактериальные препараты, глюкокортикостероиды, ингибиторы янус-киназы 1 и 2 (барицитиниб), моноклональные антитела (тоцилизумаб). При сравнении частоты использования этих препаратов статистически значимых различий получено не было. Однако необходимость назначения антибактериальной терапии у больных, которые не получали статины, оказалась в 1,65 раз чаще, чем на фоне приема статинов (9 препаратов у 11 больных и 54 препарата у 40 больных). Полученные данные могут быть связаны с менее благоприятным течением инфекции у пациентов, которым в комплексное лечение не включались статины. Тоцилизумаб и барицитиниб, с целью купирования цитокинового шторма, были назначены только пациентам из подгруппы, не принимающих статины (n=3; 7,5 %) (Таблица 3.1.1.2).

Таблица 3.1.1.2 – Анализ использования лекарственных препаратов для лечения COVID-19 у пациентов с летальным исходом в стационаре

Группа лекарственных препаратов	Пациенты, принимающие статины (n=11)	Пациенты, не принимающие статины (n=40)	p
Гидроксихлорохин, n (%)	9 (81,82)	37 (92,5)	0,292
Антикоагулянты, n (%)	11 (100)	37 (92,5)	1,0
Глюкокортикостероиды, n (%)	9 (81,82)	28 (70)	0,705
Антибактериальные препараты, n (%)	8 (72,73)	37 (92,50)	0,072
Барицитиниб, n (%)	0 (0)	1 (2,5)	1,0
Тоцилизумаб, n (%)	0 (0)	2 (5)	1,0

Результаты анализа частоты приема статинов при различных нозологических формах заболеваний сердечно-сосудистой системы представлены в таблице 3.1.1.3.

Гипертоническая болезнь диагностирована у 48 (94,12 %) пациентов, только 11 (22,9 %) из них принимали статины до поступления в ковидный госпиталь и во время лечения в стационаре, а остальные 37 человек (77,1%) не использовали эти препараты в лечении ССП. Наличие стабильной стенокардии было установлено у меньшего количества больных этой подгруппы (n=30; 58,82 %). Инфаркт миокарда в анамнезе имели 20 (39,22 %) больных, получали необходимое лечение статинами только 4 человека (20 %). ФП при жизни была установлена у 13 (25,49 %) пациентов, у 3 (23,08 %) из них в комплексной терапии присутствовали статины. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе было у 12 (23,53 %) больных, и при этой патологии лишь 1/4 из них получала статины (n=3, 25%). Использование статинов при ХСН не доказало таких блестящих результатов, как при ИБС и ОИМ, но когда ХСН связана с наличием ИБС, применение их приводит к дополнительному снижению смертности и показано в этой группе больных [78]. Среди пациентов, у которых заболевание COVID -19 закончилось летальным исходом, было 30 человек с клиническими проявлениями ХСН, только 8 из них (26,67%) использовали в лечении статины, а 22 (73,33%) человека не принимали их (Таблица 3.1.1.3).

Мы включили в анализ еще 2 патологических сопутствующих процесса (ожирение и сахарный диабет 2 типа), которые часто встречаются у больных ССЗ и, как установлено многими авторами [49, 180], утяжеляют течение ковидной инфекции. Среди пациентов, которые лечились в нашем ковидном госпитале 5 больных (25%) из имеющих ожирение и 7 больных (28%) с сахарным диабетом 2 типа до госпитализации и во время пребывания в стационаре получали статинотерапию.

Таблица 3.1.1.3 – Использование статинов при наличии ССЗ в группе пациентов с летальным исходом

Сопутствующая патология, n (%)	Пациенты, принимающие статины (n=11)	Пациенты, не принимающие статины (n=40)	p
Гипертоническая болезнь, n (%)	48 (94,12)		
	11 (22,9)	37 (77,1)	1,0
Стабильная стенокардия, n (%)	30 (58,82)		
	8 (26,67)	22 (73,33)	0,490
ПИКС, n (%)	20 (39,22)		
	4 (20)	16 (80)	1,0
ХСН, n (%)	30 (58,82)		
	8 (26,67)	22 (73,33)	0,490
ФП, n (%)	13 (25,49)		
	3 (23,08)	10 (76,92)	1,0
ОНМК в анамнезе, n (%)	12 (23,53)		
	3 (25)	9 (75)	0,706
Ожирение, n (%)	20 (39,22)		
	5 (25)	15 (75)	0,732
СД 2 типа, n (%)	25 (49,02)		
	7 (28)	18 (72)	0,324

Основной причиной летального исхода больных была ковидная пневмония с тяжелой дыхательной недостаточностью. Кроме этого, за период госпитализации у этих пациентов было зарегистрировано 10 сердечно-сосудистых событий. В подгруппе пациентов, принимавших статины, произошёл один ОИМ, одна ТЭЛА и выявлено два случая нарушения сердечного ритма (фибриляция предсердий). В подгруппе пациентов, не принимающих статины, 6 сердечно-сосудистых событий: 2 - ТЭЛА, 1 - ОИМ, 3 нарушения сердечного ритма: экстрасистолическая аритмия, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков. Стоит отметить, что все 5 пациентов с нарушениями сердечного ритма, которые появились в стационаре, принимали комбинацию азитромицина с гидроксихлорохином, а также 3 (60 %) человека сочетали это лечение с β -адреноблокатором, что возможно повлияло на развитие этих

патологий. При анализе частоты сердечно-сосудистых событий в зависимости от приёма статинов, статистически значимые различия отсутствовали (ОШ=4,0; 95% ДИ 0,853-18,753), $p=0,114$ (Таблица 3.1.1.4).

Таблица 3.1.1.4 – Сердечно-сосудистые события у пациентов с летальным исходом в стационаре

Сердечно-сосудистые патологии, n (%)	Пациенты, принимающие статины (n=11)	Пациенты, не принимающие статины (n=40)	p
Острый инфаркт миокарда, n (%)	1 (9,09)	1 (2,5)	0,319
ТЭЛА, n (%)	1 (9,09)	2 (5)	0,610
Нарушения сердечного ритма, n (%)	2 (18,18)	3 (7,5)	0,292
Всего, n (%)	4 (36,36)	6 (15)	0,114

В результате сравнения пациентов из двух подгрупп установлено, что при различных ССЗ при COVID-19, только четверть больных из тех, кому был показан прием статинов, использовали эти препараты в комплексном лечении до заболевания ковидной пневмонией и во время пребывания в стационаре, что возможно связать с высокой смертностью этих пациентов (Рисунок 1). Летальный исход оказался выше у пациентов без регулярной гиполипидемической терапии в 3,5 раза (40/51 и 11/51 соответственно).

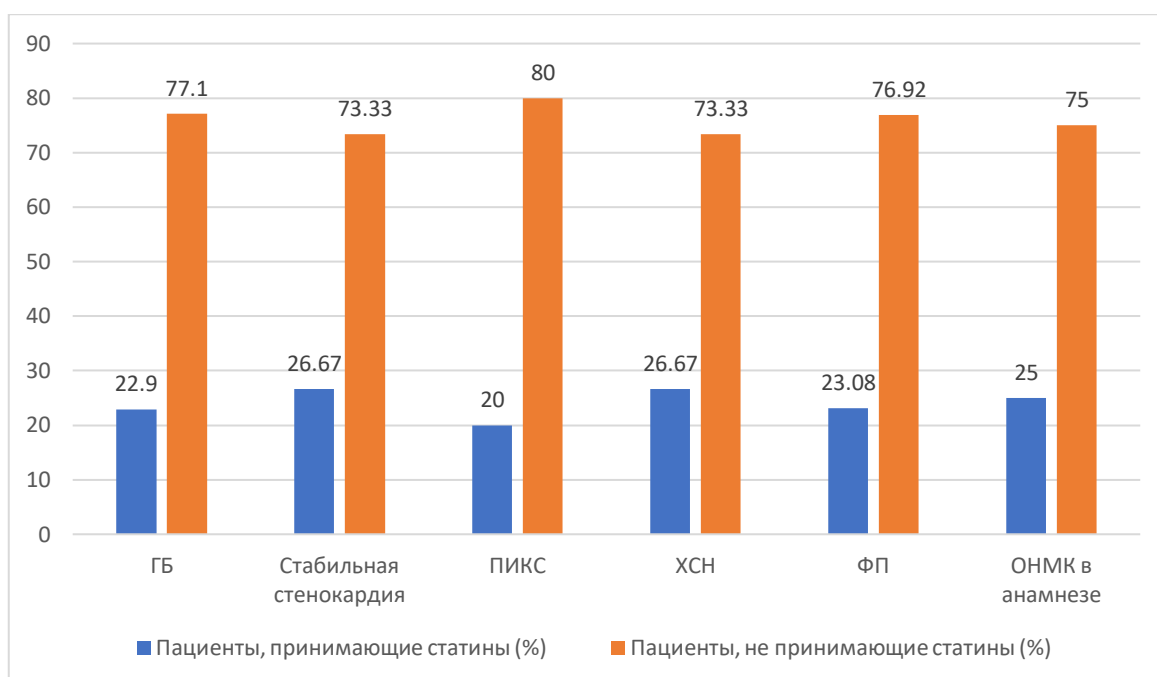
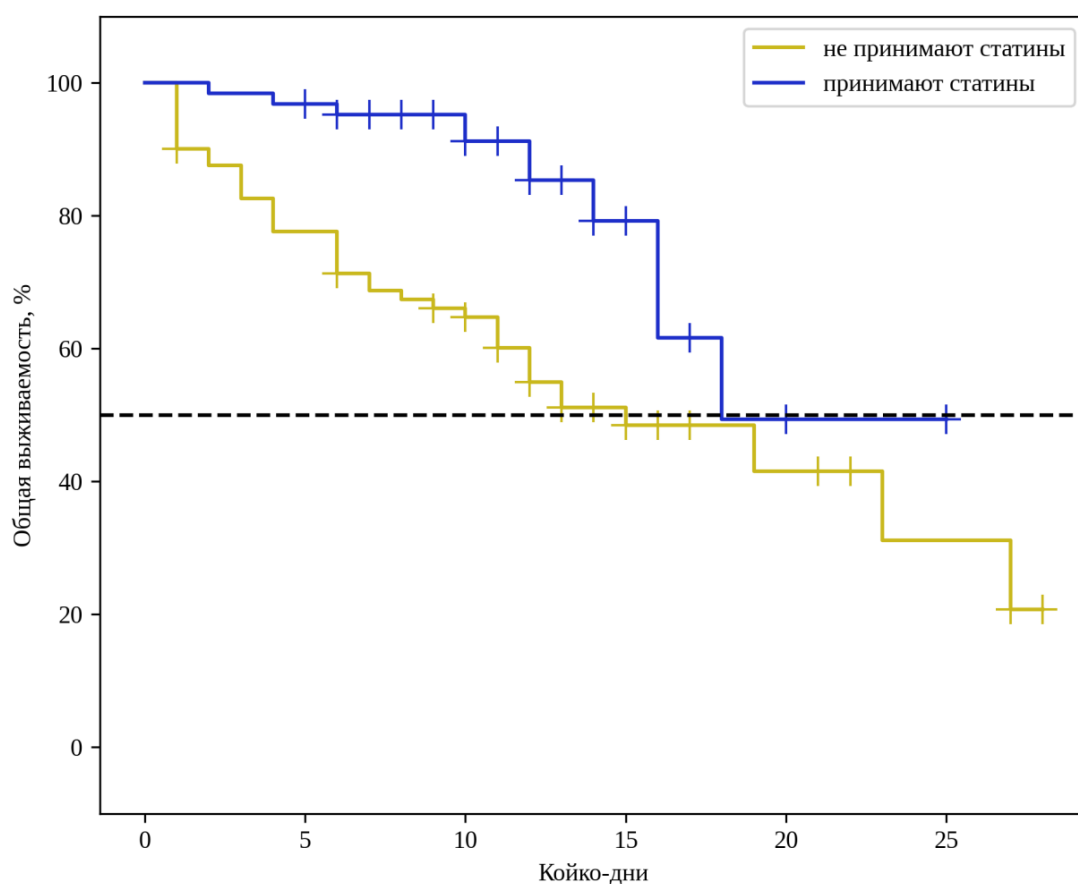


Рисунок 1 – Соотношение больных, принимавших и не принимавших статины при различной ССП, среди пациентов с летальным исходом

В группе обследованных больных 144 человека имели различные ССЗ, из них летальный исход в период госпитализации, чаще был зарегистрирован у пациентов без регулярной гиполипидемической терапии. Среди пациентов, принимающих статины ($n=63$; 43,75 %) летальный исход зарегистрирован у 11 (17,46 %) человек, а в группе не принимающих статины ($n=81$; 56,25%) у 40 (49,38 %) пациентов. Учитывая эти данные, шанс летального исхода среди госпитализированных пациентов с COVID-19, имеющих сопутствующую ССП ниже в 3,64 раза у больных, использующих статины, в сравнении с пациентами, не принимающих эти препараты для лечения ССЗ (ОШ 0,275; 95% ДИ: 0,099-0,474), различия статистически значимы ($p < 0,001$).

В соответствии с проведенным анализом выживаемости, медиана срока дожития в группе, не принимающих статины, составила 15 суток от начала наблюдения (95% ДИ:11-27), медиана срока дожития в группе использующих статины 18 суток от начала наблюдения (95% ДИ: 16- ∞). Таким образом, при оценке влияния приёма статинов на летальные исходы у пациентов с ССЗ в период госпитализации по поводу COVID-19, отмечалось статистически значимое

снижение выживаемости при отсутствии приема этих препаратов ($p < 0,001$). Показатели летального исхода в зависимости от использования статинов были также сопоставлены с помощью кривых Каплана-Мейера на рисунке 2.



не принимают статины						
Наблюдений	81	62	42	12	6	3
Цензурировано	0	1	11	32	37	39
Событий	0	18	28	37	38	39
принимают статины						
Наблюдений	63	60	37	9	1	0
Цензурировано	0	1	21	46	51	52
Событий	0	2	5	8	11	11

Рисунок 2 – Кривые Каплана-Мейера, характеризующие общую выживаемость пациентов в период госпитализации по поводу COVID-19, в зависимости от приема статинов

3.1.2 Анализ пациентов, выписанных из инфекционного госпиталя

При анализе лабораторных показателей у выписанных пациентов (на момент поступления в инфекционный госпиталь), наблюдался статистически

значимо более низкий уровень СРБ в подгруппе, использующих статины, $p=0,039$ (Таблица 3.1.2.1).

Таблица 3.1.2.1 – Лабораторные показатели при поступлении в стационар у выписанных пациентов с COVID-19

Лабораторные показатели	Пациенты, принимающие статины (n=52)	Пациенты, не принимающие статины (n=41)	p
СРБ, мг/л	43,43±28,9	63,43±48,45	0,039
Тромбоциты, $10^9/л$	199,5 [165,75]	174 [150-225]	0,258
ПТИ, %	96,2[89,75-100,5]	94 [89,5-101,25]	0,623
МНО	1,04 [1-1,12]	1,09 [1-1,2]	0,592
АЧТВ, сек	29,2 [25,88-33]	30,6 [28-33]	0,663
Лейкоциты, $10^9/л$	5,95 [4,5-7,95]	6,1 [4,53-8,67]	0,990

С целью лечения основной ССП пациенты принимали разные группы лекарственных препаратов. β - адреноблокаторы достоверно чаще использовали пациенты, принимающие статины, что вероятно связано с наибольшим количеством ПИКС у этих больных (подгруппа, принимающих статины $n=43$; 82,69%; подгруппа, не принимающих статины: $n=26$; 63,41 %; $p=0,035$). Статистически значимых различий в двух подгруппах не было обнаружено при использовании ингибиторов РААС, блокаторов кальциевых каналов, антиагрегантов, антикоагулянтов, сердечных гликозидов, петлевых, тиазидных и калийсберегающих диуретиков. Статины принимали только 52 (55,91 %) пациента из 93, наиболее часто назначаемым был аторвастатин ($n=48$; 92,31%), розувастатин и симвастатин принимали 4 больных ($n=2$; 3,85%; $n=2$; 3,85 % соответственно) (Таблица 3.1.2.2).

Таблица 3.1.2.2 – Использование различных групп лекарственных препаратов для лечения кардиологической патологии у выписанных пациентов

Группа лекарственных препаратов	Пациенты, принимающие статины (n=52)	Пациенты, не принимающие статины (n=41)	p
В- адреноблокатор, n (%)	69 (74,19)		0,035
	43 (62,32)	26 (37,68)	
Ингибиторы РААС, n (%)	78 (83,87)		0,087
	47 (60,26)	31 (39,74)	
Блокатор кальциевых каналов, n (%)	23 (24,73)		0,677
	12 (52,17)	11 (47,83)	
Антиагреганты, n (%)	71 (76,34)		0,105
	43 (60,56)	28 (39,44)	
Антикоагулянты, n (%)	37 (39,78)		0,066
	25 (67,57)	12 (32,43)	
Сердечные гликозиды, n (%)	1 (1,08)		1,0
	1 (100)	0 (0)	
Петлевой диуретик, n (%)	10 (10,75)		0,745
	5 (50)	5 (50)	
Тиазидный диуретик, n (%)	13 (13,98)		0,231
	5 (38,46)	8 (61,54)	
Калийсберегающий диуретик, n (%)	16 (17,2)		0,105
	12 (75)	4 (25)	
Статины, n (%)	52 (55,91)		<0,001
	52 (100)	0 (0)	
	-аторвастатин, n (%)	48 (92,3)	
	-розувастатин, n (%)	2 (3,85)	
	-симвастатин, n (%)	2 (3,85)	

В период госпитализации в инфекционный госпиталь все больные (n=93; 100 %) получали лечение в полном объеме согласно рекомендациям МЗ России.

При анализе сопутствующей ССП гипертоническая болезнь зарегистрирована у 92 (98,92%) пациентов. Из них 40 (43,48 %) больных не использовали статины в терапии, а 52 (56,52%) человека были на статинотерапии до поступления в стационар, во время госпитализации и после выписки. Стабильная стенокардия зарегистрирована у 47 (50,54%) человек, почти с одинаковой частотой в двух подгруппах. ПИКС был у 39 (41,94 %)

госпитализированных, из них статины принимали 29 (74,36 %) человек. У 19 (20,43 %) пациентов была ФП, из них 8 (42, 11%) больных принимали статины в составе комплексной терапии. ОНМК в анамнезе задокументировано у 33 (35,48%) пациентов, в 1,5 раз чаще в подгруппе, принимающих статины. Транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе наблюдалась только среди больных, не принимающих статины (Таблица 3.1.2.3).

Таблица 3.1.2.3 – Использование статинов при ССЗ у выписанных пациентов

Сопутствующая патология, n (%)	Пациенты, принимающие статины, (n=52)	Пациенты, не принимающие статины (n=41)	p
Гипертоническая болезнь, n (%)	92 (98,92)		0,441
	52 (56,52)	40 (43,48)	
Стабильная стенокардия, n (%)	47 (50,54)		0,341
	24 (51,06)	23 (48,94)	
ПИКС, n (%)	39 (41,94)		0,002
	29 (74,36)	10 (25,64)	
ХСН, n (%)	61 (65,59)		0,031
	39 (63,93)	22 (36,07)	
ФП, n (%)	19 (20,43)		0,174
	8 (42,11)	11 (57,89)	
ОНМК в анамнезе, n (%)	33 (35,48)		0,499
	20 (60,61)	13 (39,39)	
ТИА в анамнезе, n (%)	2 (2,15)		0,192
	0 (0)	2 (100)	
Ожирение, n (%)	38 (40,86)		0,456
	23 (60,53)	15 (39,47)	
СД 2 типа, n (%)	34 (36,56)		0,996
	19 (55,88)	15 (44,12)	

На госпитальном этапе у пациентов из двух подгрупп было зарегистрировано 3 новых сердечно-сосудистых события. Среди больных, использующих статины, 1 событие в виде нарушения сердечного ритма (фибрилляция предсердий). В группе сравнения 2 события: 1 повторный ОИМ, 1 нарушение сердечного ритма (экстрасистолическая аритмия). Суммарная частота

сердечно-сосудистых событий в двух подгруппах оказалась статистически не значима (ОШ=0,382; 95 % ДИ: 0,033-4,371), $p=0,424$ (Таблица 3.1.2.4).

На протяжении первых трёх месяцев, после выписки из стационара, в подгруппе пациентов, без статинотерапии зарегистрировано 10 (24,39 %) новых сердечно-сосудистых событий: ишемический инсульт у 7 (17,07 %) больных, ОИМ у 1 (2,44 %) человека, ТЭЛА у 1 (2,44 %) пациента, нестабильная стенокардия у 1 (2,44 %) выписанного (Таблица 3.1.2.4).

В подгруппе пациентов, использующих статины, после выписки из инфекционного госпиталя, выявлено 2 (3,85 %) новых сердечно-сосудистых события: 1 (1,92 %) повторный ОИМ у больной 85 лет; 1 (1,92 %) ТИА у пациентки 70 лет (Таблица 3.1.2.4).

Согласно полученным данным, в подгруппе больных, не принимающих статины, частота сердечно-сосудистых событий была статистически значимо выше в сравнении с пациентами, регулярно использующих статины ($p=0,004$). Шансы развития новых сердечно-сосудистых событий в подгруппе пациентов, принимающих статины, были в 8,06 раз ниже, чем при нерегулярном приеме (ОШ 0,124; 95% ДИ: 0,025-0,604).

У некоторых пациентов после выписки из инфекционного госпиталя наблюдалось ухудшение основных сердечно-сосудистых патологий. Ухудшение течения стабильной стенокардии достоверно чаще зарегистрировано в подгруппе больных, не принимающих статины ($p=0,046$). Неконтролируемая АГ в двух подгруппах наблюдалось почти с одинаковой частотой ($p=0,883$) (Таблица 3.1.2.4).

Таблица 3.1.2.4 - Новые сердечно- сосудистые события и ухудшение основной кардиологической патологии у пациентов на госпитальном этапе и в течение трёх месяцев после выписки

Сердечно-сосудистое событие, n (%)	Пациенты, принимающие статины (n=52)	Пациенты, не принимающие статины (n=41)	p
Сердечно- сосудистые события на госпитальном этапе			
Острый инфаркт миокарда, n (%)	0 (0)	1 (2,44)	0,258
Нарушения сердечного ритма, n (%)	1 (1,92)	1 (2,44)	0,865
Всего, n (%)	1 (1,92)	2 (4,88)	0,424
Новые сердечно- сосудистые события у пациентов в течение 3 месяцев после выписки			
Ишемический инсульт, n (%)	0 (0)	7 (17,07)	0,002
Острый инфаркт миокарда, n (%)	1 (1,92)	1 (2,44)	0,865
ТЭЛА, n (%)	0 (0)	1 (2,44)	0,258
ТИА, n (%)	1 (1,92)	0 (0)	0,372
Нестабильная стенокардия, n (%)	0 (0)	1 (2,44)	0,258
Все сердечно- сосудистые события, n (%)	2 (3,85)	10 (24,39)	0,004
Ухудшение основной кардиологической патологии			
Ухудшение течения стабильной стенокардии, n (%)	1 (1,92)	5 (12,2)	0,046
Неконтролируемая АГ, n (%)	12 (23,08)	10 (24,39)	0,883
Всего, n (%)	13 (25)	15 (36,59)	0,227

На протяжении трёх месяцев после выписки из инфекционного госпиталя по поводу COVID-19, летальный исход зарегистрирован у 5 (5,38 %) человек: у 2 (3,85 %) пациентов, использующих статины (причины: осложнения СД 2 типа, повторный ОИМ) и у 3 (7,32 %) больных без статинотерапии (причины: у 2 больных ОНМК, у 1 человека ОИМ), $p=0,631$.

Проанализировав группу пациентов, выписанных из инфекционного госпиталя с выздоровлением, отмечено, что при различных ССЗ при COVID-19 около половины пациентов, из тех, кому была показана статинотерапия, не использовали эти препараты в лечении как до заболевания COVID-19 так и после выписки (Рисунок 3), что возможно явилось причиной более частых сердечно-сосудистых событий у этих больных.

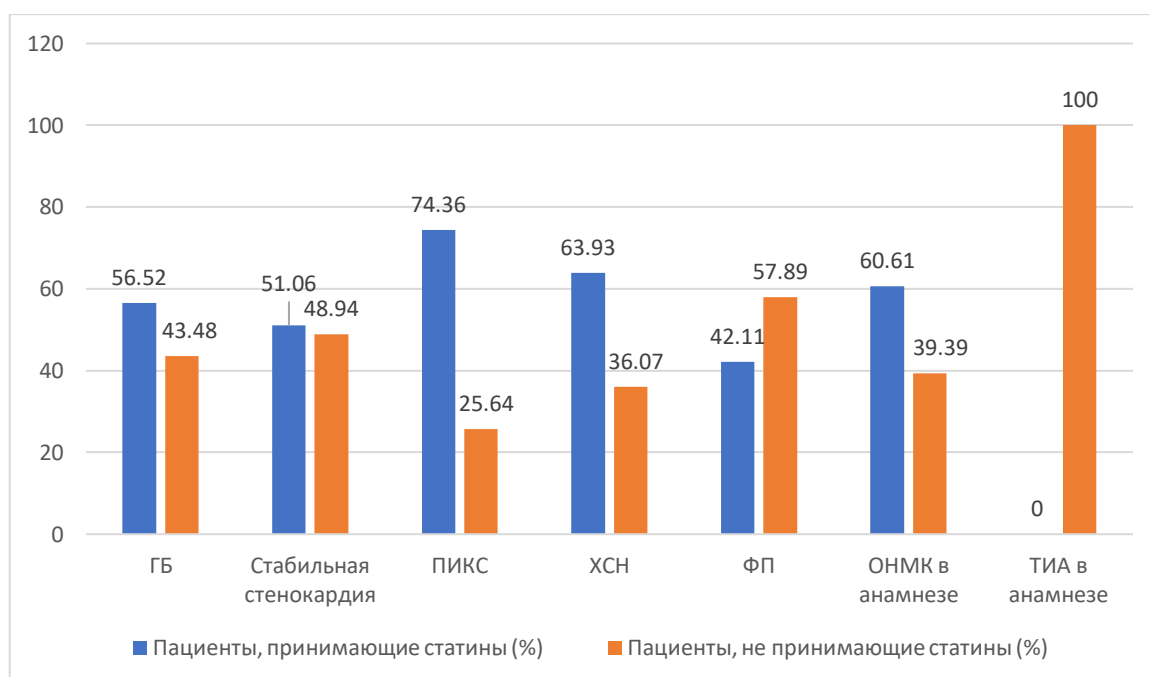


Рисунок 3 – Соотношение больных, принимавших и не принимавших статины, при различной ССП среди выписанных пациентов

3.2 Эффективность использования антикоагулянтов в профилактике тромбэмболических осложнений у пациентов с кардиологической патологией, переболевших COVID-19

У большинства пациентов отмечалась сочетанная сопутствующая сердечно-сосудистая патология. Наиболее часто регистрировалась ГБ и ХСН. ХСН, ПИКС и ОНМК в анамнезе статистически значимо чаще определялись у пациентов, использующих антикоагулянты, что свидетельствует о большей приверженности к лечению среди пациентов с этими патологиями (Таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.1 – Структура сопутствующей патологии у пациентов в зависимости от использования антикоагулянтной терапии после выписки из стационара

Нозология, n (%)	Пациенты, принимающие антикоагулянты после выписки из стационара (n=78)	Пациенты, не принимающие антикоагулянты после выписки из стационара (n= 240)	p
Гипертоническая болезнь, n (%)	77 (98,72)	239 (99,58)	0,431
Стабильная стенокардия, n (%)	12 (15,38)	31 (12,92)	0,580
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	14 (17,95)	23 (9,58)	0,045
ТЭЛА, n (%)	0 (0)	2 (0,83)	1,0
ХСН, n (%)	49 (62,82)	92 (38,33)	<0,001
Фибрилляция предсердий, n (%)	3 (3,85)	19 (7,92)	0,218
Дилатационная кардиомиопатия, n (%)	0 (0)	1 (0,42)	1,0
ОНМК в анамнезе, n (%)	11 (14,1)	15 (6,25)	0,028
ТИА в анамнезе, n (%)	0 (0)	3 (1,25)	1,0

В группе пациентов, принимающих антикоагулянты, определены статистически значимо более высокие показатели СРБ (73 [33,8-100,4] мг/л) на момент поступления в инфекционный госпиталь, по сравнению с больными, которые их не использовали (43,75 [17,27-86,88] мг/л), $p < 0,001$ (Таблица 3.2.2). Следовательно, воспалительный процесс в группе пациентов, использующих антикоагулянты после выписки из стационара, был более выраженным. Другие лабораторные показатели, представленные в таблице 3.2.2, статистически значимо не отличались.

Таблица 3.2.2 – Лабораторные показатели пациентов при поступлении в инфекционный госпиталь

Показатели	Пациенты, принимающие антикоагулянты после выписки из стационара (n=78)	Пациенты, не принимающие антикоагулянты после выписки из стационара (n= 240)	p
СРБ, мг/л	73 [33,8-100,4]	43,75 [17,27-86,88]	<0,001
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	177 [141,25- 222,25]	187 [143- 242,5]	0,248
ПТИ, %	96 [90,2-104]	98 [93-101,6]	0,541
МНО	1,04 [0,95-1,1]	1,02 [0,96-1,12]	0,999
АЧТВ, сек.	29 [26-32,8]	30,1 [28-33]	0,077
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,6 [4,4-6,97]	6 [4,5-7,75]	0,122

Для лечения ССП все пациенты принимали различные лекарственные препараты (Таблица 3.2.3). Блокаторы кальциевых каналов, тиазидные диуретики, β - адреноблокаторы в двух группах принимали почти с одинаковой частотой, достоверные различия не выявлены. Ингибиторы РААС, петлевые и калийсберегающие диуретики чаще использовали пациенты, которые в дальнейшем принимали антикоагулянты, что связано с большим количеством больных с ХСН в этой группе (Таблица 3.2.3).

При анализе антикоагулянтов, которые пациенты использовали после выписки из стационара, стоит отметить, что наиболее часто использовали ривароксабан в профилактической дозировке 10 мг 1 раз в день (n=49; 62,82 %), другие 29 (37,18 %) человек принимали апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день.

В период госпитализации в рамках этиотропной и патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции использовались лекарственные препараты согласно рекомендованным стандартам и достоверных различий между больными сравниваемых групп не было. Кроме того, все пациенты получали антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины или нефракционированный гепарин) для профилактики осложнений.

Таблица 3.2.3 - Перечень групп лекарственных препаратов, которые принимали пациенты после выписки из стационара

Фармакологическая группа	Пациенты, принимающие антикоагулянты после выписки из стационара (n=78)	Пациенты, не принимающие антикоагулянты после выписки из стационара (n= 240)	p
В- адреноблокатор, n (%)	33 (42,31)	95 (39,58)	0,670
Ингибиторы РААС, n (%)	70 (89,74)	193 (80,42)	0,058
Блокатор кальциевых каналов, n (%)	15 (19,23)	50 (20,83)	0,760
Антиагреганты, n (%)	25 (32,05)	53 (22,08)	0,075
Петлевой диуретик, n (%)	6 (7,69)	9 (3,75)	0,154
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики, n (%)	12 (15,38)	35 (14,58)	0,862
Калийсберегающий диуретик, n (%)	7 (8,97)	9 (3,75)	0,067
Антикоагулянты, n (%)	78 (100)	0 (0)	<0,001
-ривароксабан, n (%)	49 (62,82)		
-апиксабан, n (%)	29 (37,18)		

В течение трёх месяцев после выписки из стационара среди всех пациентов было выявлено 15 (4,72 %) тромбоэмболических событий. У большинства пациентов был зарегистрирован ишемический инсульт (n=8; 2,52%), при этом только у 2 (25%) пациентов он был первичный, у остальных 6 (75%) повторный. Только у одного больного была ТЭЛА (0,31%). С одинаковой частотой встречался ОИМ (n=2; 0,63%), ОКС (n=2; 0,63%) с исходом в нестабильную стенокардию и тромбоз вен нижних конечностей (n=2; 0,63%). Суммарная частота артериальных тромботических осложнений составила 3,77 % (n=12), а венозных 0,94 % (n=3). Все тромбоэмболические события были выявлены у пациентов, не принимающих антикоагулянты в течение 1 месяца после выписки (n=15; 6,25 %). Согласно

полученным данным, тромбоэмболические события в течение трёх месяцев после выписки из стационара, встречались статистически значимо чаще в группе больных, не использующих антикоагулянты после окончания стационарного этапа лечения ($p= 0,024$). Кровотечения при использовании антикоагулянтов не были зарегистрированы.

Летальный исход в течение 3 месяцев после выписки из инфекционного госпиталя был зафиксирован у 6 (1,89 %) человек не использующих антикоагулянты. Причиной смерти у 4 (1,26%) человек были сердечно-сосудистые события (ОИМ: $n=2$; 0,63%, ОНМК: $n=2$; 0,63 %).

Таким образом, большая половина больных из нашей выборки не принимали антикоагулянты после выписки из стационара, что вероятно явилось причиной более частых тромбоэмболических событий среди этих пациентов.

При проведении второго этапа анализа пациентов в зависимости от наличия тромбоэмболических осложнений выявлено, что лабораторные показатели в сравниваемых группах статистически значимо не отличались (Таблица 3.2.4).

Таблица 3.2.4 – Лабораторные показатели пациентов при поступлении в стационар

Лабораторные показатели	Пациенты с тромбоэмболическими событиями (n=15)	Пациенты без тромбоэмболических событий (n= 303)	p
СРБ, мг/л	73,65 [30,52-119,72]	49,9 [21,85-91,7]	0,260
Тромбоциты, 10^9 /л	210 [124-235]	184 [142,75- 233,25]	0,717
ПТИ, %	96,1 [90,1- 99,03]	98 [92-102]	0,199
МНО	1,04 [0,95-1,15]	1,02 [0,96- 1,11]	0,768
АЧТВ, сек.	28,8 [25-33,5]	30 [27- 32,75]	0,731
Лейкоциты, 10^9 /л	5,35 [4,15-8,18]	5,9 [4,5- 7,5]	0,821

В результате анализа частоты встречаемости сопутствующей кардиологической патологии выявлено, что по ГБ, ХСН, стабильной стенокардии, ПИКС, ТЭЛА, дилатационной кардиомиопатии группы достоверно не

отличались. ФП, ОНМК и ТИА в анамнезе статистически значимо чаще регистрировалась у больных с состоявшимися тромбоэмболическими событиями относительно группы сравнения ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,006$) (Таблица 3.2.5).

Таблица 3.2.5 – Структура сопутствующей сердечно-сосудистой патологии

Нозология, n (%)	Пациенты с тромбоэмболическими событиями (n=15)	Пациенты без тромбоэмболических событий (n= 303)	p
Гипертоническая болезнь, n (%)	15 (100)	301 (99,34)	1,0
Стабильная стенокардия, n (%)	4 (26,67)	39 (12,87)	0,127
ПИКС, n (%)	3 (20)	34 (11,22)	0,301
ТЭЛА, n (%)	0 (0)	2 (0,66)	1,0
ХСН, n (%)	5 (33,33)	136 (44,88)	0,435
ФП, n (%)	5 (33,33)	17 (5,61)	<0,001
ОНМК в анамнезе, n (%)	5 (33,33)	21 (6,93)	<0,001
ТИА в анамнезе, n (%)	2 (13,33)	1 (0,33)	0,006
Дилатационная кардиомиопатия, n (%)	0 (0)	1 (0,33)	1,0

Частота использования таких лекарственных препаратов, как блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы РААС, β -адреноблокаторы, тиазидные/тиазидоподобные диуретики в период госпитализации и после выписки из стационара, статистически значимо не отличалась в двух группах. Обращает внимание, что в течение трех месяцев после выписки из ковидного госпиталя пациенты с зарегистрированными тромбоэмболическими событиями в 5 раз чаще получали петлевые диуретики ($p=0,004$), в 4,7 раз чаще калийсберегающие диуретики ($p=0,007$), в 2,3 раза чаще антиагреганты ($p=0,008$) и совсем не использовали антикоагулянты ($p=0,024$) (Таблица 3.2.6). Лечение COVID-19 достоверно не отличалось в сравниваемых группах больных.

Таблица 3.2.6 – Перечень групп лекарственных препаратов, принимаемых пациентами после выписки из стационара

Фармакологическая группа	Пациенты с тромбоэмболическими событиями (n=15)	Пациенты без тромбоэмболических событий (n= 303)	p
В- адреноблокатор, n (%)	8 (53,33)	120 (39,6)	0,296
Ингибиторы РААС, n (%)	11 (73,33)	252 (83,17)	0,326
Блокатор кальциевых каналов, n (%)	4 (26,67)	61 (20,13)	0,540
Антиагреганты, n (%)	8 (53,33)	70 (23,1)	0,008
Петлевой диуретик, n (%)	3 (20)	12 (3,96)	0,004
Тиазидный/тиазидоподобный диуретик, n (%)	2 (13,33)	45 (14,85)	0,872
Калийсберегающий диуретик, n (%)	3 (20)	13 (4,29)	0,007
Антикоагулянты, n (%)	0 (0)	78 (25,74)	0,024
-ривароксабан, n (%)		49 (62,82)	
-апиксабан, n (%)		29 (37,18)	

Пациенты с зарегистрированными тромбоэмболическими событиями были статистически значимо старше пациентов без тромбоэмболических событий ($72,8 \pm 10,86$ против $65,61 \pm 10,67$, $p=0,011$). При оценке зависимости вероятности развития тромбоэмболических событий от возраста была получена ROC-кривая, представленная на рисунке 4. Площадь под ROC- кривой составила $0,688 \pm 0,078$ с 95% ДИ: 0,536 – 0,840. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,014$). Пороговое значение возраста в точке cut-off было равно 71 году. При возрасте равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск развития тромбоэмболических событий. Чувствительность и специфичность метода составили 60 % и 67,7 % соответственно.

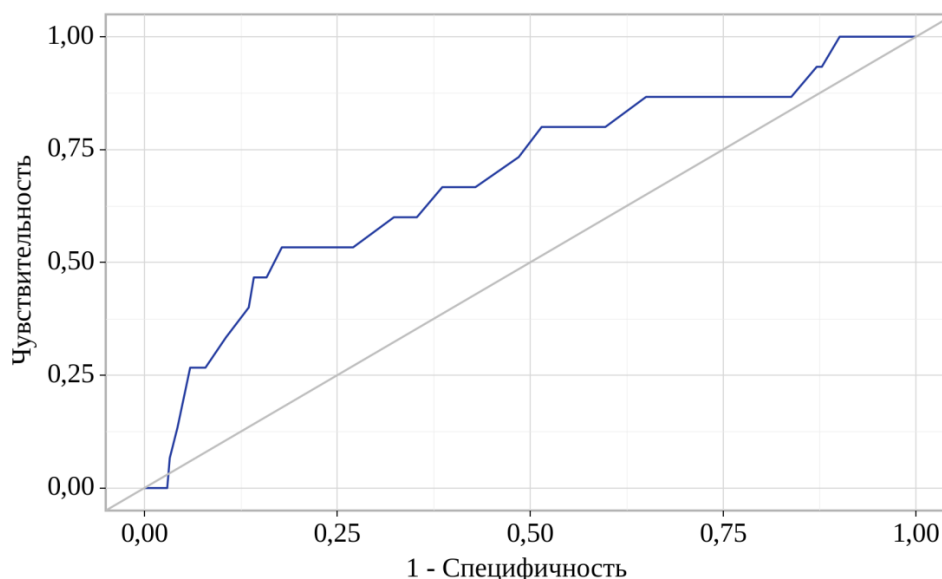


Рисунок 4 – ROC- кривая, характеризующая зависимость вероятности развития тромбоемболических событий от возраста пациентов

Также нами была разработана прогностическая модель для определения развития тромбоемболических событий у пациентов в течение трех месяцев после выписки в зависимости от анамнестических факторов методом бинарной логистической регрессии (1). Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (1)$$

$$z = -3,810 + 1,854 * X_{\text{ФП}} + 1,962 * X_{\text{ОНМК}} + 4,034 * X_{\text{ТИА}}$$

где P – вероятность развития тромбоемболических событий (%);

z – показатель степени в логистической функции;

$X_{\text{ФП}}$ – наличие фибрилляции предсердий (0 - отсутствие, 1- наличие);

$X_{\text{ОНМК}}$ – наличие ОНМК в анамнезе (0- отсутствие, 1- наличие);

$X_{\text{ТИА}}$ – наличие ТИА в анамнезе (0- отсутствие, 1- наличие).

Такие факторы, как: возраст, пол и другая ССП - не вошли в прогностическую модель при статистической обработке результатов.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель учитывает 23,8% факторов, которые определяют дисперсию вероятности развития тромбоемболических событий.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, наличие ФП в анамнезе, ОНМК в анамнезе, ТИА в анамнезе имели прямую связь с вероятностью развития тромбоэмболических событий. Наличие ФП в анамнезе увеличивает шансы тромбоэмболических осложнений в 6,38 раз (95 % ДИ: 1,704-23,927), ОНМК в анамнезе увеличивает шансы в 7,11 раз (95 % ДИ: 2,026- 24,978), ТИА в анамнезе увеличивает шанс развития тромбоэмболических событий в 56,46 раз (95 % ДИ: 4,011- 794,728) (Таблица 3.2.7).

Таблица 3.2.7 – Характеристика связи предикторов модели (1) с вероятностью развития тромбоэмболических событий

Факторы риска	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
ФП в анамнезе	8,412; 2,586 – 27,358	< 0,001	6,383; 1,704 – 23,927	0,006
ОНМК в анамнезе	6,714; 2,102 – 21,456	0,001	7,113; 2,026 – 24,978	0,002
ТИА в анамнезе	46,460; 3,955 – 545,662	0,002	56,458; 4,011 – 794,728	0,003

На рисунке 5 сопоставлены значения скорректированного отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель (1).

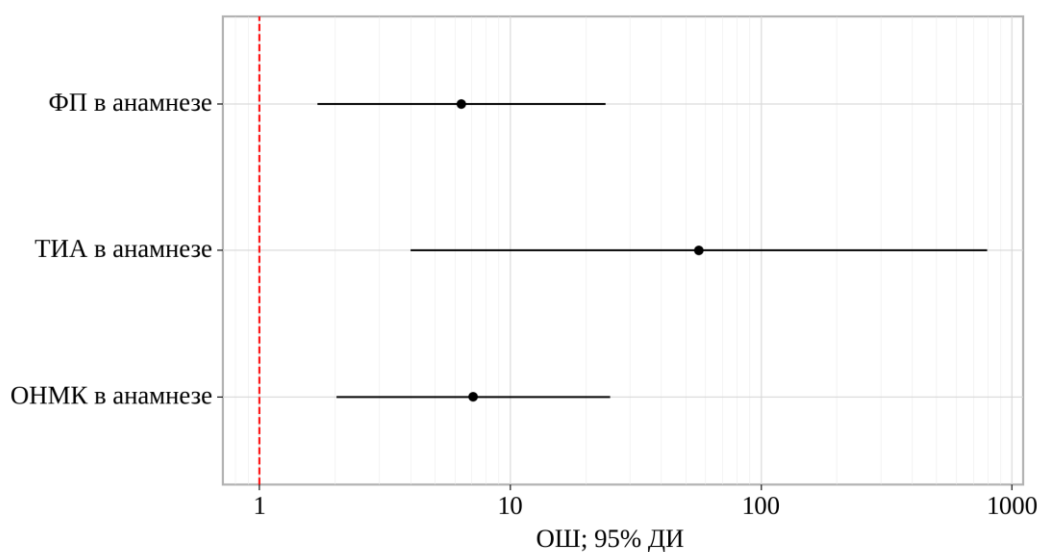


Рисунок 5 – Оценки отношения шансов с 95 % ДИ для изучаемых факторов риска при развитии тромбоэмболических осложнений

Пороговое значение логистической функции P было определено с помощью метода анализа ROC- кривых. Полученная кривая представлена на рисунке 6. Площадь под ROC-кривой составила $0,753 \pm 0,074$ с 95% ДИ: $0,609 - 0,898$. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило $0,124$. Наличие тромбоемболических осложнений прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность метода составила 60 %, специфичность 87,8 %.

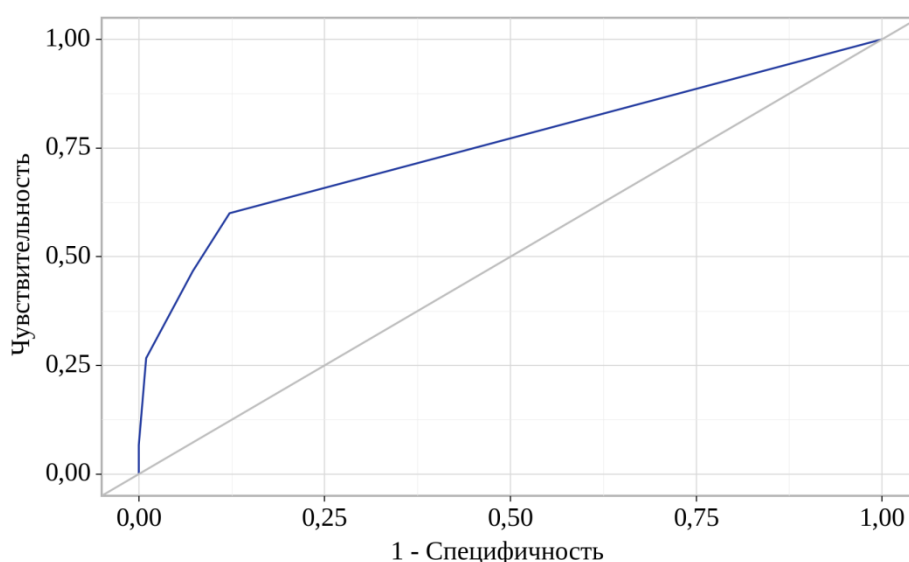


Рисунок 6 – ROC – кривая, характеризующая зависимость вероятности развития тромбоемболических осложнений от значения прогностической функции

Учитывая вышеизложенный материал, у пациентов с зарегистрированными тромбоемболическими осложнениями в течение трех месяцев после выписки, достоверно чаще регистрировалась ФП, ОНМК, ТИА в анамнезе и реже ХСН по сравнению с противоположной группой, но они в 5 раз чаще использовали разные диуретики, в 2 раза чаще антиагреганты и совсем не принимали антикоагулянты, что возможно явилось причиной развития осложнений.

3.3 Влияние совместного использования антикоагулянтов и статинов на развитие сердечно-сосудистых событий в течение трёх месяцев после выписки из инфекционного госпиталя

У всех пациентов была зарегистрирована сочетанная сопутствующая ССП. Достоверных различий между пациентами в двух группах по количеству ГБ, стабильной стенокардии, ОНМК и ТИА в анамнезе не выявлено. В группе больных, которые после выписки принимали статины и антикоагулянты, статистически значимо чаще наблюдались такие ССП как ПИКС и ХСН (ПИКС: $p=0,006$; ХСН: $p=0,014$). ФП статистически значимо чаще регистрировалась в группе больных, не использующих статины и антикоагулянты после выписки (Таблица 3.3.1).

Таблица 3.3.1 – Структура сопутствующей патологии

Нозология, n (%)	Пациенты, принимающие антикоагулянты и статины после выписки (n=20)	Пациенты, не принимающие антикоагулянты и статины после выписки (n=31)	p
Гипертоническая болезнь, n (%)	20 (100)	30 (96,77)	0,418
Стабильная стенокардия, n (%)	11 (55)	19 (61,29)	0,656
ПИКС, n (%)	13 (65)	8 (25,81)	0,006
ХСН, n (%)	16 (80)	14 (45,16)	0,014
Фибрилляция предсердий, n (%)	0 (0)	6 (19,35)	0,037
ОНМК в анамнезе, n (%)	9 (45)	8 (25,81)	0,156
ТИА в анамнезе, n (%)	0 (0)	2 (6,45)	0,247

При поступлении в стационар по поводу COVID-19, в сравниваемых группах не было обнаружено статистически значимых отличий по уровню СРБ, лейкоцитов, АЧТВ, ПТИ, МНО и тромбоцитов (Таблица 3.3.2).

Таблица 3.3.2 – Лабораторные показатели пациентов при поступлении в инфекционный госпиталь

Показатели	Пациенты, принимающие антикоагулянты и статины после выписки (n=20)	Пациенты, не принимающие антикоагулянты и статины после выписки (n=31)	p
СРБ, мг/л	53,03±31,81	58,96± 43,7	0,636
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	201 [177,5- 226,25]	197 [155- 232,5]	0,683
ПТИ, %	94,21±9,19	94,89± 8,84	0,8
МНО	1,06 [1,02-1,14]	1,09 [1,0-1,17]	0,773
АЧТВ, сек.	28,16 ±4,7	29,78 ±3,67	0,247
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,4 [4,33-8,1]	6,3 [5,15- 8,98]	0,254

Для лечения ССЗ все пациенты использовали различные лекарственные препараты (Таблица 3.3.3). Петлевые и тиазидные диуретики в двух группах принимали почти с одинаковой частотой. β- адреноблокаторы, ингибиторы РААС, антиагреганты и калийсберегающие диуретики чаще использовали пациенты, которые после выписки также использовали статины и антикоагулянты, что связано с большим количеством ПИКС и ХСН в этой группе.

После выписки из инфекционного госпиталя, среди антикоагулянтов, пациенты незначительно чаще использовали ривароксабан (n=11; 55%), чем апиксабан (n=9; 45%). Из группы статинов больные принимали только аторвастатин (n=20; 100%).

В период госпитализации этиотропная и патогенетическая терапия COVID-19 проводилась согласно временным рекомендациям и достоверных различий в двух группах выявлено не было. Антикоагулянтную терапию (низкомолекулярные гепарины, нефракционированный гепарин) на госпитальном этапе получали все (100 %) пациенты.

Таблица 3.3.3 – Перечень групп лекарственных препаратов, которые пациенты принимали после выписки из стационара

Фармакологическая группа	Пациенты, принимающие антикоагулянты и статины после выписки (n=20)	Пациенты, не принимающие антикоагулянты и статины после выписки (n=31)	p
В- адреноблокаторы, n (%)	16 (80)	18 (58,06)	0,105
Ингибиторы РААС, n (%)	19 (95)	23 (74,19)	0,058
Блокатор кальциевых каналов, n (%)	3 (15)	9 (29,03)	0,249
Антиагреганты, n (%)	19 (95)	23 (74,19)	0,058
Петлевой диуретик, n (%)	2 (10)	3 (9,68)	0,970
Тиазидный диуретик, n (%)	2 (10)	4 (12,9)	0,754
Калийсберегающий диуретик, n (%)	5 (25)	2 (6,45)	0,061
Антикоагулянты, n (%)	20 (100)	0 (0)	<0,001
-ривароксабан, n (%)	11 (55)		
-апиксабан, n (%)	9 (45)		
Статины (аторвастатин)	20 (100)	0 (0)	<0,001

В течение трёх месяцев после выписки из ковидного госпиталя в общей группе больных было зафиксировано 9 (17,65 %) сердечно-сосудистых событий: ишемический инсульт (n=6; 11,76 %), ОИМ (n=1; 1,96%), острый коронарный синдром с исходом в нестабильную стенокардию (n=1; 1,96%), ТЭЛА (n=1; 1,96%). Частота артериальных тромботических осложнений была выше и составила 15,69% (n=8), а венозных тромботических осложнений 1,96% (n=1). Все сердечно-сосудистые события были зарегистрированы у пациентов, не использующих антикоагулянты и статины после выписки из стационара (n=9; 17,65 %). Согласно проведенному анализу, сердечно-сосудистые события в течение трёх месяцев после выписки из стационара статистически значимо чаще

регистрировались в группе пациентов, не использующих статины и антикоагулянты после окончания стационарного лечения ($p=0,008$). Кровотечения в сравниваемых группах зарегистрированы не были.

Летальный исход в течение трёх месяцев после выписки из стационара был зарегистрирован у 3 (5,88 %) человек, которые не использовали в лечении статины и антикоагулянты в комплексном лечении.

Таким образом, большая половина пациентов из нашей выборки не использовали статины и антикоагулянты после выписки из ковидного госпиталя, что возможно явилось причиной того, что сердечно-сосудистые события были зарегистрированы только в этой группе больных.

Клинический случай

Пациентка К. С. П., 75 лет, пенсионерка, проживает в г. Екатеринбург.

Через 3 месяца после выписки из инфекционного госпиталя жалобы активно не предъявляла.

Из анамнеза. Была госпитализирована в августе 2021 года в инфекционный госпиталь с подтвержденным диагнозом COVID-19 с поражением легочной ткани = 65 %. На момент поступления предъявляла жалобы на одышку при обычной физической нагрузке, сухой кашель, повышение температуры тела до 39°C , выраженную общую слабость. Пациентка имела сопутствующую патологию: ИБС: стабильная стенокардия напряжения 2 ФК. Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая АГ, риск ССО IV. Ожирение 2 степени (ИМТ= 37). В период госпитализации получала лечение по поводу COVID-19, а также продолжала принимать лекарственные препараты по поводу сопутствующей кардиологической патологии: эноксапарин натрия, фавипиравир, ацетилсалициловую кислоту, бисопролол, лозартан, аторвастатин. Выписана через 10 дней лечения в удовлетворительном состоянии с рекомендациями: принимать бисопролол 2,5 мг один раз в день, лозартан по 50 мг один раз в день, аторвастатин по 40 мг один раз в день и добавить ривароксабан по 10 мг 1 раз в день на протяжении 30 дней. Из немедикаментозного лечения были даны рекомендации по дыхательной гимнастике, дозированной физической нагрузке

динамического характера. На момент выписки сохранялась общая слабость, одышка при повышенной физической нагрузке. Вышеуказанные симптомы полностью исчезли через 3 недели после выписки на фоне выполнения всех рекомендаций.

Из анамнеза жизни: аллергический анамнез без особенностей; питание полноценное; вредные привычки отсутствуют; проживает в благоустроенной квартире. Наличие операций и травм отрицает.

Объективный осмотр через 3 месяца после выписки из инфекционного госпиталя. Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы нормальной влажности, физиологической окраски. Слизистые розовые, блестящие. Отеки отсутствуют. В легких выслушивается везикулярное дыхание. Хрипы отсутствуют. ЧД= 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС= 60 уд. в минуту. PS= 60 уд. в минуту. АД= 125/80 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Край печени не выступает из-под края реберной дуги, размеры печени по Курлову 12 * 9 * 7 см. Стул регулярный, 1 раз в день, оформленный, коричневого цвета, без дополнительных примесей. Диурез в норме.

После очной консультации через три месяца после выписки пациентке рекомендовано продолжить принимать бисопролол 2,5 мг один раз в день, лозартан 50 мг один раз в день, аторвастатин 40 мг один раз в день (под контролем липидного спектра), ацетилсалициловую кислоту 100 мг один раз в день.

Подводя итог вышеописанного клинического случая стоит отметить, что в ковидном госпитале пациентка проходила лечение по поводу тяжелого течения COVID-19, принимала все рекомендованные препараты как в острый период COVID-19, так и после выписки, в том числе направленные на профилактику тромбозомболических осложнений, возможно в следствие этого нежелательные сердечно-сосудистые события у нее не были зарегистрированы.

3.4 Психологический статус пациентов с сопутствующей кардиологической патологией в острый период COVID-19 и у переболевших COVID-19

3.4.1 Показатель тревожности и депрессии у пациентов, госпитализированных с COVID-19 в сравнении с госпитализированными в кардиологическое отделение без COVID-19

Первоначально мы проанализировали как отличается уровень реактивной (ситуационной) тревожности и личностной тревожности по шкале Спилберга-Ханина у пациентов, имеющих кардиологическую патологию, госпитализированных с COVID-19 в сравнении с пациентами, госпитализированными в кардиологический стационар без COVID-19.

Среди пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар, средний уровень баллов по реактивной тревожности составил 29 [26-32], что свидетельствует о низком уровне РТ. У пациентов с COVID-19 баллы ситуационной тревожности были достоверно выше - 50 [42-56], ($p < 0,001$) и соответствовали высокой степени РТ (Таблица 3.4.1.1).

Таблица 3.4.1.1 – Уровни реактивной и личностной тревожности в сравниваемых группах

Показатель	Пациенты с диагнозом COVID-19 (n=40)	Пациенты из кардиологического отделения без COVID-19 (n=40)	p
Реактивная тревожность, баллы	50 [42-56]	29 [26-32]	< 0,001
Личностная тревожность, баллы	38 [30- 47]	30 [28- 34]	< 0,001

Повышенная реактивная тревожность статистически значимо чаще определялась в группе пациентов, госпитализированных с COVID-19 в сравнении с больными без COVID-19, $p < 0,001$. В группе пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение, почти с одинаковой частотой встречалась

умеренная и высокая РТ, а у лиц с COVID-19 в 57,5 % случаев наблюдался высокий уровень РТ (Таблица 3.4.1.2). Шансы развития повышенной РТ оказались ниже в 28,57 раз в группе пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение, по сравнению с больными, имеющих COVID-19 (ОШ=0,035; 95 % ДИ: 0,009-0,135), $p<0,001$.

При изучении личностной тревожности была выявлена тенденция подобная РТ. В группе пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар, преобладал низкий и умеренный уровень ЛТ, тогда как у больных, находившихся в стационаре с COVID-19, доминировал умеренный и высокий уровень ЛТ. Шансы развития повышенной ЛТ были ниже в 4,39 раз в группе пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение, по сравнению с больными, имеющих COVID-19 (ОШ=0,228; 95 % ДИ: 0,089-0,585), $p<0,001$ (Таблица 3.4.1.2).

Таблица 3.4.1.2 – Частота распространенности различных уровней тревожности у больных, находящихся на стационарном лечении

Показатель	Степень	Инфекционный госпиталь19 (n=40)	Кардиологическое отделение (n=40)	p
Реактивная тревожность, n (%)	Низкая	3 (7,5)	28 (70)	<0,001
	Умеренная	14 (35)	7 (17,5)	
	Высокая	23 (57,5)	5 (12,5)	
Личностная тревожность, n (%)	Низкая	11 (27,5)	25 (62,5)	<0,001
	Умеренная	16 (40)	13 (32,5)	
	Высокая	13 (32,5)	2 (5)	
Депрессия, n (%)	Отсутствие	26 (62,5)	33 (82,5)	0,067
	Легкая	12 (30)	7 (17,5)	
	Умеренная	3 (7,5)	0	0,045
	Легкая+ умеренная	15 (37,5)	7 (17,5)	

Повышенный уровень депрессии достоверно чаще встречался среди пациентов, госпитализированных с COVID-19, $p= 0,045$ (Таблица 3.4.1.2). При этом в группе больных, находившихся в кардиологическом отделении, была выявлена депрессия только легкой степени, а в группе с COVID-19 легкая и

умеренная, что свидетельствует о более выраженном проявлении депрессивного расстройства у лиц, зараженных вирусом SARS-CoV-2 (Рисунок 7). Шансы развития депрессии у пациентов, госпитализированных с COVID-19, были выше в 2,83 раза по сравнению с пациентами, госпитализированных в кардиологическое отделение (ОШ=2,829; 95 % ДИ: 1,003-7,977).

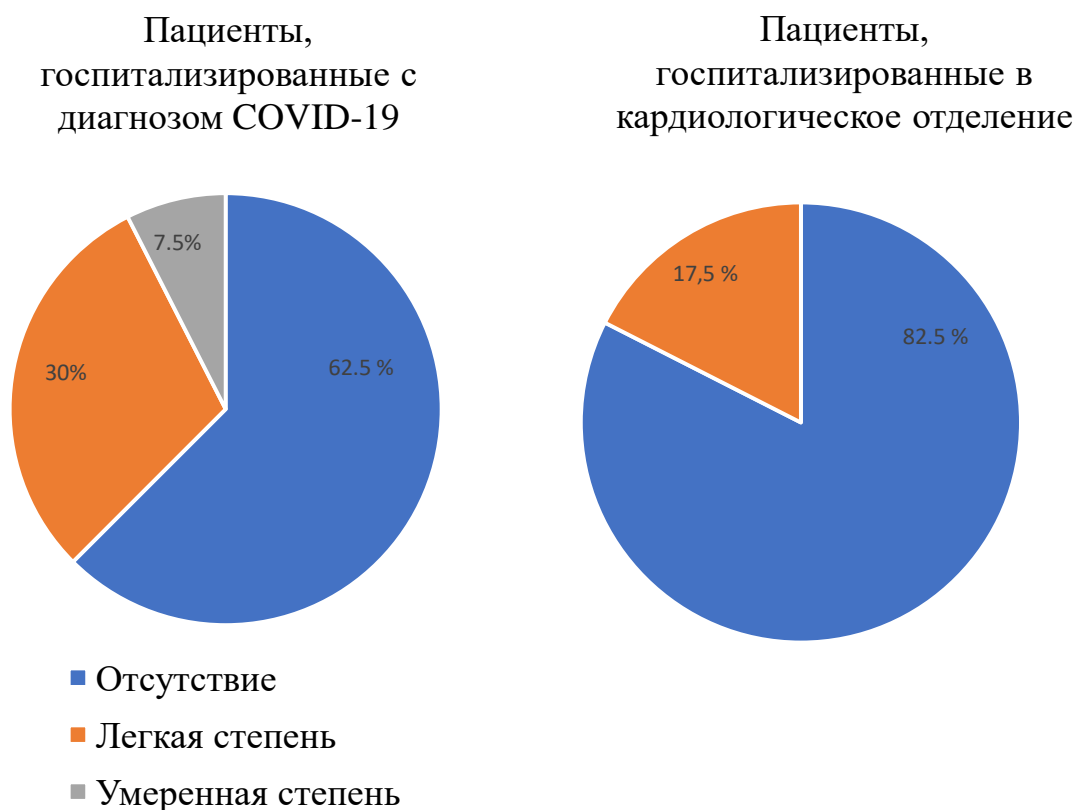


Рисунок 7 – Уровни тяжести депрессии среди пациентов, госпитализированных с COVID-19 в инфекционный госпиталь в сравнении с госпитализированными в кардиологическое отделение без COVID-19

Неконтролируемая АГ среди пациентов, госпитализированных в стационар с COVID-19, была зарегистрирована у 27 (67,5%) больных из 40, а в группе больных, госпитализированных в стационар без COVID-19 у 20 (50%) человек из 40. Среди пациентов, имеющих неконтролируемую АГ, повышенный уровень РТ регистрировался статистически значимо чаще в группе пациентов, госпитализированных с COVID-19 в сравнении с больными без COVID-19,

$p < 0,001$. Шансы развития повышенной РТ были ниже в 38,5 раз в группе больных, госпитализированных в кардиологическое отделение без COVID-19 по сравнению с пациентами с COVID-19 (ОШ= 0,026; 95% ДИ: 0,003-0,229), $p < 0,001$ (Таблица 3.4.1.3).

Повышенный уровень личностной тревожности у пациентов с неконтролируемой АГ статистически значимо чаще определялся в группе больных, имеющих COVID-19 в сравнении с госпитализированными в кардиологический стационар, $p = 0,021$. Шансы развития повышенной ЛТ были ниже в 4,5 раз у пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение без COVID-19 в сравнении с больными, имеющих COVID-19 (ОШ=0,223; 95% ДИ: 0,067- 0,807). Частота встречаемости депрессивного расстройства в сравниваемых группах статистически значимо не отличалась (Таблица 3.4.1.3).

Таблица 3.4.1.3 – Частота распространённости различных уровней тревожности и депрессии у пациентов с неконтролируемой АГ в острый период COVID-19 и у кардиологических больных без COVID-19

Показатель	Степень	Пациенты с неконтролируемой АГ с диагнозом COVID-19 (n=27)	Пациенты с неконтролируемой АГ без COVID-19 (n=20)	p
Реактивная тревожность, n (%)	Низкая	1 (3,7)	12 (60)	<0,001
	Умеренная	10 (37,04)	4 (20)	
	Высокая	16 (59,26)	4 (20)	
Личностная тревожность, n (%)	Низкая	7 (25,93)	12 (60)	0,021
	Умеренная	11 (40,74)	7 (35)	
	Высокая	9 (33,33)	1 (5)	
Депрессия, n (%)	Отсутствие	16 (59,26)	15 (75)	0,336
	Легкая	9 (33,33)	5 (25)	
	Умеренная	2 (7,41)	0 (0)	

Пациентов с повышенным уровнем тревожности и депрессии мы просили указать причину, которая их беспокоит. Пациенты, заполнявшие опросники в острый период COVID-19 испытывали страх смерти, ухудшения течения COVID-19, инвалидизации, переживали за здоровье членов семьи, беспокоились по

поводу проблем на работе и в семье. Пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение, беспокоили: страх за состояние своего здоровья (инвалидизация, смерть); страх заразиться вирусом SARS-CoV-2; семейные, бытовые, финансовые проблемы. При детальном анализе, причины в двух группах были почти схожие, но уровень тревожности и депрессии был выше у пациентов с COVID-19. Это позволяет предположить, что пандемия вызывает дополнительный стресс, который оказывает влияние на ухудшение течения ССЗ среди пациентов с COVID-19.

3.4.2 Показатель тревожности и депрессии у пациентов в острый период COVID-19 и через 6 месяцев после выписки из стационара

Среднее значение баллов по реактивной тревожности в двух группах достоверно не отличалось и соответствовало высокому уровню ($p=0,608$) (Таблица 3.4.2.1). Следует отметить, что повышенная РТ наблюдалась почти у всех пациентов в сравниваемых группах (92,5 % и 95,92%), что может быть объяснено наличием COVID-19. Чаще определялся высокий уровень РТ, в сравнении с умеренным (в группе госпитализированных с COVID-19 - в 1,6 раз чаще; в группе переболевших COVID-19 в 1,8 раз чаще) (Таблица 3.4.2.2).

Таблица 3.4.2.1 – Уровни реактивной и личностной тревожности в двух группах

Показатель	Пациенты, госпитализированные с диагнозом COVID-19 (n=40)	Пациенты через 6 месяцев после COVID-19 (n=49)	p
Реактивная тревожность, баллы	50 [42-56]	48± 8	0,608
Личностная тревожность, баллы	38 [30- 47]	33 [29-41]	0,033

Повышенная личностная тревожность регистрировалась у большинства больных в каждой группе, различия статистически значимо не отличались

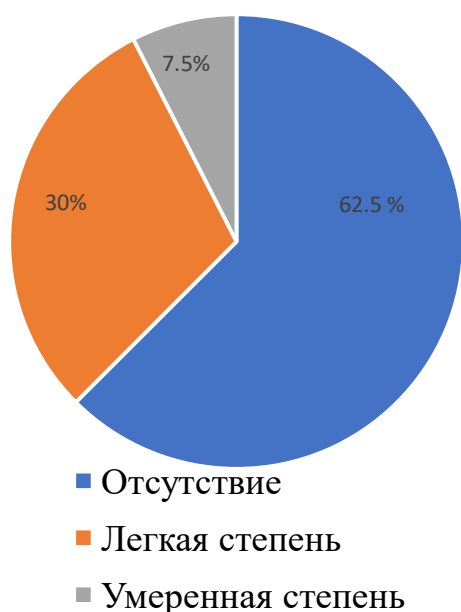
($p=0,253$). При этом в обеих группах доминировал умеренный уровень личностной тревоги в сравнении с высоким (Таблица 3.4.2.2). Среднее значение баллов по личностной тревожности было статистически значимо выше у пациентов, госпитализированных с COVID-19 ($p=0,033$) и соответствовало умеренному уровню (Таблица 3.4.2.1).

Таблица 3.4.2.2 – Частота распространенности тревожности и депрессии в группе пациентов, госпитализированных с COVID-19 и выписанных из инфекционного госпиталя

Характеристика	Степень	Пациенты, с диагнозом COVID-19 (n=40)	Пациенты через 6 месяцев после COVID-19 (n=49)	p
Личностная тревожность, n (%)	Низкая	11 (27,5)	21 (42,86)	0,253
	Умеренная	16 (40)	18 (36,73)	
	Высокая	13 (32,5)	10 (20,41)	
Реактивная тревожность, n (%)	Низкая	3 (7,5)	2 (4,08)	0,775
	Умеренная	14 (35)	17 (34,69)	
	Высокая	23 (57,5)	30 (61,23)	
Депрессия, n (%)	Отсутствие	25 (62,5)	25 (51,02)	0,324
	Легкая	12 (30)	22 (44,9)	
	Умеренная	3 (7,5)	2 (4,08)	

Депрессивное расстройство было зарегистрировано менее чем у половины пациентов в обеих группах (Рисунок 8). Незначительно чаще (в 1,3 раза) оно регистрировалось у выписанных пациентов ($p=0,324$). В исследуемых группах преобладало легкое депрессивное расстройство в сравнении с умеренным. Более тяжёлые варианты депрессивного расстройства не зарегистрированы (Таблица 3.4.2.2).

Пациенты,
госпитализированные с
диагнозом COVID-19



Пациенты, выписанные из
инфекционного госпиталя

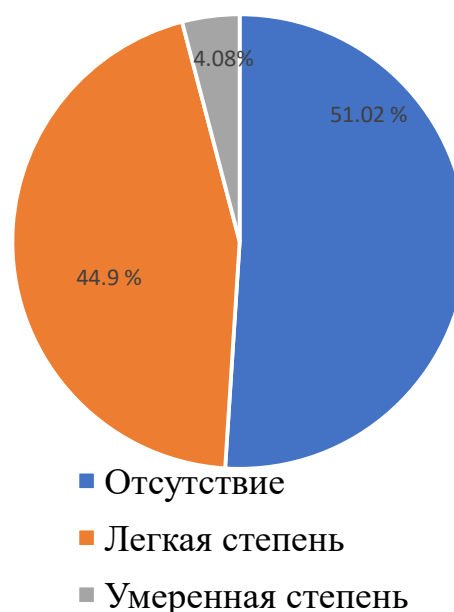


Рисунок 8 – Частота распространенности различных уровней депрессии в сравниваемых группах

Неконтролируема АГ в группе больных, которые заполняли опросники в острый период COVID-19, зарегистрирована у 27 (67,5 %) человек из 40, а в группе переболевших COVID-19 у 46 (93,88 %) человек из 49. При анализе тревожности и депрессии у пациентов с неконтролируемой АГ реактивная тревожность в двух группах определялась почти у всех пациентов (96,3 % и 95,65 % соответственно), при этом доминировал высокий уровень РТ. Частота встречаемости личностной тревожности и депрессии статистически значимо не отличалась в двух группах (Таблица 3.4.2.3).

Все причины повышенной тревожности и депрессии в сравниваемых группах в большинстве случаев были связаны с течением пандемии COVID-19, а именно: опасение за свое здоровье; страх за жизнь и здоровье родных людей; проблемы с работой. В группе пациентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией, больные также к причинам относили: страх вновь заболеть COVID-19, трудности в получении квалифицированной медицинской помощи в период

пандемии. Учитывая, что все перечисленные причины связаны с течением пандемии, COVID-19 можно рассматривать как провоцирующий фактор ухудшения течения ССЗ у этих пациентов.

Таблица 3.4.2.3 – Частота распространенности тревожности и депрессии у пациентов с неконтролируемой АГ в острый период COVID-19 и у переболевших COVID-19

Показатель	Степень	Пациенты с неконтролируемой АГ с диагнозом COVID-19 (n=27)	Пациенты с неконтролируемой АГ через 6 месяцев после COVID-19 (n=46)	p
Реактивная тревожность, n (%)	Низкая	1 (3,7)	2 (4,35)	0,976
	Умеренная	10 (37,04)	16 (34,78)	
	Высокая	16 (59,26)	28 (60,87)	
Личностная тревожность, n (%)	Низкая	7 (25,93)	20 (43,48)	0,248
	Умеренная	11 (40,74)	17 (36,96)	
	Высокая	9 (33,33)	9 (19,56)	
Депрессия, n (%)	Отсутствие	16 (59,26)	24 (52,17)	0,642
	Легкая	9 (33,33)	20 (43,48)	
	Умеренная	2 (7,41)	2 (4,35)	

3.4.3 Уровень тревожности у пациентов, переболевших COVID-19, с контролируемой АГ и неконтролируемой АГ

Повышенная ЛТ в группе больных с неконтролируемой АГ была зарегистрирована у 26 человек (56,52 %), а в группе пациентов с контролируемой АГ у 7 (35 %), $p=0,109$ (Рисунок 9). При анализе уровня ЛТ среди больных с неконтролируемой АГ стоит отметить, что умеренный уровень ($n=17$; 65,38 %) регистрировался чаще чем высокий ($n=9$; 34,62 %), а в группе контролируемой АГ определялся только умеренный ($n=7$; 35%).

Повышенная реактивная тревожность была зарегистрирована почти у всех пациентов с неконтролируемой АГ ($n=44$; 95,65%), и только у 7 (35%) человек с контролируемой АГ, $p < 0,001$, (ОШ= 40,86; 95 % ДИ: 7,547-221,183). При анализе

уровня реактивной тревожности выявлено, что в группе больных с неконтролируемой АГ умеренный уровень определялся реже ($n=16$, 36,36 %), чем высокий ($n=28$; 63,64%). У пациентов с контролируемой АГ у всех 7 (35 %) человек был умеренный уровень РТ (Рисунок 9).

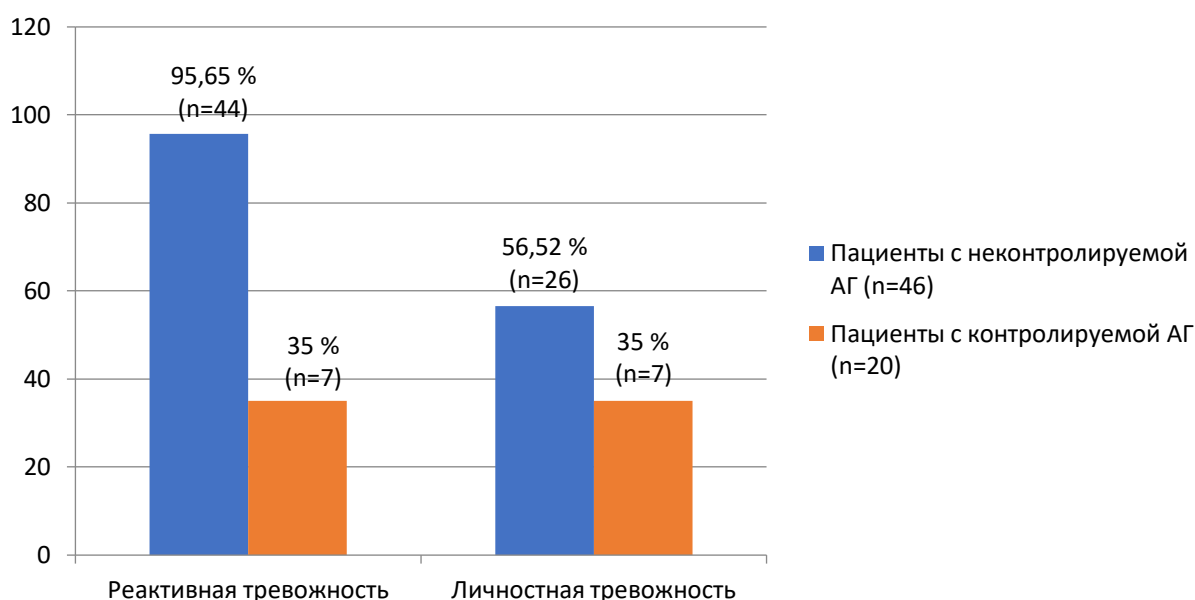


Рисунок 9 – Уровень повышенной личностной и реактивной тревожности у пациентов с неконтролируемой и контролируемой АГ

У пациентов с неконтролируемой АГ после COVID-19 реактивная тревожность встречалась статистически значимо чаще, чем личностная тревога, $p < 0,001$. Учитывая, что реактивная тревожность отражает реакцию организма на происходящие события в настоящий момент, мы можем предположить, что развитие ухудшения течения АГ связано с пандемией COVID-19.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На первом этапе нашего исследования мы оценили эффективность регулярного применения статинов у больных с сопутствующей ССП в острый период COVID-19 и на протяжении трёх месяцев после выписки.

Статины во многих клинических исследованиях до пандемии COVID-19 продемонстрировали благоприятный эффект в отношении снижения кардиологической и общей смертности [84, 193]. Также они обладают дополнительными плейотропными эффектами, которые для больных с ССЗ играют важную роль в период COVID-19 [31, 173]. Еще в начале 21 века были получены результаты влияния аторвастатина на твёрдые конечные точки у больных с ИБС и после инфаркта миокарда [128, 109], с острым коронарным синдромом [70, 81], у пациентов с артериальной гипертонией [75] и сахарным диабетом 2 типа [213], а также в исследовании по регрессии коронарного атеросклероза [79].

При анализе сопутствующей ССП госпитализированных пациентов с COVID-19, мы выявили, что большинство больных, нуждающихся в приёме статинов их не принимало. Эта проблема существовала и ранее, до пандемии COVID-19. В соответствии с исследованием «ЭССЕ-РФ» (2014 г.), в возрасте от 35 до 64 лет статины используют всего 9,7% человек с ИБС, а целевых значений ХС ЛПНП достигают из них лишь 9,2% [5].

По результатам нашего исследования, шанс летального исхода в стационаре по поводу COVID-19 у пациентов с сопутствующей ССП был достоверно ниже в 3,64 раза у больных, использующих статины, чем у пациентов не принимающих эти препараты (95 % ДИ 0,099-0,474), $p < 0,001$. Эти данные согласуются с выводами, полученными Zhang X.J. et al. при ретроспективном анализе 13981 пациентов. По результатам этого исследования, применение статинов у пациентов с COVID-19 во время госпитализации было связано со снижением смертности от всех причин (уровень смертности 5,2% при приеме статинов, по сравнению с 9,4% у не принимавших статины) [127]. В другом когортном исследовании с участием

1296 пациентов было выявлено, что предшествующее использование статинов также статистически значимо (95% ДИ, ОШ 0,47 [0,36–0,62], $p < 0,001$) связано с более редкими летальными исходами в стационаре [27].

Кроме того, в крупном исследовании, проведенном Hunt C.M. et al., включавшем 26508 больных, были выделены комбинации лекарственных препаратов, связанные со снижением 30- дневного риска летального исхода с момента положительного теста на SARS-CoV-2. Риск смерти был самым низким при комбинации статинов и метформина (ОР 0,21; 95% ДИ 0,15–0,31), за которыми следовали ингибиторы АПФ и статины (ОР 0,25; 95% ДИ 0,18–0,35) [146]. В каждой из главных комбинации присутствовали статины, что подтверждает их вклад в снижение риска летального исхода у больных при COVID-19.

Согласно нашим данным, постоянный приём статинов был связан со снижением количества сердечно-сосудистых событий в течение трёх месяцев после выписки из ковидного стационара, среди пациентов, переболевших ковидной пневмонией (ОШ 0,124; 95% ДИ: 0,025-0,60), $p=0,004$. Положительный эффект статинотерапии, который наблюдался у больных после выписки из стационара, возможно объясняется их дополнительными эффектами: антитромботическим, противовоспалительным, иммуномодулирующим и улучшением эндотелиальной функции [31, 173].

Противовоспалительный эффект статинов обусловлен ингибированием гена MYD88, угнетением активации инфламмосомы NLRP 3 и подавлением активации пути NF-kb [22, 220, 227, 242]. Возможно этими факторами объясняется то, что статины уменьшают воспаление у пациентов, зараженных вирусом SARS-CoV-2 [22, 258]. В соответствии с некоторыми исследованиями, у пациентов, использующих статины, в остром периоде COVID-19 регистрировались более низкие значения IL-6, СРБ, нейтрофилов и лейкоцитов [127, 234]. В соответствии с нашими данными, использование статинотерапии было связано с более низким значением СРБ при поступлении в инфекционный госпиталь. Среди благополучно выписанных пациентов, использующих статины до госпитализации, во время

госпитализации и после стационарного лечения средний уровень СРБ при поступлении в инфекционный госпиталь был достоверно ниже и составил $43,43 \pm 28,9$ мг/л, в сравнении с больными без статинотерапии $63,43 \pm 48,45$ мг/л ($p=0,039$).

Еще одним дополнительным эффектом статинов является улучшение эндотелиальной функции сосудов у больных с кардиологической патологией [82]. Это реализуется за счет ингибирования провоспалительных путей, сверхэкспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота и дезактивации тромбоцитов [118, 145]. Учитывая, что SARS-CoV-2 поражает эндотелий сосудов, способствуя прогрессированию эндотелиальной дисфункции, предрасполагая к микро- и макрососудистым тромботическим событиям у больных, использование статинов при COVID-19 может оказать хороший, положительный эффект [87, 89].

У наших пациентов, использующих статины, наблюдалась склонность к меньшему количеству тяжёлого и очень тяжелого течения COVID-19 в 1,9 раз (ОШ 0,45; 95 % ДИ 0,189- 1,055). В исследовании L.V. Daniels et.al. было выявлено, что приём статинов до госпитализации с диагнозом COVID-19 в течение 30 дней, связан со сниженным риском развития тяжелого течения и с более коротким периодом стационарного лечения [197]. Возможно, это обусловлено новыми свойствами статинов, открытыми в период пандемии COVID-19. Согласно результатам одного исследования, статины действуют на липидные клеточные рафты, снижая в них концентрацию липидов, что приводит к снижению степени вирусной репликации [220]. Кроме того, статины нарушают экспрессию и функцию CD-147, в следствие чего могут формироваться проблемы при взаимодействии вируса SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ- 2 [77].

В данном исследовании у пациентов регистрировались нарушения сердечного ритма и проводимости, что возможно связано с приемом кардиотоксичных лекарственных препаратов (азитромицина и гидроксихлорохина). Подтверждением этого является крупное исследование N. S. Nguyen и соавторов, в котором частота развития удлинения интервала QT и желудочковой тахикардии регистрировалась чаще при использовании

комбинации гидроксихлорохина с азитромицином, чем при использовании монотерапии этих препаратов [41].

Таким образом, можно говорить, что во время пандемии COVID-19 необходимо продолжать регулярно принимать и назначать статины больным, нуждающимся в их приёме, так как они достоверно снижают летальные исходы в острый период COVID-19 и количество новых сердечно-сосудистых событий у пациентов после выписки.

На следующем этапе нашей работы, мы оценивали эффективность использования антикоагулянтов после выписки у пациентов, переболевших COVID-19.

Согласно полученным результатам, частота тромбоемболических осложнений у пациентов, переболевших ковидной пневмонией, составила 4,71 % (n=15). Эти данные выше, чем результаты, полученные при анализе регистра CORE-19, согласно которому, частота тромбоемболических событий составляла 3,26%, при этом венозные и артериальные тромботические осложнения регистрировались почти с одинаковой частотой (артериальные- 1,71 %, венозные- 1,55 %) [246]. По нашим данным доминировали преимущественно артериальные тромбоемболические осложнения (n=12; 3,77%). Этот факт можно объяснить тем, что в нашу выборку были включены пациенты только с кардиологической патологией. Частота тромбоемболических событий у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, переболевших COVID-19, в литературе раскрыт недостаточно, однако согласно исследованию CORE-19 сопутствующая кардиологическая патология была связана с повышенным риском тромбоемболических осложнений [246].

Кроме того, эффективность антикоагулянтной терапии у выписанных пациентов с целью профилактики тромбоемболических осложнений была подтверждена в других исследованиях, но только в общей популяции больных [80, 94, 178, 203, 251, 253]. По данным метаанализа Meng- Fei Dai et al. комбинированный исход, включающий тромбоемболические осложнения и смертность от всех причин, был достоверно выше у пациентов, которые не

использовали антикоагулянтную терапию после выписки из стационара (n=459 из 8314 человек; 5,52 %), в сравнении с больными, которые их принимали (n=83 из 1834 человек; 4,53 %) (ОШ: 0,52; 95% ДИ: 0,41-0,67, p = 0,000) [80].

При анализе полученных результатов, мы выявили, что у пациентов преобладали артериальные тромбоэмболические осложнения. В отношении этих событий эффективность антикоагулянтов была показана до пандемии COVID-19 в таких исследованиях, как COMPASS [204] и ATLAS ACS-2-TIMI-51 [130].

В нашей работе мы смогли оценить эффективность только двух антикоагулянтов: ривароксабана и апиксабана. Положительный результат применения этих препаратов у больных, переболевших COVID-19, также был представлен в других работах [92, 203, 246]. В открытом, многоцентровом рандомизированном исследовании MICHELLE была показана эффективность ривароксабана в дозе 10 мг (продолжительность приема - 35 дней), у выписанных пациентов с высоким риском ВТЭО, переболевших COVID-19. Согласно полученным результатам, использование ривароксабана было связано с более низким риском развития тромбоэмболических осложнений. Тромбоэмболические события в этой работе определены у 9,43 % человек, не получающих антикоагулянты и у 3,14 % в контрольной группе [24]. Мы получили схожие результаты, хотя проводили оценку частоты событий за три месяца наблюдения (все тромбоэмболические события статистически значимо чаще регистрировались у пациентов, не принимающих антикоагулянты (p=0,024).

По итогам данной работы были выделены факторы риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов, переболевших COVID-19: наличие в анамнезе ОНМК, ТИА и ФП. Согласно некоторым исследованиям, у госпитализированных пациентов с COVID-19 такие факторы, как пожилой возраст, наличие сердечно-сосудистой патологии (до COVID-19), оказание медицинской помощи в ОИТ в большинстве случаев тоже были связаны с повышенным количеством нежелательных событий в ковидном госпитале [115, 121, 192].

Больные с тромбоемболическими осложнениями, которые произошли в течение трех месяцев после выписки из стационара, по нашим данным, были статистически значимо старше больных из группы сравнения ($p=0,011$) и чаще подлежали лечению в ОИТ за период госпитализации. Факторы риска развития тромбоемболических событий у выписанных пациентов также были выделены в исследовании CORE-19: пожилой возраст (пациенты старше 75 лет), наличие кардиологической патологии, показатель по шкале IMPROVE-DD ≥ 4 и пребывание в ОИТ [246].

Исходя из полученных результатов, факторами риска тромбоемболических осложнений являлись сопутствующие ССЗ: ОНМК, ТИА в анамнезе и ФП. Частота повторного ишемического инсульта была выше ($n=6$ из 8; 75%), чем первичного ($n=2$ из 8; 25%). Эти выводы совпадают с результатами работы Wilterdink J.L., в котором риск повторного инсульта был выше в 9 раз среди больных, имеющих ОНМК в анамнезе, в сравнении с показателями в общей популяции у лиц того же возраста и пола [255]. Фибрилляция предсердий является важным фактором для развития как первого, так и повторного ОНМК [255]. ФП также считается предиктором развития тромботических состояний у пациентов, переболевших COVID-19, согласно результатам Lindsay A.Courtney [92]. Примечательно, что у 50% (у 4 из 8 больных) пациентов в нашем исследовании с зарегистрированными тромбоемболическими событиями, имеющих ОНМК в анамнезе была фибрилляция предсердий, однако антикоагулянты они не принимали.

Опираясь на вышеизложенное, пациенты с ФП, ТИА или ОНМК в анамнезе составляют группу риска после острого периода COVID-19 в отношении тромбоемболических осложнений и нуждаются в приеме антикоагулянтов с целью профилактики этих осложнений.

На следующем этапе нашей работы мы изучили психологические особенности (тревожность и депрессию) у пациентов с кардиологическими жалобами, в острый период COVID-19 и у переболевших COVID-19, имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию.

Наличие сопутствующих хронических заболеваний считается одним из наиболее важных факторов риска развития тревоги и депрессии во время COVID-19 [166]. У всех пациентов из нашего исследования была сопутствующая ССП, уровень реактивной тревожности в острый период COVID-19 и после выписки из ковидного госпиталя была более 90 %, что значительно выше чем в работах, проведенных в общей популяции [24, 73, 190].

При анализе полученных данных, нами выявлено, что у пациентов в острый период COVID-19, а также у переболевших COVID-19 через 6 месяцев после окончания стационарного этапа лечения, регистрировался более высокий уровень реактивной тревожности, чем личностной тревоги.

Известно, что личностная тревожность- это относительно устойчивая, индивидуальная характеристика, предполагающая у человека наличие тенденции в течение жизни воспринимать достаточно широкий спектр ситуаций как угрожающие, отвечая на каждую из них определенной реакцией [11]. Личностная тревожность строится на жизненном опыте человека [10]. Реактивная тревожность формируется в виде ответной реакции на временный провоцирующий фактор [4]. С течением времени уровень реактивной тревожности человека меняется, в зависимости от того, считает он свое окружение опасным или безопасным. Наиболее часто повышенная РТ появляется в ситуациях неопределенности, дефицита истинной информации, ожидания неблагоприятного исхода событий, невозможности спрогнозировать последствия [8]. Так как РТ является следствием ответа нервной системы на провоцирующий фактор в данный момент, мы считаем, что COVID-19 занимает лидирующее значение в формировании повышенной РТ.

По результатам исследования, которое провели Guo Q. и соавторы, у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 регистрировался достоверно более высокий уровень тревожности, депрессии и посттравматического стресса в сравнении с больными без COVID-19 [114]. Наши результаты согласуются с этой работой, хотя мы наблюдали пациентов только с сопутствующей кардиологической патологией. У пациентов, в острый период COVID-19,

повышенная реактивная тревожность регистрировалась в 3 раза чаще (92,5 % и 30 %), а депрессия в 2,1 раз чаще (37,5 % и 17,5 %), чем у больных без COVID-19.

Частота встречаемости депрессии среди людей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, по данным литературы, составляет от 28% до 45% [62, 240]. В соответствии с нашими результатами, у пациентов, переболевших ковидной пневмонией, частота встречаемости депрессии была составила 48,98 %, а в острый период COVID-19 37,5 %. Важное место в формировании депрессии при COVID-19 имеют психологические стрессоры: социальная изоляция, страх перед болезнью, неопределенность будущего, стигматизация, травмирующие воспоминания о тяжелой болезни, испытываемые пациентами во время COVID-19 [243]. Кроме того, вирус SARS- CoV-2 может формировать психопатологические последствия в результате прямого воздействия на центральную нервную систему и косвенно через иммунный ответ, в результате цитокинового шторма [67, 68, 71, 156].

Причины формирования повышенного уровня тревожности и депрессии у наших пациентов согласуются с результатами работы Yang Y, et. al., в которой сообщается, что страх перед болезнью, ограничения социальной и семейной жизни часто вызывали тревожное состояние у людей [76]. В свою очередь, еще до пандемии COVID-19, одиночество и социальная изоляция были общепризнанными факторами риска смертности [135].

Вышеизложенные данные указывают о необходимости психологической поддержки для пациентов с ССЗ, имеющих повышенную тревожность и депрессию как в острый период COVID-19, так и после выписки из стационара, с целью предотвращения ухудшения течения кардиологической патологии.

ВЫВОДЫ

1. Использование статинов пациентами с кардиологической патологией, переболевшими COVID-19, связано с более низким шансом летального исхода в стационаре ($n=11$; 17,46% против $n=40$; 49,38%, $p<0,001$, ОШ 0,275; 95% ДИ: 0,099- 0,474) и со снижением частоты сердечно- сосудистых событий ($n=2$; 3,85% против $n=10$; 24,39%, $p= 0,004$, ОШ 0,124; 95% ДИ: 0,025-0,604) на протяжении трех месяцев после выписки из инфекционного госпиталя в сравнении с больными без статинотерапии.

2. Применение антикоагулянтов в профилактических дозах пациентами с сердечно- сосудистой патологией в течение первого месяца после выписки связано с достоверным снижением тромбоэмболических событий на протяжении трех месяцев наблюдений ($n=0$; 0% против $n=15$; 6,25%, $p=0,024$).

3. Факторами риска тромбоэмболических событий у пациентов, имеющих сердечно- сосудистую патологию и переболевших COVID-19, являются: наличие ОНМК (ОШ 7,11; $p=0,002$), ТИА (ОШ 56,46; $p=0,003$) и ФП (ОШ 6,38; $p=0,006$) в анамнезе.

4. У больных с неконтролируемой АГ в инфекционном госпитале повышенная реактивная (ОШ= 0,026; $p<0,001$) и личностная (ОШ=0,223; $p=0,021$) тревожность регистрируется статистически значимо чаще, чем у больных из кардиологического стационара, и сохраняется на высоком уровне в течение шести месяцев после выписки (95,65 % для реактивной тревожности; 56,52 % для личностной тревожности).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В период пандемии вирусных инфекций больным необходим полный комплекс лечения, в том числе гиполипидемическая терапия для снижения риска сердечно-сосудистых событий.

2. Пациентам, переболевшим COVID-19, имеющим сопутствующую кардиологическую патологию, необходимо рекомендовать использовать антикоагулянтную терапию в профилактических дозах на протяжении 1 месяца после выписки.

3. Уровень тревожности целесообразно определять у каждого пациента с сердечно-сосудистой патологией, переболевших COVID-19, при диспансерном наблюдении с целью своевременного выявления и коррекции нарушений психологического статуса для предотвращения неблагоприятного воздействия на сердечно-сосудистую систему.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ- артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АПФ 2- ангиотензинпревращающий фермент 2 типа

ИБС – ишемическая болезнь сердца

Ингибитор РААС- ингибитор ренин- ангиотензин- альдостероновой системы

ЛТ – личностная тревожность

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОИТ – отделение интенсивной терапии

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОПП – острое повреждение почек

ОРДС – острый респираторный дистресс- синдром

РТ – реактивная тревожность

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно- сосудистые заболевания

ССП – сердечно- сосудистая патология

ССС – сердечно- сосудистая система

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТЭЛА – тромбоемболия легочной артерии

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

COVID-19- COronaVIrus Disease-2019

IL- 6 – интерлейкин 6

NT-proBNP – N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андрющенко, А. В. Психические и психосоматические расстройства в учреждениях общесоматической сети (клинико-эпидемиологические аспекты, психосоматические соотношения, терапия) : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Андрющенко Алиса Владимировна. – Москва, 2011. – 385 с.
2. Бойнова, И. В. Факторы риска развития тревожно-депрессивных расстройств у пациентов, перенесших COVID-19 / И. В. Бойнова, А. В. Каторова, Н. Г. Токарева. – DOI 10.17513/spno.31797. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 4. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31797>. – Дата публикации: 23.06.2022.
3. Долгий COVID-19 / Ю. Г. Белоцерковская, А. Г. Романовских, И. П. Смирнов, А. И. Синопальников. – DOI 10.26442/20751753.2021.3.200805 // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 261–268.
4. Забродин, Ю. М. К методике оценки уровня тревожности по характеристикам временной перцепции / Ю. М. Забродин, Л. В. Борозина, И. А. Мусина // Психологический журнал. – 1989. – Т. 10, № 5. – С. 87–94.
5. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. – DOI 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37 / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, В. А. Метельская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 29–37.
6. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV02)». (12 месяцев наблюдения) / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов [и др.] – DOI 10.15829/1560-4071-2023-5270 // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 9–27.

7. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество (РКО), Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ). – DOI 10.15829/1560-4071-2020-4103 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 251–310.

8. Петровский, А. В. Основы теоретической психологии / А. В. Петровский, М. Г. Ярошевский. – Москва : Инфра-М, 1998. – 528 с. – (Высшее образование). – ISBN 5-86225-812-4.

9. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов / О. В. Благова, Е. А. Коган, Ю. А. Лутохина и [др.] – DOI 10.18087/cardio.2021.6.n1659 // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 6. – С. 11–27.

10. Сидоров, К. Р. Тревожность как психологический феномен / К. Р. Сидоров // Вестник Удмуртского университета. Серия «Философия. Психология. Педагогика». – 2013. – № 2. – С. 42–52.

11. Соловьева, С. Л. Тревога и тревожность: теория и практика / С. Л. Соловьева. – Текст : электронный // Медицинская психология в России. – 2012. – № 6 (17). – URL: <http://medpsy.ru> (дата обращения: 13.02.2023).

12. 6-month mortality and readmissions of hospitalized COVID-19 patients: A nationwide cohort study of 8,679 patients in Germany / C. Günster, R. Busse, M. Spoden [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0255427. – Text : electronic // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, № 8. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255427>. – Published: 05.08.2021.

13. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records / M. Taquet, J. R. Geddes, M. Husain [et al.]. – DOI 10.1016/S2215-0366(21)00084-5 // The lancet. Psychiatry. – 2021. – Vol. 8, № 5. – P. 416–427.

14. Acute COVID-19 and the Incidence of Ischemic Stroke and Acute Myocardial Infarction / D. Modin, B. Claggett, C. Sindet-Pedersen [et al.]. – DOI

10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050809 // Circulation. – 2020. – Vol. 142, № 21. – P. 2080–2082.

15. Acute Pericarditis and Cardiac Tamponade in a Patient with COVID-19: A Therapeutic Challenge / T. Asif, K. Kassab, F. Iskander, T. Alyousef. – DOI 10.12890/2020_001701. – Text : electronic // European journal of case reports in internal medicine. – 2020. – Vol. 7, № 6. – URL: https://doi.org/10.12890/2020_001701. – Published: 06.05.2020.

16. Al-Aly, Z. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19 / Z. Al-Aly, B. Bowe, Y. Xie. – DOI 10.1038/s41586-021-03553-9 // Nature. – 2021. – Vol. 594, № 7862. – P. 259–264.

17. Al-Aly, Z. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection / Z. Al-Aly, B. Bowe, Y. Xie. – DOI 10.1038/s41591-022-01840-0 // Nature medicine. – 2022. – Vol. 28, № 7. – P. 1461–1467.

18. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis for patients with COVID-19: March 2022 update on the use of anticoagulation in critically ill patients / A. Cuker, E. K. Tseng, H. J. Schünemann [et al.]. – DOI 10.1182/bloodadvances.2020003763 // Blood advances. – 2022. – Vol. 6, № 17. – P. 4975–4982.

19. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2 / M. Gheblawi, K. Wang, A. Viveiros [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015 // Circulation research. – 2020. – Vol. 126, №10. – P. 1456–1474.

20. Anticoagulants for people hospitalised with COVID-19 / R. L. Flumignan, V. T. Civile, J. D. S. Tinôco [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD013739.pub2. – Text: electronic // The Cochrane database of systematic reviews. – 2022. – Vol. 3, № 3. – URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013739.pub2>. – Published: 04.03.2022.

21. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Events in Critically Ill Patients With COVID-19: COVID-PACT / E. A. Bohula, D. D. Berg, M. S. Lopes [et al.]. – DOI

10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061533 // *Circulation*. – 2022. – Vol. 146, № 18. – P. 1344–1356.

22. Anti-inflammatory Action of Statins in Cardiovascular Disease: the Role of Inflammasome and Toll-Like Receptor Pathways / K. Koushki, S. K. Shahbaz, K. Mashayekhi [et al.]. – DOI 10.1007/s12016-020-08791-9. – Text : electronic // *Clinical reviews in allergy & immunology*. – 2021. – Vol. 60, № 2. – P. 175–199. – URL: <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08791-9>. – Published: April 2021.

23. Anxiety and depression and its correlates in patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan / X. D. Nie, Q. Wang, M. N. Wang [et al.]. – DOI 10.1080/13651501.2020.1791345. – Text : electronic // *International journal of psychiatry in clinical practice*. – 2021. – Vol. 25, № 2. – P. 109–114. – URL: <https://doi.org/10.1080/13651501.2020.1791345>. – Published: June 2021.

24. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors / M. G. Mazza, R. De Lorenzo, C. Conte [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbi.2020.07.037 // *Brain, behavior, and immunity*. – 2020. – Vol. 89. – P. 594–600.

25. Anxiety and depression symptoms after virological clearance of COVID-19: A cross-sectional study in Milan, Italy / D. Tomasoni, F. Bai, R. Castoldi [et al.]. – DOI 10.1002/jmv.26459 // *Journal of medical virology*. – 2021. – Vol. 93, № 2. – P. 1175–1179.

26. Anxiety, depression and somatic symptoms in COVID-19 patients / Q. Zhao, C. Hu, R. Feng, Y. Yang. – DOI 10.3760/cma.j.cn113694-20200220-00102. – Text : electronic // *Chinese Journal of Neurology*. – 2020. – Vol. 53, № 6. – URL: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn113694-20200220-00102>. – Published: 08.06.2020.

27. Association between antecedent statin use and decreased mortality in hospitalized patients with COVID-19 / A. Gupta, M. V. Madhavan, T. J. Poterucha [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-021-21553-1. – Text : electronic // *Nature Communications*. – 2021. – Vol. 12, № 1. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21553-1>. – Published: 26.02.2021.

28. Association Between COVID-19 and Myocarditis Using Hospital-Based Administrative Data - United States, March 2020-January 2021 / T. K. Boehmer, L. Kompaniyets, A. M. Lavery [et al.]. – DOI 10.15585/mmwr.mm7035e5. – Text : electronic // Morbidity and mortality weekly report. – 2021. – Vol. 70, № 35. – P. 1228–1232. – URL: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7035e5>. – Published: 03.09.2021.

29. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China / S. Shi, M. Qin, B. Shen [et al.]. – DOI 10.1001/jamacardio.2020.0950. – Text : electronic // JAMA Cardiology. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 802–810. – URL: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>. – Published: 01.07.2020.

30. Association of Statin Use With the In-Hospital Outcomes of 2019-Coronavirus Disease Patients: A Retrospective Study / Y. Fan, T. Guo, F. Yan [et al.]. – DOI 10.3389/fmed.2020.584870. – Text: electronic // Frontiers in medicine. – 2020. – Vol. 7. – URL: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.584870>. – Published: 17.11.2020.

31. Atorvastatin suppresses NLRP3 inflammasome activation via TLR4/MyD88/NF- κ B signaling in PMA-stimulated THP-1 monocytes / F. Kong, B. Ye, L. Lin [et al.]. – DOI 10.1016/j.biopha.2016.04.043. – Text : electronic // Biomedicine & pharmacotherapy. – 2016. – Vol. 82. – P. 167–172. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.04.043>. – Published: August 2016.

32. Atorvastatin versus placebo in patients with covid-19 in intensive care: randomized controlled trial / S. Mazloomzadeh, S. Khaleghparast, B. Ghadrdoost [et al.]. – DOI 10.1136/bmj-2021-068407. – Text : electronic // British medical journal. – 2022. – Vol. 376. – URL: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068407>. – Published: 07.06.2022.

33. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study / D. Wichmann, J. P. Sperhake, M. Lütgehetmann [et al.]. – DOI 10.7326/M20-2003 // Annals of internal medicine. – 2020. – Vol. 173, № 4. – P. 268–277.

34. Barrantes, F. J. The constellation of cholesterol-dependent processes associated with SARS-CoV-2 infection / F. G. Barrantes. – DOI 10.1016/j.plipres.2022.101166. – Text : electronic // Progress in lipid research. – 2022. – Vol. 87. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2022.101166>. – Published: July 2022.

35. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA / M. Taquet, S. Luciano, J. R. Geddes, P. J. Harrison. – DOI 10.1016/S2215-0366(20)30462-4 // The lancet. Psychiatry. – 2021. – Vol. 8, № 2. – P. 130–140.

36. Biembengut, Í. V. Coagulation modifiers targeting SARS-CoV-2 main protease Mpro for COVID-19 treatment: an in silico approach / Í. V. Biembengut, T. B. de Souza. – DOI 10.1590/0074-02760200179. – Text : electronic // Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. – 2020. – Vol. 115. – URL: <https://doi.org/10.1590/0074-02760200179>. – Published: 01.06.2020.

37. Bleeding risks are higher in children versus adults given prophylactic platelet transfusions for treatment-induced hypoproliferative thrombocytopenia / C. D. Josephson, S. Granger, S. F. Assmann [et al.]. – DOI 10.1182/blood-2011-11-389569 // Blood. – 2012. – Vol. 120, № 4. – P. 748–760.

38. Bridwell, R. Neurologic complications of COVID-19 / R. Bridwell, B. Long, M. Gottlieb. – DOI 10.1016/j.ajem.2020.05.024 // The American journal of emergency medicine. – 2020. – Vol. 38, № 7. – P. 1549.e3–1549.e7.

39. Cardiac complications after SARS-CoV-2 infection and mRNA COVID-19 Vaccination - PCORnet, United States, January 2021-January 2022 / J. P. Block, T. K. Boehmer, C. B. Forrest [et al.]. – DOI 10.15585/mmwr.mm7114e1. – Text : electronic // Morbidity and mortality weekly report. – 2022. – Vol. 71, № 14. – P. 517–523. – URL: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7114e1>. – Published: 08.04.2022.

40. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / T. Guo, Y. Fan, M. Chen [et al.]. – DOI 10.1001/jamacardio.2020.1017 // JAMA Cardiology. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 811–818.

41. Cardiovascular Toxicities Associated With Hydroxychloroquine and Azithromycin: An Analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database / L. S. Nguyen, C. Dolladille, M. D. Drici [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048238 // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142, № 3. – P. 303–305.

42. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells / K. Wang, W. Chen, Z. Zhang [et al.]. – DOI 10.1038/s41392-020-00426-x. – Text : electronic // *Signal transduction and targeted therapy*. – 2020. – Vol. 5, № 1. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00426-x>. – Published: 04.12.2020.

43. Characteristics of cardiac injury in critically ill patients with coronavirus disease 2019 / D. Doyen, P. Dupland, L. Morand [et al.]. – DOI 10.1016/j.chest.2020.10.056 // *Chest*. – 2021. – Vol.159, № 5. – P. 1974–1985.

44. Chida, Y. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence / Y. Chida, A. Steptoe. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146621 // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55, № 4. – P. 1026–1032.

45. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit / G. Suleyman, R. A. Fadel, K. M. Malette [et al.]. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2020.12270. – Text : electronic // *JAMA network open*. – 2020. – Vol. 3, № 6. – URL: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12270>. – Published: 01.06.2020.

46. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2020.1585 // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, № 11. – P. 1061–1069.

47. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry / J. M. Casas-Rojo, J. M. Antón-Santos, J. Millán-Núñez-Cortés [et al.]. – DOI 10.1016/j.rce.2020.07.003. – Text : electronic // *Revista clínica española*. – 2020. – Vol. 220, № 8. – P. 480–494. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.07.003>. – Published: November 2020.

48. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study / X. Yang, Y. Yu, J. Xu [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-2600(20)30079-5 // *The Lancet. Respiratory medicine*. – 2020. – Vol. 8, № 5. – P. 475–481.

49. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30566-3 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1054–1062.

50. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30183-5 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497–506.

51. Clinical features of patients with acute coronary syndrome during the COVID-19 pandemic / K. Matsushita, S. Hess, B. Marchandot [et al.]. – DOI 10.1007/s11239-020-02340-z // *Journal thrombosis and thrombolysis*. – 2021. – Vol. 52, № 1. – P. 95–104.

52. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19 / Y. Zhang, M. Xiao, S. Zhang [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMc2007575. – Text : electronic // *The New England journal of medicine*. – 2020. – Vol. 382, № 17. – URL: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>. – Published: 23.04.2020.

53. Coomes, E. A. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis / E. A. Coomes, H. Haghbayan. – DOI 10.1002/rmv.2141. – Text : electronic // *Reviews in medical virology*. – 2020. – Vol. 30, № 6. – P. 1–9. – URL: <https://doi.org/10.1002/rmv.2141>. – Published: November 2020.

54. Coronary artery calcification and complications in patients with COVID-19 / J. G. Dillinger, F. A. Benmessaoud, T. Pezel [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcmg.2020.07.004 // *JACC. Cardiovascular imaging*. – 2020. – Vol. 13, № 11. – P. 2468–2470.

55. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic / WHO Inc. – Different types of content : electronic // World Health Organization : [website]. – URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (accessed 04.09.2023).

56. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications: focused clinical review / S. Saeed, M. Tadic, T. H. Larsen [et al.]. – DOI 10.1097/HJH.0000000000002819 // *Journal of hypertension*. – 2021. – Vol. 39, № 7. – P. 1282–1292.

57. Correlation between immune response and self-reported depression during convalescence from COVID-19 / B. Yuan, W. Li, H. Liu [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbi.2020.05.062 // *Brain, behavior, and immunity*. – 2020. – Vol. 88. – P. 39–43.

58. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies / R. Gopinathannair, F. M. Merchant, D. R. Lakkireddy [et al.]. – DOI 10.1007/s10840-020-00789-9 // *Journal of interventional cardiac electrophysiology*. – 2020. – Vol. 59, № 2. – P. 329–336.

59. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives / M. Nishiga, D. W. Wang, Y. Han [et al.]. – DOI 10.1038/s41569-020-0413-9 // *Nature reviews. Cardiology*. – 2020. – Vol. 17, № 9. – P. 543–558.

60. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options / T. J. Guzik, S. A. Mohiddin, A. Dimarco [et al.]. – DOI 10.1093/cvr/cvaa106 // *Cardiovascular Research*. – 2020. – Vol. 116, № 10. – P. 1666–1687.

61. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review / B. Bikdeli, M. V. Madhavan, D. Jimenez [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2020.04.031 // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 75, № 23. – P. 2950–2973.

62. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience / F. Alemanno, E. Houdayer, A. Parma [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0246590. – Text : electronic // *PloS One*. – 2021. – Vol. 16, № 2. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246590> – Published: 08.02.2021.

63. COVID-19 Fear and Anxiety among Patients with Chronic Heart Failure: A Cross Sectional Study / O. Alkouri, Y. Khader, I. M. Hweidi [et al.]. – DOI 10.3390/jcm11216586. – Text : electronic // Journal of clinical medicine. – 2022. – Vol. 11, № 21. – URL: <https://doi.org/10.3390/jcm11216586> – Published: 07.11.2022.

64. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias / A. S. Manolis, A. A. Manolis, T. A. Manolis [et al.]. – DOI 10.1016/j.tcm.2020.08.002 // Trends in cardiovascular medicine. – 2020. – Vol. 30, № 8. – P. 451–460.

65. COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and healthcare personnel / H. Skulstad, B. Cosyns, B. A. Popescu [et al.]. – DOI 10.1093/ehjci/jeaa072 // European heart journal. Cardiovascular Imaging. – 2020. – Vol. 21, № 6. – P. 592–598.

66. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines / National Institutes of Health. – URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov> (accessed 05.05.2023). – Text : electronic.

67. COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation / D. Kempuraj, G. P. Selvakumar, M. E. Ahmed [et al.]. – DOI 10.1177/1073858420941476 // The Neuroscientist. – 2020. – Vol. 26, № 5-6. – P. 402–414.

68. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30628-0 // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1033–1034.

69. COVID-19-Associated Encephalopathy and Cytokine-Mediated Neuroinflammation / L. Muccioli, U. Pensato, I. Cani [et al.]. – DOI 10.1002/ana.25855 // Annals of neurology. – 2020. – Vol. 88, № 4. – P. 860–861.

70. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy / P. M. Ridker, C. P. Cannon, D. Morrow [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa042378 // The New England journal of medicine. – 2005. – Vol. 352, № 1. – P. 20–28.

71. Dantzer, R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa / R. Dantzer. – DOI 10.1152/physrev.00039.2016 // *Physiological Reviews*. – 2018. – Vol. 98, № 1. – P. 477–504.

72. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome / L. Zhang, X. Feng, D. Zhang [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702 // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142, № 2. – P. 114–128.

73. Depression, Anxiety, and Acute Stress Disorder Among Patients Hospitalized With COVID-19: A Prospective Cohort Study / C. Parker, D. Shalev, I. Hsu [et al.]. – DOI 10.1016/j.psych.2020.10.001 // *Journal of the Academy of Consultation-Liaison Psychiatry*. – 2021. – Vol. 62, № 2. – P. 211–219.

74. Diagnosis-wide analysis of COVID-19 complications: an exposure-crossover study / W. Murk, M. Gierada, M. Fralick [et al.]. – DOI 10.1503/cmaj.201686 // *Canadian Medical Association journal*. – 2021. – Vol. 193, № 1. – P. E10–E18.

75. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA) / P. S. Sever, N. R. Poulter, B. Dahlöf, H. Wedel. – DOI 10.1016/j.amjcard.2005.06.025 // *The American journal of cardiology*. – 2005. – Vol. 96, № 5A. – P. 39F–44F.

76. Dong, L. Public Mental Health Crisis during COVID-19 Pandemic, China / L. Dong, J. Bouey. – DOI 10.3201/eid2607.200407 // *Emerging infectious diseases*. – 2020. – Vol. 26, № 7. – P. 1616–1618.

77. Downregulation of monocytic differentiation via modulation of CD147 by 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors / M. V. Sasidhar, S. K. Chevoor, O. Eickelberg [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0189701. – Text : electronic // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 12. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189701>. – Published: 18.12.2017.

78. Effect of combined statin and beta-blocker treatment on one-year morbidity and mortality after acute myocardial infarction associated with heart failure / A.

Hognestad, K. Dickstein, E. Myhre [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjcard.2003.11.027 // *The American journal of cardiology*. – 2004. – Vol. 93, № 5. – P. 603–606.

79. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial / S. E. Nissen, E. M. Tuzcu, P. Schoenhagen [et al.]. – DOI 10.1001/jama.291.9.1071 // *Journal of the American Medical Association*. – 2004. – Vol. 291, № 9. – P. 1071–1080.

80. Effectiveness and safety of extended thromboprophylaxis in post-discharge patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis / M. F. Dai, W. X. Xin, S. Kong [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2022.11.019 // *Thrombosis Research*. – 2023. – Vol. 221 – P. 105–112.

81. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial / G. G. Schwartz, A. G. Olsson, M. D. Ezekowitz [et al.]. – DOI 10.1001/jama.285.13.1711 // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285, № 13. – P. 1711–1718.

82. Effects of statins on coronary and peripheral endothelial function in humans: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M. K. Reriani, S. M. Dunlay, B. Gupta [et al.]. – DOI 10.1177/1741826711398430 // *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*. – 2011. – Vol. 18, № 5. – P. 704–716.

83. Effects of statins on outcomes in Hispanic patients with COVID-19 / S. Khalafi, J. Evans, T. Lumbreras [et al.]. – DOI 10.1136/jim-2022-002487 // *Journal of investigative medicine*. – 2022. – Vol. 70, № 8. – P. 1697–1703.

84. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials / C. Baigent, L. Blackwell, J. Emberson [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(10)61350-5 // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376, № 9753. – P. 1670–1681.

85. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms / G. Tersalvi, M. Vicenzi, D. Calabretta [et al.]. – DOI 10.1016/j.cardfail.2020.04.009 // *Journal of cardiac failure*. – 2020. – Vol. 26, № 6. – P. 470–475.

86. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches / Y. Jin, W. Ji, H. Yang [et al.]. – DOI 10.1038/s41392-020-00454-7. – Text : electronic // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2020. – Vol. 5, № 1. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00454-7>. – Published: 24.12.2020.

87. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30937-5 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10234. – P. 1417–1418.

88. Endothelial dysfunction in acute and long standing COVID-19: A prospective cohort study / E. Oikonomou, N. Souvaliotis, S. Lampsas [et al.]. – DOI 10.1016/j.vph.2022.106975. – Text : electronic // *Vascular pharmacology*. – 2022. – Vol. 144. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2022.106975>. – Published: June 2022.

89. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications / M. P. Nägele, B. Haubner, F. C. Tanner [et al.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014 // *Atherosclerosis*. – 2020. – Vol. 314. – P. 58–62.

90. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study // M. J. Cummings, M. R. Baldwin, D. Abrams [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)31189-2 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10239. – P. 1763–1770.

91. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2-care pathways, treatment, and follow-up / Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. – DOI 10.1093/eurheartj/ehab697 // *European heart journal*. – 2022. – Vol. 43, № 11. – P. 1059–1103.

92. Evaluation of the Clinical Impact of Thromboprophylaxis in Patients With COVID-19 Following Hospital Discharge / L. A. Courtney, T. C. Trujillo, J. J. Saseen [et al.]. – DOI 10.1177/10600280211064306 // *The Annals of pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 56, iss. 9. – P. 981–987.

93. Extra-respiratory manifestations of COVID-19 / C. C. Lai, W. C. Ko, P. I. Lee [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijantimicag.2020.106024. – Text : electronic // International journal of antimicrobial agents. – 2020. – Vol. 56, № 2. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106024>. – Published: August 2020.

94. Factors Associated With Risk of Postdischarge Thrombosis in Patients With COVID-19 / P. Li, W. Zhao, S. Kaatz [et al.]. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2021.35397. – Text : electronic // JAMA network open. – 2021. – Vol. 4, № 11. – URL: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.35397>. – Published: 01.11.2021.

95. Factors related to mental health of inpatients with COVID-19 in Wuhan, China / Y. Hu, Y. Chen, Y. Zheng [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbi.2020.07.016 // Brain, behavior, and immunity. – 2020. – Vol. 89. – P. 587–593.

96. Fedson, D. S. A practical treatment for patients with Ebola virus disease / D. S. Fedson. – DOI 10.1093/infdis/jiu474 // The Journal of infectious diseases. – 2015. – Vol. 211, № 4. – P. 661–662.

97. Fedson, D. S. Pandemic influenza: a potential role for statins in treatment and prophylaxis / D. S. Fedson. – DOI 10.1086/505116 // Clinical infectious diseases. – 2006. – Vol. 43, № 2. – P. 199–205.

98. Fernández-Oliva, A. Targeting host lipid flows: Exploring new antiviral and antibiotic strategies / A. Fernández-Oliva, P. Ortega-González, C. Risco. – DOI 10.1111/cmi.12996. – Text : electronic // Cellular microbiology. – 2019. – Vol. 21, № 3. – URL: <https://doi.org/10.1111/cmi.12996>. – Published: March 2019.

99. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae / A. Daher, P. Balfanz, C. Cornelissen [et al.]. – DOI 10.1016/j.rmed.2020.106197. – Text : electronic // Respiratory Medicine. – 2020. – Vol. 174. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106197>. – Published: 19.10.2020.

100. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19 / L. Morin, L. Savale, T. Pham [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2021.3331 // JAMA. – 2021. – Vol. 325, № 15. – P. 1525–1534.

101. Galea, S. The Mental Health Consequences of COVID-19 and Physical Distancing: The Need for Prevention and Early Intervention / S. Galea, R. M. Merchant, N. Lurie. – DOI 10.1001/jamainternmed.2020.1562 // JAMA internal medicine. – 2020. – Vol. 180, № 6. – P. 817–818.

102. Georgescu, A. Extracellular Vesicles: Versatile Nanomediators, Potential Biomarkers and Therapeutic Agents in Atherosclerosis and COVID-19-Related Thrombosis / A. Georgescu, M. Simionescu. – DOI 10.3390/ijms22115967. – Text : electronic // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, № 11. – URL: <https://doi.org/10.3390/ijms22115967>. – Published: 31.05.2021.

103. Guidance for cardiac electrophysiology during the COVID-19 pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association / D. R. Lakkireddy, M. K. Chung, R. Gopinathannair [et al.]. – DOI 10.1016/j.hrthm.2020.03.028 // Heart rhythm. – 2020. – Vol. 17, № 9. – P. e233–e241.

104. Harzallah, I. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19 / I. Harzallah, A. Debliquis, B. Drénou. – DOI 10.1111/jth.14867 // Journal of thrombosis and haemostasis. – 2020. – Vol. 18, № 8. – P. 2064–2065.

105. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications / J. R. Rey, J. Caro-Codón, S. O. Rosillo [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.1990 // European journal of heart failure. – 2020. – Vol. 22, № 12. – P. 2205–2215.

106. Hematological findings and complications of COVID-19 / E. Terpos, I. Ntanasis-Stathopoulos, I. Elalamy [et al.]. – DOI 10.1002/ajh.25829 // American journal of hematology. – 2020. – Vol. 95, № 7. – P. 834–847.

107. Heparin in COVID-19 Patients Is Associated with Reduced In-Hospital Mortality: The Multicenter Italian CORIST Study / A. Di Castelnuovo, S. Costanzo, A. Antinori [et al.]. – DOI 10.1055/a-1347-6070 // Thrombosis and haemostasis. – 2021. – Vol. 121, № 8. – P. 1054–1065.

108. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study / J. Helms, C. Tacquard, F. Severac [et al.]. – DOI

10.1007/s00134-020-06062-x // Intensive care medicine. – 2020. – Vol. 46, № 6. – P. 1089–1098.

109. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial / T. R. Pedersen, O. Faergeman, J. J. Kastelein [et al.]. – DOI 10.1001/jama.294.19.2437 // Journal of the American Medical Association. – 2005. – Vol. 294, № 19. – P. 2437–2445.

110. HMG-CoA reductase inhibitors reduce I kappa B kinase activity induced by oxidative stress in monocytes and vascular smooth muscle cells / M. Ortego, A. Gómez-Hernández, C. Vidal [et al.]. – DOI 10.1097/01.fjc.0000159042.50488.e5 // Journal of cardiovascular pharmacology. – 2005. – Vol. 45, № 5. – P. 468–475.

111. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis / M. Panigada, N. Bottino, P. Tagliabue [et al.]. – DOI 10.1111/jth.14850 // Journal of thrombosis and haemostasis. – 2020. – Vol. 18, № 7. – P. 1738–1742.

112. Hypercoagulopathy in Severe COVID-19: Implications for Acute Care / A. A. C. Waite, D. O. Hamilton, R. Pizzi [et al.]. – DOI 10.1055/s-0040-1721487 // Thrombosis and haemostasis. – 2020. – Vol. 120, № 12. – P. 1654–1667.

113. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2 / E. O. Gubernatorova, E. A. Gorshkova, A. L. Polinova, M. S. Drutskaya. – DOI 10.1016/j.cytogfr.2020.05.009 // Cytokine & growth factor reviews. – 2020. – Vol. 53. – P. 13–24.

114. Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: A mixed-method study / Q. Guo, Y. Zheng, J. Shi [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbi.2020.05.038 // Brain, behavior, and immunity. – 2020. – Vol. 88. – P. 17–27.

115. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis / S. Bae, S. R. Kim, M. N. Kim [et al.]. – DOI 10.1136/heartjnl-2020-317901 // Heart. – 2021. – Vol. 107, № 5. – P. 373–380.

116. Impact of implementation of an individualised thromboprophylaxis protocol in critically ill ICU patients with COVID-19: A longitudinal controlled before-after study / B. Stessel, C. Vanvuchelen, L. Bruckers [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2020.07.038 // *Thrombosis research*. – 2020. – Vol. 194. – P. 209–215.

117. Impact of prior statin use on clinical outcomes in COVID-19 patients: data from tertiary referral hospitals during COVID-19 pandemic in Italy / G. Mitacchione, M. Schiavone, A. Curnis [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacl.2020.12.008 // *Journal of clinical lipidology*. – 2021. – Vol. 15, № 1. – P. 68–78.

118. Improvement of coronary artery endothelial dysfunction with lipid-lowering therapy: heterogeneity of segmental response and correlation with plasma-oxidized low density lipoprotein / W. F. Penny, O. Ben-Yehuda, K. Kuroe [et al.]. – DOI 10.1016/s0735-1097(00)01180-3 // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2001. – Vol. 37, № 3. – P. 766–774.

119. In Silico Evaluation of the Effectivity of Approved Protease Inhibitors against the Main Protease of the Novel SARS-CoV-2 Virus / P. Eleftheriou, D. Amanatidou, A. Petrou, A. Geronikaki. – DOI 10.3390/molecules25112529. – Text : electronic // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, № 11. – URL: <https://doi.org/10.3390/molecules25112529>. – Published: 29.05.2020.

120. Incidence of symptomatic, image-confirmed venous thromboembolism following hospitalization for COVID-19 with 90-day follow-up / R. Salisbury, V. Iotchkova, S. Jaafar [et al.]. – DOI 10.1182/bloodadvances.2020003349 // *Blood advances*. – 2020. – Vol. 4, № 24. – P. 6230–6239.

121. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F. A. Klok, M. J. H. A. Kruip, N. J. M. van der Meer [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2020.04.013 // *Thrombosis research*. – 2020. – Vol. 191. – P. 145–147.

122. Incidence of venous thromboembolic events in COVID-19 patients after hospital discharge: A systematic review and meta-analysis / M. Zuin, M. M. Engelen, S.

Barco [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2021.11.029 // *Thrombosis research*. – 2022. – Vol. 209. – P. 94–98.

123. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 / S. Middeldorp, M. Coppens, T. F. van Haaps [et al.]. – DOI 10.1111/jth.14888 // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2020. – Vol. 18, № 8. – P. 1995–2002.

124. Influence of statin treatment in a cohort of patients admitted for COVID-19 / J. R. Rey, J. L. Merino Llorens, A. M. Iniesta Manjavacas [et al.]. – DOI 10.1016/j.medcle.2022.05.004. – Text : electronic // *Medicina clínica*. – 2022. – Vol. 158, № 12. – P. 586–595. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2022.05.004>. – Published: 24.06.2022.

125. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins / F. J. Frost, H. Petersen, K. Tollestrup, B. Skipper. – DOI 10.1378/chest.06-1997 // *Chest*. – 2007. – Vol. 131, № 4. – P. 1006–1012.

126. In-hospital cardiac arrest outcomes among patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China / F. Shao, S. Xu, X. Ma [et al.]. – DOI 10.1016/j.resuscitation.2020.04.005 // *Resuscitation*. – 2020. – Vol. 151. – P. 18–23.

127. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19 / X. J. Zhang, J. J. Qin, X. Cheng [et al.]. – DOI 10.1016/j.cmet.2020.06.015 // *Cell metabolism*. – 2020. – Vol. 32, № 2. – P. 176–187.e4.

128. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease / J. C. LaRosa, S. M. Grundy, D. D. Waters [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa050461 // *The New England journal of medicine*. – 2005. – Vol. 352, № 14. – P. 1425–1435.

129. Intermediate-to-therapeutic versus prophylactic anticoagulation for coagulopathy in hospitalized COVID-19 patients: a systemic review and meta-analysis / S. Zhang, Y. Li, G. Liu, B. Su. – DOI 10.1186/s12959-021-00343-1. – Text : electronic // *Thrombosis journal*. – 2021. – Vol. 19, № 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00343-1>. – Published: 24.11.2021.

130. Krantz, M. J. The ATLAS ACS 2-TIMI 51 trial and the burden of missing data: (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects With Acute Coronary Syndrome ACS 2-Thrombolysis In Myocardial Infarction 51) / M. J. Krantz, S. Kaul. – DOI 10.1016/j.jacc.2013.05.024 // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 62, № 9. – P. 777–781.

131. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young / T. J. Oxley, J. Mocco, S. Majidi [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMc2009787. – Text : electronic // The New England journal of medicine. – 2020. – Vol. 382, № 20. – URL: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>. – Published: 14.05.2020.

132. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19 / A. Hua, K. O'Gallagher, D. Sado, J. Byrne. – DOI 10.1093/eurheartj/ehaa253 // European heart journal. – 2020. – Vol. 41, № 22. – P. 2130.

133. Lipid Raft Integrity and Cellular Cholesterol Homeostasis Are Critical for SARS-CoV-2 Entry into Cells / A. Bakillah, F. A. Hejji, A. Almasaud [et al.]. – DOI 10.3390/nu14163417. – Text: electronic // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, № 16. – URL: <https://doi.org/10.3390/nu14163417>. – Published: 19.08.2022.

134. Liu, F. COVID-19 and cardiovascular diseases / F. Liu, F. Liu, L. Wang. – DOI 10.1093/jmcb/mjaa064 // Journal of molecular cell biology. – 2021. – Vol.13, № 3. – P. 161–167.

135. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review / J. Holt-Lunstad, T. B. Smith, M. Baker [et al.]. – DOI 10.1177/1745691614568352 // Perspectives on psychological science. – 2015. – Vol. 10, № 2. – P. 227–237.

136. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus / B. Raman, D. A. Bluemke, T. F. Lüscher, S. Neubauer. – DOI 10.1093/eurheartj/ehac031 // European heart journal. – 2022. – Vol. 43, № 11. – P. 1157–1172.

137. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative

networks / W. Wang, C. Y. Wang, S. I. Wang, J. C. Wei. – DOI 10.1016/j.eclinm.2022.101619. – Text : electronic // *EClinicalMedicine*. – 2022. – Vol. 53. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101619>. – Published: 11.08.2022.

138. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 / Y. Xie, E. Xu, B. Bowe, Z. Al-Aly. – DOI 10.1038/s41591-022-01689-3 // *Nature medicine*. – 2022. – Vol. 28, № 3. – P. 583–590.

139. Long-term effects of coronavirus disease 2019 on the cardiovascular system, CV COVID registry: A structured summary of a study protocol / V. Arévalos, L. Ortega-Paz, D. Fernandez-Rodríguez [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0255263. – Text : electronic // *PLoS one*. – 2021. – Vol. 16, № 7. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255263>. – Published: 29.07.2021.

140. Low prevalence of arrhythmias in clinically stable COVID-19 patients / S. Sala, G. Peretto, G. De Luca [et al.]. – DOI 10.1111/pace.13987 // *Pacing and clinical electrophysiology*. – 2020. – Vol. 43, № 8. – P. 891–893.

141. Lu, Y. Lipid rafts are involved in SARS-CoV entry into Vero E6 cells / Y. Lu, D. X. Liu, J. P. Tam. – DOI 10.1016/j.bbrc.2008.02.023 // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2008. – Vol. 369, № 2. – P. 344–349.

142. Magadum, A. Cardiovascular Manifestations of COVID-19 Infection / A. Magadum, R. Kishore. – DOI 10.3390/cells9112508. – Text : electronic // *Cells*. – 2020. – Vol. 9, № 11. – URL: <https://doi.org/10.3390/cells9112508>. – Published: 19.11.2020.

143. Maglakelidze, N. A. Review: Does Complement or the Contact System Have a Role in Protection or Pathogenesis of COVID-19? / N. Maglakelidze, K. M. Manto, T. J. Craig. – DOI 10.1007/s41030-020-00118-5 // *Pulmonary Therapy*. – 2020. – Vol. 6, № 2. – P. 169–176.

144. Management of heart failure patients with COVID-19: a joint position paper of the Chinese Heart Failure Association & National Heart Failure Committee and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / Y. Zhang, A. J. S. Coats, Z. Zheng [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.1915 // *European journal of heart failure*. – 2020. – Vol. 22, № 6. – P. 941–956.

145. Margaritis, M. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering / M. Margaritis, K. M. Channon, C. Antoniades. – DOI 10.1089/ars.2013.5430 // *Antioxidants & redox signaling*. – 2014. – Vol. 20, № 8. – P. 1198–1215.

146. Medications Associated with Lower Mortality in a SARS-CoV-2 Positive Cohort of 26,508 Veterans / C. M. Hunt, J. T. Efird, T. S. Redding 4th [et al.]. – DOI 10.1007/s11606-022-07701-3 // *Journal of general internal medicine*. – 2022. – Vol. 37, № 16. – P. 4144–4152.

147. Mehra, M. COVID-19 illness and Heart Failure: A missing link? / M. Mehra, F. Ruschitzka. – DOI 10.1016/j.jchf.2020.03.004 // *JACC. Heart failure*. – 2020. – Vol. 8, № 6. – P. 512–514.

148. Mental health consequences during the initial stage of the 2020 Coronavirus pandemic (COVID-19) in Spain / C. González-Sanguino, B. Ausín, M. A. Castellanos [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbi.2020.05.040 // *Brain, behavior, and immunity*. – 2020. – Vol. 87. – P. 172–176.

149. Mental health outcomes of the CoViD-19 pandemic / D. Talevi, V. Socci, M. Carai [et al.]. – DOI 10.1708/3382.33569 // *Rivista di psichiatria*. – 2020. – Vol. 55, № 3. – P. 137–144.

150. Mental health services for older adults in China during the COVID-19 outbreak / Y. Yang, W. Li, Q. Zhang [et al.]. – DOI 10.1016/S2215-0366(20)30079-1. – Text : electronic // *The lancet. Psychiatry*. – 2020. – Vol. 7, № 4. – URL: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30079-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30079-1). – Published: 18.02. 2020.

151. Mental Health, Substance Use, and Suicidal Ideation During the COVID-19 Pandemic - United States, June 24-30, 2020 / M. E. Czeisler, R. I. Lane, E. Petrosky [et al.]. – DOI 10.15585/mmwr.mm6932a1. – Text : electronic // *Morbidity and mortality weekly report*. – 2020. – Vol. 69, № 32. – P. 1049–1057. – URL: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932a1>. – Published: 14.08.2020.

152. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis / L. Premraj, N. V. Kannapadi, J. Briggs [et al.]. – DOI 10.1016/j.jns.2022.120162. – Text : electronic // *Journal of the neurological*

sciences. – 2022. – Vol. 434. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120162>. – Published: 15.03.2022.

153. Mohammad, K. O. Cardiac Manifestations of Post-Acute COVID-19 Infection / K. O. Mohammad, A. Lin, J. B. C. Rodriguez. – DOI 10.1007/s11886-022-01793-3. – Text : electronic // Current cardiology reports. – 2022. – Vol. 24, № 12. – P. 1775–1783. – URL: <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01793-3>. – Published: 02.11.2022.

154. Multi-organ assessment in mainly non-hospitalized individuals after SARS-CoV-2 infection: The Hamburg City Health Study COVID programme / E. L. Petersen, A. Goßling, G. Adam [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehab914 // European heart journal. – 2022. – Vol. 43, № 11. – P. 1124–1137.

155. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study / A. Dennis, M. Wamil, J. Alberts [et al.]. – DOI 10.1136/bmjopen-2020-048391. – Text : electronic // BMJ Open. – 2021. – Vol. 11, № 3. – URL: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048391>. – Published: 30.03.2021.

156. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses / Y. Wu, X. Xu, Z. Chen [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbi.2020.03.031 // Brain, behavior, and immunity. – 2020. – Vol. 87. – P. 18–22.

157. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19 / Y. Zuo, M. Zuo, S. Yalavarthi [et al.]. – DOI 10.1007/s11239-020-02324-z // Journal of thrombosis and thrombolysis. – 2021. – Vol. 51, № 2. – P. 446–453.

158. Neutrophil extracellular traps in COVID-19 / Y. Zuo, S. Yalavarthi, H. Shi [et al.]. – DOI 10.1172/jci.insight.138999. – Text : electronic // JCI Insight. – 2020. – Vol. 5, № 11. – URL: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999>. – Published: 04.06.2020.

159. Neutrophil extracellular traps promote thrombin generation through platelet-dependent and platelet-independent mechanisms / T. J. Gould, T. T. Vu, L. L. Swystun [et al.]. – DOI 10.1161/ATVBAHA.114.304114 // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2014. – Vol. 34, № 9. – P. 1977–1984.

160. New-onset atrial fibrillation during COVID-19 infection predicts poor prognosis / A. Pardo Sanz, L. Salido Tahoces, R. Ortega Pérez [et al.]. – DOI 10.5603/CJ.a2020.0145 // *Cardiology journal*. – 2021. – Vol. 28, № 1. – P. 34–40.

161. NLRP3 inflammasome as a treatment target in atherosclerosis: A focus on statin therapy / N. Parsamanesh, M. Moossavi, A. Bahrami [et al.]. – DOI 10.1016/j.intimp.2019.05.006 // *International immunopharmacology*. – 2019. – Vol. 73. – P. 146–155.

162. Oesterle, A. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System / A. Oesterle, U. Laufs, J. K. Liao. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537 // *Circulation research*. – 2017. – Vol. 120, № 1. – P. 229–243.

163. Oh, T. K. Statin Therapy and the Risk of COVID-19: A Cohort Study of the National Health Insurance Service in South Korea / T. K. Oh, I. A. Song, Y. T. Jeon. – DOI 10.3390/jpm11020116. – Text : electronic // *Journal of personalized medicine*. – 2021. – Vol. 11, № 2. – URL: <https://doi.org/10.3390/jpm11020116>. – Published: 10.02.2021.

164. One-Year Risk of Myocarditis After COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Zuin, G. Rigatelli, C. Bilato [et al.]. – DOI 10.1016/j.cjca.2022.12.003 // *The Canadian journal of cardiology*. – 2023. – Vol. 39, № 6. – P. 839–844.

165. Outcomes of COVID-19-positive acute coronary syndrome patients: A multisource electronic healthcare records study from England / M. Rashid, J. Wu, A. Timmis [et al.]. – DOI 10.1111/JOIM.13246 // *Journal of internal medicine*. – 2021. – Vol. 290, № 1. – P. 88–100.

166. Özdin, S. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender / S. Özdin, S. Bayrak Özdin. – DOI 10.1177/0020764020927051 // *The International journal of social psychiatry*. – 2020. – Vol. 66, № 5. – P. 504–511.

167. Parameters predicting COVID-19-induced myocardial injury and mortality / G. R. Duerr, A. Heine, M. Hamiko [et al.]. – DOI 10.1016/j.lfs.2020.118400. – Text:

electronic // Life Sciences. – 2020. – Vol. 260. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118400>. – Published: 01.11.2020.

168. Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study / A. W. Wong, A. S. Shah, J. C. Johnston [et al.]. – DOI 10.1183/13993003.03276-2020. – Text : electronic // The European respiratory journal. – 2020. – Vol. 56, № 5. – URL: <https://doi.org/10.1183/13993003.03276-2020>. – Published: 26.11.2020.

169. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance / T. Kotecha, D. S. Knight, Y. Razvi [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehab075 // European heart journal. – 2021. – Vol. 42, № 19. – P. 1866–1878.

170. Pericardial Involvement in Patients Hospitalized With COVID-19: Prevalence, Associates, and Clinical Implications / E. Ghantous, Y. Szekely, Y. Lichter [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.121.024363. – Text : electronic // Journal of the American Heart Association. – 2022. – Vol. 11, № 7. – URL: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024363>. – Published: 05.04.2022.

171. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up / M. G. Mazza, M. Palladini, R. De Lorenzo [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbi.2021.02.021 // Brain, behavior, and immunity. – 2021. – Vol. 94. – P. 138–147.

172. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? / Y. M. J. Goërtz, M. Van Herck, J. M. Delbressine [et al.]. – DOI 10.1183/23120541.00542-2020. – Text : electronic // ERJ open research. – 2020. – Vol. 6, № 4. – URL: <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>. – Published: 01.10.2020.

173. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research / B. Bikdeli, M. V. Madhavan, A. Gupta [et al.]. – DOI 10.1055/s-0040-1713152 // Thrombosis and haemostasis. – 2020. – Vol. 120, № 7. – P. 1004–1024.

174. Physical and psychological sequelae at three months after acute illness in COVID-19 survivors / R. DE Lorenzo, E. Cinel, M. Cilla [et al.]. – DOI 10.23736/S0031-0808.21.04399-8 // *Panminerva medica*. – 2023. – Vol. 65, № 3. – P. 312–320.

175. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? / N. M. Dixit, A. Churchill, A. Nsair, J. J. Hsu. – DOI 10.1016/j.ahjo.2021.100025. – Text : electronic // *American heart journal plus*. – 2021. – Vol. 5. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2021.100025>. – Published: May 2021.

176. Post-COVID-19 Symptoms and Conditions Among Children and Adolescents - United States, March 1, 2020-January 31, 2022 / L. Kompaniyets, L. Bull-Otterson, T. K. Boehmer [et al.]. – DOI 10.15585/mmwr.mm7131a3. – Text : electronic // *Morbidity and mortality weekly report*. – 2022. – Vol. 71, № 31. – P. 993-999. – URL: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7131a3>. – Published: 05.08.2022.

177. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry / D. Giannis, S. L. Allen, J. Tsang [et al.]. – DOI 10.1182/blood.2020010529 // *Blood*. – 2021. – Vol. 137, № 20. – P. 2838–2847.

178. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19 / R. Patell, T. Bogue, A. Koshy [et al.]. – DOI 10.1182/blood.2020007938 // *Blood*. – 2020. – Vol. 136, № 11. – P. 1342–1346.

179. Post-recovery COVID-19 and incident heart failure in the National COVID Cohort Collaborative (N3C) study / H. M. Salah, M. Fudim, S. T. O'Neil [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-022-31834-y. – Text : electronic // *Nature communications*. – 2022. – Vol. 13, № 1. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31834-y>. – Published: 15.07.2022.

180. Predictors of Mortality in Adults Admitted with COVID-19: Retrospective Cohort Study from New York City / S. Chilimuri, H. Sun, A. Alemam [et al.]. – DOI 10.5811/westjem.2020.6.47919. – Text : electronic // *The western journal of emergency medicine*. – 2020. – Vol. 21, № 4. – P. 779–784. – URL: <https://doi.org/10.5811/westjem.2020.6.47919>. – Published: 08.07.2020.

181. Prevalence and clinical outcomes of myocarditis and pericarditis in 718,365 COVID-19 patients / B. J. R. Buckley, S. L. Harrison, E. Fazio-Eynullayeva [et al.]. – DOI 10.1111/eci.13679. – Text : electronic // *European journal of clinical investigation*. – 2021. – Vol. 51, № 11. – URL: <https://doi.org/10.1111/eci.13679>. – Published: 13.09.2021.

182. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China / B. Li, J. Yang, F. Zhao [et al.]. – DOI 10.1007/s00392-020-01626-9 // *Clinical research in cardiology*. – 2020. – Vol. 109, № 5. – P. 531–538.

183. Prevalence and Outcomes of Acute Ischemic Stroke Among Patients ≤ 50 Years of Age With Laboratory Confirmed COVID-19 Infection / F. Annie, M. C. Bates, A. Nanjundappa [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjcard.2020.06.010 // *The American journal of cardiology*. – 2020. – Vol. 130. – P. 169–170.

184. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis / J. Yang, Y. Zheng, X. Gou [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijid.2020.03.017. – Text : electronic // *International journal of infectious diseases*. – 2020. – Vol. 94. – P. 91–95. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>. – Published: 12.03.2020.

185. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis / A. Emami, F. Javanmardi, N. Pirbonyeh, A. Akbari. – DOI 10.22037/aaem.v8i1.600. – Text: electronic // *Archives of Academic Emergency Medicine*. – 2020. – Vol. 8, № 1. – URL: <https://doi.org/10.22037/aaem.v8i1.600>. – Published: 24.03.2020.

186. Prevalence, Characteristics, and Outcomes of COVID-19-Associated Acute Myocarditis / E. Ammirati, L. Lupi, M. Palazzini [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056817 // *Circulation*. – 2022. – Vol. 145, № 15. – P. 1123–1139.

187. Prior Treatment with Statins is Associated with Improved Outcomes of Patients with COVID-19: Data from the SEMI-COVID-19 Registry / J. D. Torres-Peña, L. M. Pérez-Belmonte, F. Fuentes-Jiménez [et al.]. – DOI 10.1007/s40265-021-01498-x // *Drugs*. – 2021. – Vol. 81, № 6. – P. 685–695.

188. Protective effects of statins on COVID-19 risk, severity and fatal outcome: a nationwide Swedish cohort study / A. Santosa, S. Franzén, J. Nåtman [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-022-16357-2. – Text : electronic // *Scientific reports*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16357-2>. – Published: 14.07.2022.

189. Protective role of statins in COVID 19 patients: importance of pharmacokinetic characteristics rather than intensity of action / R. Rossi, M. Talarico, F. Coppi, G. Boriani. – DOI 10.1007/s11739-020-02504-y // *Internal and emergency medicine*. – 2020. – Vol. 15, № 8. – P. 1573–1576.

190. Psychological Distress and Its Correlates Among COVID-19 Survivors During Early Convalescence Across Age Groups / X. Cai, X. Hu, I. O. Ekumi [et al.]. – DOI 10.1016/j.jagp.2020.07.003 // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2020. – Vol. 28, № 10. – P. 1030–1039.

191. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome : Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series / S. F. Lax, K. Skok, P. Zechner [et al.]. – DOI 10.7326/M20-2566 // *Annals of internal medicine*. – 2020. – Vol. 173, № 5. – P. 350–361.

192. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence / J. Poissy, J. Goutay, M. Caplan [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430 // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142, № 2. – P. 184–186.

193. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review / V. M. Montori, P. J. Devereaux, N. K. Adhikari [et al.]. – DOI 10.1001/jama.294.17.2203 // *JAMA*. – 2005. – Vol. 294, № 17. – P. 2203–2209.

194. Rates of serious clinical outcomes in survivors of hospitalisation with COVID-19: a descriptive cohort study within the OpenSAFELY platform / J. Tazare, A. J. Walker, L. A. Tomlinson [et al.]. – DOI 10.12688/wellcomeopenres.17735.1. – Text : electronic // *Wellcome Open Research : open research publishing platform*. – 2022. – Vol. 7. – URL: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.17735.1>. – Published: 29.04.2022. – Version 1; peer review: 2 approved, 1 approved with reservations.

195. Readmission and Death After Initial Hospital Discharge Among Patients With COVID-19 in a Large Multihospital System / J. P. Donnelly, X. Q. Wang, T. J. Iwashyna, H. C. Prescott. – DOI 10.1001/jama.2020.21465 // The Journal of the American Medical Association. – 2021. – Vol. 325, № 3. – P. 304–306.

196. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management / B. Siripanthong, S. Nazarian, D. Muser [et al.]. – DOI 10.1016/j.hrthm.2020.05.001 // Heart rhythm. – 2020. – Vol. 17, № 9. – P. 1463–1471.

197. Relation of Statin Use Prior to Admission to Severity and Recovery Among COVID-19 Inpatients / L. B. Daniels, A. M. Sitapati, J. Zhang [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjcard.2020.09.012 // The American journal of cardiology. – 2020. – Vol. 136. – P. 149–155.

198. Relationship Between Myocardial Injury During Index Hospitalization for SARS-CoV-2 Infection and Longer-Term Outcomes / B. Weber, H. Siddiqi, G. Zhou [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.121.022010. – Text : electronic // Journal of the American Heart Association. – 2022. – Vol. 11, № 1. – URL: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022010>. – Published: 04.01.2022.

199. Risk factors for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak / J. Solano-López, J. L. Zamorano, A. Pardo Sanz [et al.]. – DOI 10.1016/j.rec.2020.07.009. – Text : electronic // Revista española de cardiología. – 2020. – Vol. 73, № 12. – P. 985–993. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.07.009>. – Published: December 2020.

200. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study / S. E. Daugherty, Y. Guo, K. Heath [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.n1098. – Text : electronic // British medical journal. – 2021. – Vol. 373. – URL: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1098>. – Published: 19.05.2021.

201. Risk of persistent and new clinical sequelae among adults aged 65 years and older during the post-acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study / K. Cohen, S. Ren, K. Heath [et al.]. – DOI 10.1136/bmj-2021-068414. – Text :

electronic // *British Medical Journal*. – 2022. – Vol. 376. – URL: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068414>. – Published: 09.02.2022.

202. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection / M. Patone, X. W. Mei, L. Handunnetthi [et al.]. – DOI 10.1038/s41591-021-01630-0 // *Nature medicine*. – 2022. – Vol. 28, № 2. – P. 410–422.

203. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial / E. Ramacciotti, L. Barile Agati, D. Calderaro [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(21)02392-8. // *Lancet*. – 2022. – Vol. 399, № 10319. – P. 50–59.

204. Rivaroxaban With or Without Aspirin in Patients With Heart Failure and Chronic Coronary or Peripheral Artery Disease / K. R. Branch, J. L. Probstfield, J. W. Eikelboom [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039609 // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140, № 7. – P. 529–537.

205. Routine use of statins and increased COVID-19 related mortality in inpatients with type 2 diabetes: Results from the CORONADO study / B. Cariou, T. Goronflot, A. Rimbart [et al.]. – DOI 10.1016/j.diabet.2020.10.001. – Text : electronic // *Diabetes & metabolism*. – 2021. – Vol. 47, № 2. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.10.001>. – Published: March 2021.

206. Safety and efficacy of different prophylactic anticoagulation dosing regimens in critically and non-critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / L. Ortega-Paz, M. Galli, D. Capodanno [et al.]. – DOI 10.1093/ehjcvp/pvab070 // *European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 8, № 7. – P. 677–686.

207. SARS-CoV-2 and Pre-existing Vascular Diseases: Guilt by Association? / G. Voulalas, J. Tsui, L. Candilio, D. Baker. – DOI 10.1177/11795468211010705. – Text : electronic // *Clinical Medicine Insights. Cardiology*. – 2021. – Vol. 15. – URL: <https://doi.org/10.1177/11795468211010705>. – Published: 16.05.2021.

208. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study / A. Romero-Duarte, M. Rivera-Izquierdo, I. Guerrero-Fernández de Alba [et al.]. – DOI 10.1186/s12916-021-02003-7. – Text : electronic // BMC medicine. – 2021. – Vol. 19, № 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02003-7>. – Published: 20.05.2021.

209. Short-term outpatient follow-up of COVID-19 patients: A multidisciplinary approach / M. A. de Graaf, M. L. Antoni, M. M. Ter Kuile [et al.]. – DOI 10.1016/j.eclinm.2021.100731. – Text : electronic // EClinicalMedicine. – 2021. – Vol. 32. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100731>. – Published: 28.01.2021.

210. Statin therapy may protect against acute kidney injury in patients hospitalized for interstitial SARS-CoV2 pneumonia / F. Piani, E. Di Salvo, M. Landolfo [et al.]. – DOI 10.1016/j.numecd.2022.10.005 // Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases. – 2023. – Vol. 33, № 1. – P. 227–231.

211. Statin Use and In-hospital Mortality in Patients with COVID-19 and Coronary Heart Disease / L. Shen, L. Qiu, L. Wang [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-021-02534-2. – Text : electronic // Scientific reports. – 2021. – Vol. 11, № 1. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02534-2>. – Published: 13.12.2021.

212. Statin Use and In-Hospital Mortality in Patients With Diabetes Mellitus and COVID-19 / O. Saeed, F. Castagna, I. Agalliu [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.120.018475. – Text : electronic // Journal of the American Heart Association. – 2020. – Vol. 9, № 24. – URL: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018475>. – Published: 15.12.2020.

213. Statins and CVD prevention in the diabetic population: implications of the CARDS trial / O. Murad, J. Palmer, J. Sowers, S. I. McFarlane. – DOI 10.1007/s11892-005-0008-1 // Current diabetes reports. – 2005. – Vol. 5, № 3. – P. 191–193.

214. Statins and Risk of Thrombosis in Critically ill Patients with COVID-19: A Multicenter Cohort Study / S. A. Harbi, R. Kensara, O. Aljuhani [et al.]. – DOI 10.1177/10760296221103864. – Text : electronic // Clinical and applied thrombosis/hemostasis. – 2022. – Vol. 28. – URL: <https://doi.org/10.1177/10760296221103864>. – Published: 05.06.2022.

215. Statins and SARS-CoV-2 Infection: Results of a Population-Based Prospective Cohort Study of 469 749 Adults From 2 Canadian Provinces / F. A. McAlister, T. Wang, X. Wang [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.121.022330. – Text : electronic // Journal of the American Heart Association. – 2021. – Vol. 10, № 21. – URL: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022330>. – Published: 02.11.2021.

216. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction / Z. Reiner, M. Hatamipour, M. Banach [et al.]. – DOI 10.5114/aoms.2020.94655 // Archives of medical science. – 2020. – Vol. 16, № 3. – P. 490–496.

217. Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis: molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials / A. S. Antonopoulos, M. Margaritis, R. Lee [et al.]. – DOI 10.2174/138161212799504803 // Current pharmaceutical design. – 2012. – Vol. 18, № 11. – P. 1519–1530.

218. Statins potently reduce the cytokine-mediated IL-6 release in SMC/MNC cocultures / H. Loppnow, L. Zhang, M. Buerke [et al.]. – DOI 10.1111/j.1582-4934.2010.01036.x. – Text : electronic // Journal of cellular and molecular medicine. – 2011. – Vol. 15, № 4. – P. 994–1004. – URL: <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01036.x>. – Published: 06.05.2011.

219. Statins Use in Patients with Cardiovascular Diseases and COVID-19 Outcomes: An Italian Population-Based Cohort Study / I. C. Antonazzo, C. Fornari, D. Rozza [et al.]. – DOI 10.3390/jcm11247492. – Text : electronic // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11, № 24. – URL: <https://doi.org/10.3390/jcm11247492> – Published: 17.12.2022.

220. Statins: Could an old friend help in the fight against COVID-19? / R. R. Rodrigues-Diez, A. Tejera-Muñoz, L. Marquez-Exposito [et al.]. – DOI 10.1111/bph.15166. – Text : electronic // British journal of pharmacology. – 2020. – Vol. 177, № 21. – P. 4873–4886. – URL: <https://doi.org/10.1111/bph.15166>. – Published: 19.06.2020.

221. Steroid-Responsive Encephalitis in Coronavirus Disease 2019 / A. Pilotto, S. Odolini, S. Masciocchi [et al.]. – DOI 10.1002/ana.25783 // *Annals of neurology*. – 2020. – Vol. 88, № 2. – P. 423–427.
222. Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry / M. E. Ramos-Araque, J. E. Siegler, M. Ribo [et al.]. – DOI 10.1186/s12883-021-02075-1. – Text : electronic // *BMC neurology*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02075-1>. – Published: 30.01.2021.
223. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis / S. Nannoni, R. de Groot, S. Bell, H. S. Markus. – DOI 10.1177/1747493020972922 // *International journal of stroke*. – 2021. – Vol. 16, № 2. – P. 137–149.
224. Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19: Systematic review and newly reported cases / S. Fridman, M. Bres Bullrich, A. Jimenez-Ruiz [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000010851 // *Neurology*. – 2020. – Vol. 95, № 24. – P. e3373–e3385.
225. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series / S. Bangalore, A. Sharma, A. Slotwiner [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMc2009020 // *The New England journal of medicine*. – 2020. – Vol. 382, № 25. – P. 2478–2480.
226. Subir, R. Pros and cons for use of statins in people with coronavirus disease-19 (COVID-19) / R. Subir, J. M. Jagat, K. G. Kalyan. – DOI 10.1016/j.dsx.2020.07.011 // *Diabetes & metabolic syndrome*. – 2020. – Vol. 14, № 5. – P. 1225–1229.
227. Suppression of TLR4/MyD88/TAK1/NF- κ B/COX-2 Signaling Pathway in the Central Nervous System by Bexarotene, a Selective RXR Agonist, Prevents Hyperalgesia in the Lipopolysaccharide-Induced Pain Mouse Model / S. P. Senol, M. Temiz-Resitoglu, D. S. Guden [et al.]. – DOI 10.1007/s11064-020-03197-7 // *Neurochemical research*. – 2021. – Vol. 46, № 3. – P. 624–637.
228. Swollen heart in COVID-19 patients who progress to critical illness: a perspective from echo-cardiologists / Y. Liu, J. Xie, P. Gao [et al.]. – DOI 10.1002/ehf2.12873. – Text : electronic // *ESC heart failure*. – 2020. – Vol. 7, № 6. – P. 3621–3632. – URL: <https://doi.org/10.1002/ehf2.12873>. – Published: 25.09.2021.

229. Takotsubo Cardiomyopathy in COVID-19 / G. Giustino, L. B. Croft, C. P. Oates [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2020.05.068 // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76, № 5. – P. 628–629.

230. Takotsubo Syndrome in Patients with COVID-19: a Systematic Review of Published Cases / S. Singh, R. Desai, Z. Gandhi [et al.]. – DOI 10.1007/s42399-020-00557-w. – Text : electronic // *SN comprehensive clinical medicine*. – 2020. – Vol. 2, № 11. – P. 2102–2108. – URL: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00557-w>. – Published: 06.10.2020.

231. Tang, S. W. Inflammatory neuropsychiatric disorders and COVID-19 neuroinflammation / S. W. Tang, D. Helmeste, B. Leonard. – DOI 10.1017/neu.2021.13. – Text : electronic // *Acta neuropsychiatrica*. – 2021. – Vol. 33, № 4. – P. 165–177. – URL: <https://doi.org/10.1017/neu.2021.13>. – Published: 30.04.2021.

232. The cardiovascular aspect of COVID-19 / J. Adu-Amankwaah, R. Mprah, A. O. Adekunle [et al.]. – DOI 10.1080/07853890.2020.1861644. – Text : electronic // *Annals of medicine*. – 2021. – Vol. 53, № 1. – P. 227–236. – URL: <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1861644>. – Published: 21.12.2021.

233. The COVID-19 Sequelae: A Cross-Sectional Evaluation of Post-recovery Symptoms and the Need for Rehabilitation of COVID-19 Survivors / A. Iqbal, K. Iqbal, S. Arshad Ali [et al.]. – DOI 10.7759/cureus.13080. – Text : electronic // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13, № 2. – URL: <https://doi.org/10.7759/cureus.13080>. – Published: 02.02.2021.

234. The Effect of Statins on Clinical Outcome Among Hospitalized Patients With COVID-19: A Multi-Centric Cohort Study / S. Umakanthan, S. Senthil, S. John [et al.]. – DOI 10.3389/fphar.2022.742273. – Text : electronic // *Frontiers in pharmacology*. – 2022. – Vol. 13. – URL: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.742273>. – Published: 05.07.2022.

235. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management / M. Y. Abou-Ismael, A. Diamond, S. Kapoor [et al.]. – DOI

10.1016/j.thromres.2020.06.029 // *Thrombosis research*. – 2020. – Vol. 194. – P. 101–115.

236. The impact of HMG-CoA reductase inhibitors use on the clinical outcomes in critically ill patients with COVID-19: A multicenter, cohort study / K. Al Sulaiman, O. Aljuhani, G. B. Korayem [et al.]. – DOI 10.3389/fpubh.2022.877944. – Text : electronic // *Frontiers in public health*. – 2022. – Vol. 10. – URL: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.877944>. – Published: 11.08.2022.

237. The Impact of SARS-CoV-2 on Stroke Epidemiology and Care: A Meta-Analysis / A. H. Katsanos, L. Palaiodimou, R. Zand [et al.]. – DOI 10.1002/ana.25967 // *Annals of neurology*. – 2021. – Vol. 89, № 2. – P. 380–388.

238. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients / H. Zhou, S. Lu, J. Chen [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022 // *Journal of psychiatric research*. – 2020. – Vol. 129. – P. 98–102.

239. The Novel Coronavirus Disease (COVID-19) and Its Impact on Cardiovascular Disease / I. Golemi Minga, L. Golemi, A. Tafur, A. Pursnani. – DOI 10.1097/CRD.0000000000000317 // *Cardiology in Review*. – 2020. – Vol. 28, № 4. – P. 163–176.

240. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis / J. Deng, F. Zhou, W. Hou [et al.]. – DOI 10.1111/nyas.14506 // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2020. – Vol. 1486, № 1. – P. 90–111.

241. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome / M. Ranucci, A. Ballotta, U. Di Dedda [et al.]. – DOI 10.1111/jth.14854 // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2020. – Vol. 18, № 7. – P. 1747–1751.

242. The protective role of statins in COVID-19 patients: a retrospective observational study / S. Umakanthan, S. Senthil, S. John [et al.]. – DOI 10.1186/s41231-021-00102-4. – Text : electronic // *Translational medicine communications*. – 2021. – Vol. 6, № 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s41231-021-00102-4>. – Published: 25.09.2021.

243. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence / S. K. Brooks, R. K. Webster, L. E. Smith [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30460-8 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10227. – P. 912–920.

244. The risk of death or unplanned readmission after discharge from a COVID-19 hospitalization in Alberta and Ontario / F. A. McAlister, Y. Dong, A. Chu [et al.]. – DOI 10.1503/cmaj.220272 // *Canadian Medical Association journal*. – 2022. – Vol. 194, № 19. – P. E666–E673.

245. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease / D. McGonagle, K. Sharif, A. O'Regan, C. Bridgewood. – DOI 10.1016/j.autrev.2020.102537. – Text : electronic // *Autoimmunity reviews*. – 2020. – Vol. 19, № 6. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>. – Published: 03.04.2020.

246. Thromboembolic outcomes of hospitalized COVID-19 patients in the 90-day post-discharge period: early data from the Northwell CORE-19 Registry / D. Giannis, S. L. Allen, A. Davidson [et al.]. – DOI 10.1182/blood-2020-141901 // *Blood journal*. – 2020. – Vol. 136, suppl. 1. – P. 33–34.

247. Thrombotic events in SARS-CoV-2 patients: an urgent call for ultrasound screening / G. Tavazzi, L. Civardi, L. Caneva [et al.]. – DOI 10.1007/s00134-020-06040-3 // *Intensive care medicine*. – 2020. – Vol. 46, № 6. – P. 1121–1123.

248. Tissue-Specific Immunopathology in Fatal COVID-19 / D. A. Dorward, C. D. Russell, I. H. Um [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.202008-3265OC // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2021. – Vol. 203, № 2. – P. 192–201.

249. Trajectories of post-traumatic stress symptoms, anxiety, and depression in hospitalized COVID-19 patients: A one-month follow-up / N. Matalon, S. Dorman-Ilan, I. Hasson-Ohayon [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpsychores.2021.110399. – Text : electronic // *Journal of psychosomatic research*. – 2021. – Vol. 143. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110399>. – Published: April 2021.

250. Vahia, I. V. Older Adults and the Mental Health Effects of COVID-19 / I. V. Vahia, D. V. Jeste, C. F. Reynolds 3rd. – DOI 10.1001/jama.2020.21753 // JAMA. – 2020. – Vol. 324, № 22. – P. 2253–2254.

251. Vascular thromboembolic events following COVID-19 hospital discharge: Incidence and risk factors / H. Eswaran, J. A. Jarmul, A. W. Shaheen [et al.]. – DOI 10.1002/rth2.12485. – Text: electronic // Research and practice in thrombosis and haemostasis. – 2021. – Vol. 5, № 2. – P. 292–295. – URL: <https://doi.org/10.1002/rth2.12485>. – Published: 08.02.2021.

252. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy / C. Lodigiani, G. Iapichino, L. Carenzo [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2020.04.024 // Thrombosis research. – 2020. – Vol. 191. – P. 9–14.

253. Venous Thromboembolism in Patients Discharged after COVID-19 Hospitalization / M. M. Engelen, C. Vandenbriele, T. Balthazar [et al.]. – DOI 10.1055/s-0041-1727284 // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 2021. – Vol. 47, № 4. – P. 362–371.

254. Voleti, N. Myocarditis in SARS-CoV-2 infection vs. COVID-19 vaccination: A systematic review and meta-analysis / N. Voleti, S. P. Reddy, P. Ssentongo. – DOI 10.3389/fcvm.2022.951314. – Text : electronic // Frontiers in cardiovascular medicine. – 2022. – Vol. 9. – URL: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.951314>. – Published: 29.08.2022.

255. Wilterdink, J. L. Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease / J. L. Wilterdink, J. D. Easton. – DOI 10.1001/archneur.1992.00530320089016 // Archives of neurology. – 1992. – Vol. 49, № 8. – P. 857–863.

256. Wu, Z. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J. M. McGoogan. – DOI 10.1001/jama.2020.2648 // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 13. – P. 1239–1242.

257. Yao, H. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic / H. Yao, J. H. Chen, Y. F. Xu. – DOI 10.1016/S2215-0366(20)30090-0. – Text : electronic // Lancet Psychiatry. – 2020. – Vol. 7, № 4. – URL: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30090-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30090-0). – Published: April 2021.

258. Yuan, S. Statins May Decrease the Fatality Rate of Middle East Respiratory Syndrome Infection / S. Yuan. – DOI 10.1128/mBio.01120-15. – Text: electronic // mBio. – 2015. – Vol. 6, № 4. – URL: <https://doi.org/10.1128/mBio.01120-15>. – Published: 11.08.2015.