

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Испавский  
Владислав Евгеньевич**

Клинико-инструментальные особенности и отдаленные исходы острого  
инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, развившегося на фоне  
COVID-19

3.1.20 Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Изможерова Надежда Владимировна

Екатеринбург - 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Актуальность темы исследования.....	4
Степень разработанности темы исследования.....	5
Цель исследования.....	6
Задачи исследования.....	6
Объект и предмет исследования.....	7
Научная новизна.....	7
Теоретическая и практическая значимость диссертации .....	8
Методология и методы исследования.....	10
Положения, выносимые на защиту .....	11
Обоснование предложенной структуры диссертации.....	12
Степень достоверности и апробация результатов .....	12
Внедрение результатов исследования .....	13
Личный вклад автора в проведение исследования.....	14
ГЛАВА 1.....	15
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Эпидемиология COVID-19 и инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST .....	15
1.2. Патофизиология развития инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на фоне COVID-19 .....	19
1.3. Клинические особенности острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на фоне COVID-19 .....	25
1.4. Лабораторные особенности диагностики острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и COVID-19 .....	27
1.5. Инструментальная диагностики при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST на фоне COVID-19 .....	29
1.6. Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, развившегося на фоне COVID-19.....	31
1.7. Исходы и прогноз острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, развившегося на фоне COVID-19.....	35
1.8. Влияние полиморфизма PAI-1 4G/5G на развитие ишемической болезни сердца и COVID-19 .....	39
1.9. Резюме обзора литературы .....	40
ГЛАВА 2.....	43

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1. Общая характеристика исследования .....	43
2.2. Общая характеристика больных.....	47
2.3. Лабораторные и инструментальные методы обследования .....	50
2.4. Методы статистической обработки полученных результатов .....	54
ГЛАВА 3.....	55
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ».....	55
3.1. Основные клинические параметры пациентов с ИМпСТ с COVID-19 и без COVID-19 .....	55
3.2. Основные лабораторные параметры пациентов с ИМпСТ с COVID-19 и без COVID-19.....	58
3.4. Ангиографические и процедурные характеристики пациентов с ИМпСТ с COVID-19 и без COVID-19 .....	63
ГЛАВА 4.....	66
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	66
4.1. Основные клинические параметры пациентов с ИМпСТ с COVID-19, с ИМпСТ без COVID-19 и COVID-19 без ИМ.....	66
4.2. Основные лабораторные параметры пациентов с ИМпСТ с COVID-19, с ИМпСТ без COVID-19 и COVID-19 без ИМ.....	69
4.3. Эхокардиографические характеристики пациентов с ИМпСТ с COVID-19, с ИМпСТ без COVID-19 и COVID-19 без ИМ .....	72
4.4. Ангиографические и процедурные характеристики пациентов с ИМпСТ с COVID-19 и без COVID-19 .....	79
4.5. Влияние полиморфизмов гена <i>SERPINE1</i> на течение ИМпСТ и COVID-19 .....	81
4.6. Эффективность применения различных схем антиагрегантной терапии у пациентов ИМпСТ и COVID-19 .....	84
4.7. Отдаленные исходы у пациентов ИМпСТ и COVID-19.....	89
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	91
ВЫВОДЫ.....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Коронавирус с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), вызывающий коронавирусную инфекцию 2019 года (COVID-19), достиг уровня пандемии в марте 2020 года и вызвал повторные волны вспышек по всему миру [119]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на момент июля 2025 года во всем мире зарегистрировано более 778 миллионов случаев заражения новой коронавирусной инфекцией и более 7 миллионов смертей, в Российской Федерации зафиксировано более 24 миллионов случаев заражения и более 404 тысяч смертей [190]. Несмотря на то, что 5 мая 2023 г. ВОЗ объявила о завершении пандемии, SARS-CoV-2 перешел в разряд сезонных заболеваний, и множество стран мира продолжают докладывать о случаях заражения, в том числе с летальным исходом [190].

COVID-19 проявляется как системное заболевание и приводит к серьезным последствиям для сердечно-сосудистой системы (ССС), вызывает нарушение свертываемости крови и тромботические осложнения как в венозном, так и в артериальном русле [88]. Считается, что это вторичный процесс, вызванный каскадом воспаления, активацией тромбоцитов и эндотелиальной дисфункцией [92]. Несмотря на повышенный риск тромботических осложнений, во время пандемии по всему миру наблюдалось снижение количества обращений за медицинской помощью по поводу инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) и других тромботических осложнений в артериальном русле [146], что возникало в результате социальной изоляции, снижения частоты посещений медицинских учреждений и диагностических ошибок в связи с высокой нагрузкой на глобальную систему здравоохранения на пике пандемии [113]. При этом ИМпST, развившийся на фоне COVID-19, связан с худшими клиническими исходами по сравнению с ИМпST без COVID-19 [185]. При экстренном чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) у пациентов с COVID-19 и

ИМпСТ, выявлялись: классический инфаркт миокарда 1 типа (обструктивная болезнь коронарных артерий), инфаркт миокарда у пациентов с ангиографически нормальными эпикардиальными коронарными артериями в сочетании с дисфункцией левого желудочка вследствие миокардита или стрессовой кардиомиопатии [63,137,141]. Отдельные медицинские учреждения и эксперты в области здравоохранения рекомендовали использовать тромболитическую терапию в качестве первоочередного метода реперфузии для минимизации рисков заражения медицинского персонала [161], однако, большинство профильных организаций по-прежнему рекомендуют первичное чрескожное коронарное вмешательство в качестве стандартной стратегии. [118].

Понимание этиопатогенеза и оценка результатов различных вариантов лечения пациентов с COVID-19 с ИМпСТ имеет важное значение для принятия обоснованных лечебно-диагностических решений и защиты медицинских работников. На данный момент не разработана единая стратегия антитромботической терапии у пациентов с ИМпСТ и COVID-19, а также не оценена прогностическая и клиническая значимость генетического профиля у пациентов с ИМпСТ, развившимся на фоне COVID-19.

### **Степень разработанности темы исследования**

На сегодняшний день проблема взаимосвязи COVID-19 и ИМпСТ изучена недостаточно. Хотя известно, что COVID-19 повышает риск тромботических осложнений, включая ИМпСТ, большинство исследований носят наблюдательный характер и ограничиваются описанием клинических случаев или небольших когорт. Существует дефицит данных о патогенетических механизмах, влиянии вируса на течение ИМпСТ, оптимальных подходах к диагностике и лечению таких пациентов. Мало информации о роли генетических факторов, таких как полиморфизм гена SERPINE1, в развитии ИМпСТ на фоне COVID-19.

В зарубежной и отечественной литературе обсуждаются вопросы, связанные с изменением эпидемиологии ИМпСТ во время пандемии, включая снижение обращаемости за медицинской помощью и задержки в проведении реперфузионной терапии. Остаются нерешенными ключевые вопросы, такие как влияние COVID-19 на эффективность антиагрегантной терапии, особенности ремоделирования миокарда и долгосрочные исходы у данной категории больных. Кроме того, отсутствуют единые клинические рекомендации по ведению пациентов с сочетанием ИМпСТ и COVID-19, что затрудняет принятие врачебных решений.

Таким образом, несмотря на значительное количество публикаций, посвященных COVID-19 и сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), многие аспекты остаются малоизученными. Настоящее исследование направлено на восполнение этих пробелов путем комплексного анализа клинических, лабораторных, инструментальных и генетических особенностей ИМпСТ, развившегося на фоне COVID-19. Полученные результаты могут стать основой для разработки персонализированных подходов к диагностике и лечению данной категории пациентов.

### **Цель исследования**

Оценка клинических, лабораторных и инструментальных особенностей, роли полиморфизмов гена *SERPINE1*, госпитальных и отдаленных исходов у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на фоне COVID-19.

### **Задачи исследования**

Для достижения цели ставятся задачи:

1. Оценить клинические и лабораторные особенности у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и COVID-19.

2. Выявить эхокардиографические и коронароангиографические особенности у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и COVID-19.
3. Определить влияние полиморфизмов гена *SERPINE1* у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и COVID-19.
4. Оценить эффективность применения различных схем антитромботической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и COVID-19.
5. Оценить отдаленные исходы в течение года после стационарного лечения у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и COVID-19.

### **Объект и предмет исследования**

Объект исследования: мужчины и женщины старше 18 лет с первичным острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, развившимся на фоне COVID-19.

Предмет исследования: клиничко-функциональные, лабораторные и инструментально-диагностические и лечебные показатели пациентов, отдаленные результаты проводимой терапии.

### **Научная новизна**

Настоящее исследование вносит вклад в изучение особенностей инфаркта миокарда, ассоциированного с COVID-19, и предполагает ряд новых аспектов по сравнению с предыдущими работами в этой области. Впервые проведено комплексное сравнение клиничко-лабораторных, инструментальных и генетических особенностей пациентов с ИМпST в зависимости от наличия COVID-19, что позволило выявить специфические паттерны течения заболевания. Результаты исследований позволяют предположить ассоциацию

полиморфизма гена *SERPINE1* 4G/5G с выраженностью коронарного поражения у пациентов с COVID-19. В частности, носители генотипа 4G/4G демонстрируют статистически значимую связь с развитием многососудистого поражения, массивного коронарного тромбоза и увеличением сроков госпитализации по сравнению с пациентами с другими генотипами. Проведена сравнительная оценка эффективности различных схем антитромботической терапии у данной категории больных, что имеет важное практическое значение для выбора оптимальной тактики лечения.

Определены эхокардиографические особенности у пациентов с ИМпST и COVID-19, включающие частое выявление ремоделирования камер сердца и высокую частоту легочной гипертензии по сравнению с группой контроля. Показано, что, несмотря на отсутствие значимых различий в анатомии коронарного русла, у пациентов с COVID-19 реже наблюдается достижение оптимального результата ЧКВ, что требует поиска новых подходов к антитромботической терапии и эндоваскулярным методикам. Проведена оценка отдаленных результатов лечения и определены факторы риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Полученные данные открывают новые направления для дальнейших исследований, включая изучение долгосрочных эффектов перенесенной COVID-19 на CCC.

### **Теоретическая и практическая значимость диссертации**

Определены основные клинические симптомы, возникающие при развитии инфаркта миокарда на фоне COVID-19. Боль в грудной клетке являлась самым частым клиническим проявлением, при этом, симптомы инфекционного заболевания, такие как повышение температуры, кашель, слабость и одышка, могут скрывать манифестацию инфаркта миокарда, приводя к сложностям в постановке диагноза, маршрутизации и лечении, что в конечном итоге может отразиться на эффективности терапии и длительности госпитализации. Определены основные лабораторные характеристики, указывающие на



особенности течения инфаркта миокарда на фоне инфекционного заболевания. Данные проведенного исследования свидетельствуют в пользу гипотезы о значимом влиянии воспаления и активации тромбоцитарного звена системы гемостаза.

В нашем исследовании было установлено, что у пациентов с COVID-19 и ИМпСТ часто встречается ремоделирование камер сердца и наличие признаков легочной гипертензии. Данные ангиографии не выявили значимых различий в анатомии поражения коронарного русла у пациентов с COVID-19, однако, частота достижения оптимального результата операций оказалась ниже у данной группы пациентов.

Было установлено, что у пациентов с ИМпСТ и COVID-19 с минорным генотипом *4G/4G* варианта гена *SERPINE1* по сравнению с гетерозиготным генотипом *5G/4G* и гомозиготным генотипом *5G/5G* гена *SERPINE1* чаще встречался массивный коронарный тромбоз, многососудистое поражение коронарных артерий и более длительный период госпитализации.

Применение различных схем антитромботической терапии у пациентов с инфарктом миокарда и COVID-19 существенно не влияло на риски кровотечений и летальность во время госпитализации, однако, было установлено, что пациенты с COVID-19 имеют более высокую остаточную активность тромбоцитов. Анализ эффективности применения ингибиторов  $P_2Y_{12}$  показал, что тикагрелор эффективнее подавляет функцию тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом у пациентов с COVID-19 в составе тройной антитромботической терапии.

У пациентов с COVID-19 и инфарктом миокарда наблюдались значительные временные задержки от начала симптомов острого коронарного синдрома до восстановления кровотока, а также требовалось более длительное время госпитализации по сравнению с пациентами без инфекционного заболевания не имеющих в анамнезе COVID-19. Наличие COVID-19 у пациентов

с ИМпST негативно влияло на отдаленные исходы после госпитализации, такие как повторные инфаркты миокарда и смерть.

Результаты настоящего исследования в перспективе могут быть использованы как научный базис в разработке персонифицированного подхода к лечению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, развившимся на фоне COVID-19.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа посвящена оценке клинических, лабораторных и инструментальных особенностей, влияния генетических полиморфизмов гена *SERPINE1* (4G/5G), госпитальных и отдаленных исходов острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, развившегося на фоне COVID-19.

Гипотеза исследования: развитие инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на фоне COVID-19 характеризуется рядом клинико-патогенетических особенностей, обусловленных комбинированным воздействием воспаления, эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции и прямого кардиотропного воздействия SARS-CoV-2, что приводит к более тяжелому течению, повышенному риску осложнений и уникальным патоморфологическим изменениям по сравнению с ИМ без COVID-19.

Обоснование гипотезы:

1. Вирус-индуцированное воспаление: COVID-19 вызывает цитокиновый шторм, усиливая системное воспаление и повреждая миокард.
2. Эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляция: SARS-CoV-2 поражает эндотелий сосудов, повышая риск тромбоза коронарных артерий.
3. Прямое кардиотропное действие: вирус может инфицировать кардиомиоциты через рецепторы АПФ2, усугубляя ишемию.
4. Особенности течения: предполагается, что клинические проявления инфекционного заболевания могут маскировать симптомы манифестации

острого коронарного синдрома, тем самым увеличивая время до инициации реперфузионной терапии.

Для решения поставленных задач в исследовании были использованы эмпирические методы, такие как наблюдение, измерение и описание, а также универсальные методы научного познания, включая анализ, синтез, индукцию и дедукцию.

### **Положения, выносимые на защиту**

На защиту выносятся следующие новые и содержащие элементы новизны положения:

1. Симптомы инфекционного заболевания при ИМпST и COVID-19 усложняют дифференциальную диагностику и увеличивают время до поступления в стационар.

2. У пациентов с ИМпST, развившимся на фоне COVID-19, часто встречается дилатация предсердий, ремоделирование миокарда левого желудочка и признаки легочной гипертензии. Наличие COVID-19 существенно не влияет на анатомию поражения коронарного русла и частоту массивного коронарного тромбоза при ИМпST.

3. 4G/4G вариант полиморфизма гена *SERPINE1* у пациентов с ИМпST, развившимся на фоне COVID-19, ассоциирован с массивным коронарным тромбозом и увеличением сроков госпитализации.

4. У пациентов с ИМпST и COVID-19 наблюдается более высокая остаточная активность тромбоцитов на фоне антитромботической терапии по сравнению с пациентами без активного инфекционного заболевания. Тикагрелор эффективнее подавляет функцию тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом у пациентов с ИМпST, развившимся на фоне COVID-19 в составе тройной антитромботической терапии.

5. Сочетание COVID-19 и ИМпST увеличивает сроки госпитализации за счет течения инфекционного заболевания. Пациенты с ИМпST и COVID-19

подвержены высокому риску развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) в течение года после стационарного лечения по сравнению с пациентами с ИМПST без COVID-19.

### **Обоснование предложенной структуры диссертации**

Текст диссертации изложен на 129 страницах, содержит 19 таблиц и 5 рисунков. Структура диссертации представлена введением, обзором литературы, 2 главами результатов собственного исследования, обсуждением, выводами, практическими рекомендациями. Список литературы насчитывает 193 публикации, в том числе 59 отечественных и 134 иностранных источника.

Основная часть научно-квалификационной работы (диссертации) включает в себя следующие главы (разделы):

1. Результаты исследования «случай-контроль».
2. Результаты проспективного когортного исследования.
3. Обсуждение результатов исследования.

Выделение указанных разделов проведено в соответствии с поставленными задачами диссертационного исследования.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством наблюдений, большим объёмом проанализированной научной литературы и использованием современных методов диагностики и статистического анализа. Научные положения, выводы и практические рекомендации подкреплены графическими данными и таблицами, научно обоснованы.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на III Междисциплинарной конференции по инфектологии УФО (Екатеринбург, 2022 г.), VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и

студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2022 г.), VI съезде терапевтов Уральского федерального округа (Екатеринбург, 2022 г.), на Российском национальном конгрессе кардиологов 2022 (Казань, 2022 г.), на XVIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2022 г.), VIII Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов (Екатеринбург, 2023 г.), VII симпозиуме «Эндоваскулярные периферические осложнения» (Каспийск, 2023 г.), VII Российском съезде интервенционных кардиоангиологов (Москва, 2024 г.), IX Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Самарканд, 2024 г.), V Междисциплинарной конференции по инфектологии Уральского региона (Екатеринбург, 2024 г.), IX Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2024 г.), IV медицинском форуме «Здоровая семья – здоровая Россия. Современная фармакология и фармакотерапия» (Екатеринбург, 2025 г.), заседании кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (Протокол № 6 от 03.06.2025).

По тематике диссертации опубликована 21 печатная работа, из них 5 в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, внедрены в клиническую практику врачей ГАУЗ СО «ЦГКБ №24», ООО «МО «Новая больница» и поликлиники ФГБУН ИВТЭ УрО РАН города Екатеринбурга. Результаты, полученные в ходе выполнения работы, используются на занятиях кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

### **Личный вклад автора в проведение исследования**

Личный вклад автора заключается в разработке дизайна исследования, включении пациентов в исследование, непосредственном клиническом обследовании, лечении и наблюдении пациентов, статистической обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке материалов для публикаций и докладов, внедрении результатов в клиническую практику.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1. Эпидемиология COVID-19 и инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

SARS-CoV-2, возбудитель COVID-19, связан со значительным сердечно-сосудистым риском и может сопровождаться ОКС, синдромом такоцубо, миокардитом и спонтанной диссекцией коронарных артерий [64].

Вспышка пандемии COVID-19 привела к масштабной реорганизации медицинских учреждений, ограничению доступа к неотложной медицинской помощи и сокращению или даже прекращению плановых процедур [122]. Пандемия оказала значительное давление на системы здравоохранения во всем мире, особенно в странах с ограниченными ресурсами, повлияв на оказание медицинских услуг, управление человеческими ресурсами, использование медицинских учреждений и цепочки поставок лекарственных средств и медицинского оборудования [124]. Это не только напрямую повлияло на системы здравоохранения, но и выявило ранее существовавшие пробелы, нарушив работу служб профилактики и лечения различных заболеваний [124]. Задержки в предоставлении медицинских услуг, отмена запланированного лечения и нехватка медицинских работников, лекарств и технологий способствовали этим сбоям [108].

Исследования показывают, что недостатки в системе здравоохранения в сочетании с проблемами доступа к медицинской помощи во время пандемии оказали существенное влияние на госпитализацию и уход при инфаркте миокарда [176]. ИМпST является критическим состоянием, зависящим от времени реперфузии, и быстрое направление на первичное ЧКВ является ключом к оптимальному лечению. Во всем мире было отмечено снижение числа случаев ОКС во время пандемии COVID-19, что подтверждает международное исследование по ОКС с подъемом сегмента ST и COVID-19, которое

представляет собой многонациональный многоцентровой ретроспективный реестр, целью которого является представление оценок заболеваемости и исходов ИМпСТ во время пандемии COVID-19. В своем отчете авторы описали сокращение количества процедур ЧКВ, задержки в лечении ИМпСТ и увеличение внутрибольничной смертности в Европе во время пандемии COVID-19 по сравнению с периодом до пандемии [97].

Вероятными причинами снижения количества обращений с ОКС могут служить социальная изоляция и изменение образа жизни, опасения при посещении медицинских учреждений и высокая нагрузка на системы здравоохранения на пике пандемии [33]. Кроме того, социальная изоляция от членов семьи могла способствовать снижению уровня выявления острого инфаркта миокарда, особенно среди пожилых людей, которые сами по себе относятся к группе высокого риска, что косвенно можно подтвердить увеличением количества случаев внезапной сердечной смерти на дому во время пандемии [89].

Сокращение числа обращений за медицинской помощью по поводу ИМпСТ является серьезной проблемой. Упущенная возможность лечения может в конечном итоге привести к большему количеству долгосрочных последствий, учитывая отсутствие экстренного лечения и мер вторичной профилактики [1]. Лица, пропустившие неотложное лечение, могут иметь более высокий риск сердечной недостаточности, постинфарктной стенокардии, вторичной митральной регургитации, жизнеугрожающих аритмий, ишемической кардиомиопатии и неблагоприятных исходов [142]. Более того, у пациентов трудоспособного возраста несвоевременная реваскуляризация приводит к неблагоприятному прогнозу, влияя на продуктивность общества и, следовательно, значительно увеличивая социальные и экономические издержки [156].

Во время пандемии COVID-19 на многих континентах наблюдались различия в частоте и распространенности ОКС, особенно ИМпСТ.



Исследование, проведенное в 2020 году Северной Америке, выявило снижение случаев ИМ на 19% во время пандемии. Среди пациентов, получавших первичное ЧКВ во время карантина, наблюдалось увеличение времени «симптом-баллон» на 44 минуты [101]. Одновременно в другом исследовании сообщалось о постоянных госпитализациях с ИМпСТ во время карантина, хотя и со значительным увеличением временных интервалов между появлением симптомов до первого обращения к врачу [135]. В исследовании, проведенном Зительни Е. и соавторами, было выявлено, что количество госпитализаций с ИМпСТ снизилось на 9,5% по сравнению со среднемесячными показателями 2018 и 2019 годов. Более того, в период с января по март 2020 года число случаев снизилось на 14,6%, что стало первым случаем за два года, когда в марте было зарегистрировано меньше случаев, чем в январе [193]. В совокупности эти результаты подчеркивают влияние пандемии на частоту ИМпСТ и характер оказания медицинской помощи.

В исследовании, проведенном в Великобритании, зафиксировано снижение числа госпитализаций с ОКС с середины февраля по конец марта 2020 года, за которым последовал частичный спад с апреля по май 2020 года, затронувший все типы ОКС, включая ИМпСТ [95]. Другое исследование выявило различия в частоте госпитализаций по поводу ОИМ среди лиц из числа чернокожих, азиатов и этнических меньшинств в эпоху COVID-19, при этом у данной группы пациентов частота госпитализаций была выше, особенно среди молодых мужчин с ИМпСТ [159]. Более того, во время пандемии у описанной группы были заметно более высокие показатели госпитальной и семидневной летальности по сравнению с периодом до пандемии.

В Европе также было проведено большое количество исследований, оценивающих частоту встречаемости ИМпСТ во время пандемии. В Италии наблюдалось значительное снижение числа как предполагаемых, так и подтвержденных случаев ИМпСТ по сравнению с предыдущим годом до пандемии, несмотря на организацию медицинской помощи, нацеленную на

стратегию ранней реперфузии [166]. В другом исследовании отмечалось, что пациенты пожилого возраста чаще откладывали обращение за медицинской помощью, что приводило к двукратному увеличению показателей госпитальной смертности [79]. Аналогичным образом, Хогель-Моро и соавторы подчеркнули трехкратное увеличение времени ишемии при лечении ИМпST, в первую очередь из-за задержек, связанных с тяжелым состоянием пациентов [130]. Кроме того, в другом исследовании были проанализированы данные пациентов, перенесших первичное ЧКВ по поводу ИМпST в течение 24 часов, что выявило значительное снижение среднего числа случаев ИМпST в месяц в период карантина по сравнению с периодом до карантина, наряду с увеличением задержек от появления симптомов до первого обращения к врачу [136].

Исследование в Японии показало более чем 10% сокращение госпитализаций по поводу ИМпST во время пандемии COVID-19 [134]. Аналогичным образом, исследование, проведенное в Индии, также продемонстрировало снижение случаев ИМпST во время пандемии COVID-19 [172]. В Китае также наблюдалось сокращение обращений пациентов с ИМпST за медицинской помощью, задержки в сроках лечения, изменения в стратегиях реперфузии и увеличение госпитальной смертности и сердечной недостаточности [145].

Исследование 2020 года в Новой Зеландии выявило снижение числа госпитализаций по поводу ОКС в течение пятинедельного периода карантина по сравнению с периодом до карантина, в первую очередь из-за меньшего количества госпитализаций по поводу пациентов ИМбпST, хотя для ИМпST не наблюдалось существенных изменений [177]. Исследование в Австралии показало снижение общего числа пациентов с ОКС во время пандемии при более высокой частоте встречаемости ИМпST [63].

Исследования, проведенные в ЮАР, показали небольшое снижение частоты госпитализаций по поводу ОКС во время пандемии. В марте 2020 года по сравнению с предыдущим годом количество госпитализаций по поводу

ИМбпST незначительно увеличилось, однако, значимых изменений в количестве госпитализаций по поводу ИМпST не наблюдалось [100]. После введения мер полной изоляции наиболее существенные изменения в количестве госпитализаций с ОКС наблюдались по поводу нестабильной стенокардии (НС): снижение на 43% объясняется неблагоприятными изменениями в масштабах госпитализаций со всеми ОКС, в том числе неуточненными, ИМбпST и ИМпST. Аналогичным образом, в другом исследовании сообщалось о значительном снижении числа случаев ОКС во время пандемии по сравнению с предыдущим годом, при этом самый низкий показатель составил 46% [155].

Согласно данным Российского регистра острого инфаркта миокарда – РЕГИОН–ИМ отмечается позднее обращение пациентов за медицинской помощью [19]. В стационарах Российской Федерации за период с июня 2020 по май 2021 г. отмечалось снижение общей заболеваемости НС и увеличение количества ИМ, что также указывало на позднее обращение пациентов [17]. Согласно проведенному анализу первичной заболеваемости острым и повторным инфарктом миокарда в РФ в период пандемии отмечается значительное снижение показателей в 2020-2021 гг. и рост в 2022 г., однако, как отмечают авторы, это может быть связано с особенностями статистического учета заболеваний [10].

## **1.2. Патофизиология развития инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на фоне COVID-19**

Острый инфаркт миокарда – это тяжелая форма повреждения миокарда с патологическими характеристиками, такими как новые ишемические изменения на ЭКГ (например, развитие патологических зубцов Q); аномалии (гипокинез, акинез) движения стенок миокарда по данным ЭХО-КГ; и выявление коронарного тромба с помощью ангиографии, включая внутрикоронарную визуализацию, требующее экстренного неинвазивного или интервенционного лечения. Инфекция SARS-CoV-2 может вызвать три из четырех типов ИМ,

определенных четвертым универсальным определением: тип 1, тип 2, 4a и 4b [74]. ИМ 1-го типа вызван атеротромботической ИБС. Во время пандемии COVID-19 системный васкулит, микрососудистая дисфункция, активация тромбоцитов и нарастающее воспаление совместно способствуют увеличению тромботической нагрузки, приводящей к нестабильности атеросклеротических бляшек. ИМ 2-го типа определяется несоответствием между поступлением кислорода в коронарные артерии и потребностью в нем, что усиливается цитокиновым штормом и гипоксемией, связанной с ОРДС. Кроме того, при тяжелой форме COVID-19 обычно наблюдается метаболический ацидоз, приводящий к сдвигу кривой диссоциации кислород-гемоглобин вправо и ухудшению сродства гемоглобина к кислороду. С другой стороны, лихорадка и воспалительные состояния повышают метаболические потребности органов и тканей. ИМ типа 4a и 4b – это разновидность ИМ, связанного с чрескожным коронарным вмешательством, в том числе характеризующаяся тромбозом стента. У пациентов, инфицированных COVID-19, это событие могло быть вызвано постоянной системной тромботической нагрузкой, поскольку инфекция SARS-CoV-2 независимо ассоциировалась пятикратным увеличением риска внутрибольничного тромбоза стента. ИМ типа 4a и 4b также может быть результатом неоптимальной установки стента из-за экстренной реваскуляризации у гемодинамически нестабильных пациентов [170].

Основной мишенью для SARS-CoV-2 являются дыхательные пути, что обуславливает основные клинические проявления COVID-19, однако он имеет множество проявлений системного заболевания и может поражать ССС, а также приводит к нарушениям свертываемости крови и тромботическим осложнениям как в венозном и в артериальном русле [88]. Считается, что это вторичный процесс, вызванный каскадом воспаления, активацией тромбоцитов, эндотелиальной дисфункцией и застоем крови [92].

Острое миокардиальное повреждение у пациентов с COVID-19 имеет множество механизмов, включая прямое повреждение рецепторов

ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) на миоцитах [153]. АПФ2 не только выполняет функцию рецептора SARS-CoV-2, но также может регулировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), снижая избыточное количество ангиотензина II в тканях. АПФ2 катализирует ангиотензин I в ангиотензин 1-9 и действует на ангиотензин II, превращая его в ангиотензин 1-7. Ангиотензин 1-9 и ангиотензин 1-7 могут бороться с сужением сосудов и уменьшают воспаление. Когда SARS-CoV-2 связывается с АПФ2 через спайк-белок, блокируется мембранный рецептор АПФ2. Снижение уровня АПФ-2 приводит к повышению уровня ангиотензина II, который отвечает за усиление артериальной вазоконстрикции и повышение артериального давления, а также может вызвать высвобождение воспалительных цитокинов [163]. Таким образом, у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, активируется РААС.

ССЗ и сахарный диабет являются наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями среди пациентов с COVID-19, требующих госпитализации. Метаанализ, опубликованный в 2020 году, показал распространенность артериальной гипертензии, ССЗ и диабета в 17,1%, 16,4% и 9,7% соответственно среди 1527 пациентов с COVID-19 в Китае [77]. Наличие сопутствующих ССЗ обычно ассоциируется с более высокой госпитальной смертностью, риском тромбоэмболии и возникновением септического шока. Многочисленные исследования связывают артериальную гипертензию с более высоким риском развития тяжелого течения COVID-19 [71,164], а пациенты с COVID-19 и гипертонией имели более высокий риск госпитальной летальности по сравнению с лицами без артериальной гипертензии [142]. Таким образом, было выдвинуто предположение, что у пациентов с артериальной гипертензией уже активирована РААС и имеется воспаление. Возможно, взаимодействие данных факторов с тяжелым воспалительным процессом, вызванным вирусом SARS-CoV-2, приводит к дисбалансу между вызванной инфекцией увеличением метаболических потребностей и снижением сердечного резерва, особенно среди пожилых мужчин [91]. В контексте лечения пациентов с COVID-19 и ССЗ,

использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II 1 типа (БРА) вызывало дискуссии. ИАПФ снижает уровень ангиотензина II, что приводит к вазодилатации, диурезу и снижению высвобождения воспалительных цитокинов. Поскольку повышенная экспрессия АПФ2 способствует повышению тропности SARS-CoV-2, облегчая его проникновение в клетки и повышая вирулентность COVID-19, существовали опасения, связанные с применением ингибиторов РААС, так как они потенциально могли усиливать экспрессию АПФ2 [102]. Однако на сегодняшний день принято считать, что назначение ИАПФ и БРА для пациентов с COVID-19 является безопасным и эффективным [59,109].

Исследования механизмов сердечно-сосудистых повреждений, вызванных COVID-19, позволили выдвинуть несколько гипотез: Ранние теории, предполагавшие, что острое миокардиальное повреждение при COVID-19 является результатом острого вирусного миокардита, были опровергнуты. Случаи, соответствующие гистологическим критериям миокардита, встречаются редко [62,126]. В 2021 году Халушка М.К. и Вандер Хайде Р.С. опубликовали результаты исследования, в котором проанализировали 277 случаев аутопсии пациентов с COVID-19. Они пришли к выводу, что истинная распространённость миокардита, вероятно, значительно ниже (менее 2 %), чем предполагалось ранее. Вместо этого в 47,8% случаев были обнаружены другие гистопатологические изменения ССС, которые потенциально связаны с COVID-19, такие как макро- или микрососудистые тромбы, воспаление или внутрипросветные мегакариоциты. Эти результаты указывают на то, что воспаление, избыточное высвобождение цитокинов, тромбоэмболические явления и генерализованный тромбгеморрагический синдром являются основными механизмами повреждения миокарда [37]. В соответствии с этими данными, в новом отчёте о клинических случаях было отмечено, что у одного пациента наблюдалась инфильтрация воспалительными клетками с дегенерацией кардиомиоцитов. У другого пациента был обнаружен интерстициальный отёк без инфильтрации

воспалительными клетками. Это состояние может быть вызвано системной воспалительной реакцией, связанной с сепсисом.

Другим вероятным механизмом является ишемия миокарда, вызванная системной гипоксией. Многососудистый микротромбоз, спазм коронарных артерий и системный воспалительный ответ из-за цитокинового шторма и эндотелиальной дисфункции на фоне тяжелого течения COVID-19 с ОРДС могут быть вероятными факторами, способствующими разрыву атеросклеротической бляшки [153]. Некоторые исследования указывают на наличие связи между инфекционными заболеваниями, сосудистым воспалением и атеросклеротическим риском [65].

После проникновения SARS-CoV-2 в эпителиальные клетки с последующей репликацией в тяжелых случаях происходит патологическая гиперактивация иммунного ответа, что обуславливается клиникой цитокинового шторма и высвобождением в системный кровоток множества цитокинов и хемокинов, в частности ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ18, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), ИФН $\gamma$ -индуцируемого белка, ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$ , моноцитарного хемоаттрактантного белка (МХБ1), макрофагального воспалительного белка 1 $\alpha$  (МВБ1 $\alpha$ ), а также маркеров воспаления. По мере снижения уровня ангиотензина II повышается проницаемость сосудов и снижается способность к вазодилатации ввиду дисбаланса соотношения ангиотензина II/брадикинина. Системное воспаление изменяет коронарный кровоток, приводя к активации и разрыву уже существующих атеросклеротических бляшек и вызывает инфаркт миокарда 1 типа с обструкцией коронарных артерий. Кроме того, повышается степень микрососудистой резистентности у пациентов с коронарным синдромом X. Таким образом, при COVID-19 также встречается ОКС без атеротромбоза [78].

Тедеш Д. и соавторы в своей работе сообщили о случае острого массивного коронарного тромбоза у пациента с COVID-19 без ранее существовавшего коронарного атеросклероза, подтвержденного коронарной ангиографией [65]. В то время как воспалительные и протромботические маркеры были нормальными при поступлении, с развитием клиники ОКС они значительно повысились [182], что указывает на роль васкулита при COVID-19 в развитии инфаркта миокарда 2 типа. Протромботические эффекты или эндотелиальная дисфункция при SARS-CoV-2 также могут вызвать либо местный коронарный тромбоз, либо дистальную эмболию и способствовать развитию инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА). С другой стороны, ИМБОКА и малосимптомная инфекция SARS-CoV-2 могут возникнуть одновременно в качестве двух независимых друг от друга патологических процесса [117].

Системный характер сосудистой воспалительной реакции, вызванный сопутствующими заболеваниями, является важнейшим фактором, влияющим на патогенез и прогрессирование СН и ремоделирование миокарда в отдаленном периоде [53]. Дисфункция кардиомиоцитов и патологическое ремоделирование внеклеточного матрикса возникают как следствие хронического воспаления, приводящего к ригидности миокарда и снижению податливости желудочков [99]. Системное воспаление при COVID-19 является одним из провоцирующих факторов, приводящим к прогрессированию СН с субклинической диастолической дисфункцией, а патологические изменения внеклеточного матрикса приводят к фиброзным рубцам, которые нарушают сократительную функцию и предрасполагают к развитию сердечной недостаточности [48,149]. При этом ремоделирование миокарда на фоне ИМ является адаптацией сердца с точки зрения изменения размера, формы и функции камер сердца под влиянием различных регулирующих факторов, включая механическую, нейрогуморальную и иммунную среду сердца, ишемию и реперфузионное повреждение, энергетический метаболизм и генетические факторы [139]. На



ранней стадии инфаркта миокарда преднагрузка увеличивается в качестве компенсаторной адаптивной реакции на механический и физиологический стресс, который снижает сердечный выброс, вызывая гипертрофию кардиомиоцитов и последующую гипертрофию миокарда. Снижение систолической функции сердца и вторичное увеличение объема левого желудочка могут привести к повышению напряжения стенок и потребления кислорода, что в конечном итоге приводит к ремоделированию и развитию СН в ответ на повышенную преднагрузку и постнагрузку [127].

### **1.3. Клинические особенности острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на фоне COVID-19**

Клиническая картина ОКС у пациентов с COVID-19 может быть замаскирована особенностями течения самого инфекционного заболевания. Большинство пациентов с COVID-19 и признаками повреждения миокарда поступают в больницу с типичными симптомами инфекции SARS-CoV-2: лихорадка, кашель, одышка и двусторонние инфильтративные изменения в легких [7]. Диагноз ОКС в этом случае может быть не установлен своевременно, медицинский персонал должен сосредоточиться на всем комплексе клинических проявлений и данных обследования (ЭКГ, эхокардиография, тропонин).

Пациентов с инфекцией COVID-19 можно условно разделить на две категории. В первую группу входят пациенты, где SARS-CoV-2 обнаруживается у пациентов с хроническими ССЗ и классическими факторами риска. В этом случае ОКС является следствием атеротромбоза, задействованы классические патогенетические механизмы, инфекция COVID-19 может протекать независимо от них, что является закономерным течением заболевания. Во вторую группу входят пациенты с первичной инфекцией. Такие пациенты обычно болеют SARS-CoV-2 не менее двух недель. ОКС развивается на фоне этой инфекции при наличии эндотелиальной дисфункции, иммунного васкулита и гиперкоагуляции, являющихся ведущими патогенетическими механизмами при COVID-19 [167]. В

этом случае может быть включено несколько механизмов: спазм коронарной артерии, диссекция ее, дистальная коронарная эмболия и/или нарушения коронарной микроциркуляции. Важной особенностью может стать появление дисбаланса между доставкой и потребностью миокарда в кислороде в результате острой дыхательной недостаточности и тахикардии или даже сепсиса, обуславливая клинику инфаркта миокарда 2 типа. Таким образом, внимание врача при ОКС с фоновой инфекцией SARS-CoV-2, помимо классических факторов риска, должно быть направлено на оценку механизмов, связанных с развитием ИМ типа 2 и наличие вазоспазма. Также важно исключить последствия эндотелиальной дисфункции и васкулита при COVID-19, который может осложняться нетравматическим разрывом интимы и образованием ложного просвета. Диссекция коронарной артерии может происходить как в неповрежденном, так и в атеросклеротически пораженном коронарном русле.

Дифференциальный диагноз COVID-19 и инфаркта миокарда является проблемой для клиницистов [13,27]. Например, среднее время постановки диагноза ИМпСТ до пандемии в госпитале Таиланда составляло 7 минут, во время пандемии среднее время увеличилось до 59 минут [85]. Давящие боли за грудиной и тяжесть в грудной клетке являются широко распространенным симптомом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19. Боль, как правило, плохо локализована и может быть связана с одышкой, обусловленной пневмонией. С этим осложнением связана выраженная гипоксемия, которая вместе с тахикардией может привести к боли в груди и электрокардиографическим изменениям, указывающим на ишемию миокарда. В отечественной работе, направленной на изучение клинических симптомов ИМ на фоне COVID-19, было выявлено, что типичная клиника ОКС манифестировала у 68,3% пациентов, тогда как атипичный вариант встречался у каждого пятого, а смешанный вариант наиболее часто выявлялся у женщин [36]. Наличие инфекции COVID-19 может затруднить дифференциальный диагноз,

так как могут присутствовать одышка и респираторные симптомы, которые могут предшествовать или вызвать клинику ОКС [87,89].

#### **1.4. Лабораторные особенности диагностики острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и COVID-19**

Наиболее часто используемые анализы крови, необходимые для обследования пациентов с COVID-19 с ССЗ: N-концевой (NT)-про натрийуретический пептид мозга (BNP), высокочувствительный тропонин I/N (вчТн I/N), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), D-димер и ферритин [105].

Лабораторные показатели, указывающие на быстрое ухудшение состояния у пациентов с COVID-19, в основном представлены тропонином I (вчТн I), С-реактивным белком (СРБ), D-димером и повышенными воспалительными маркерами (ИЛ-6, ФНО $\alpha$ ), отражающими клинику цитокинового шторма [167].

Повышенный уровень вчТн I является важным прогностическим фактором, который должен быть определен при поступлении в стационар и контролироваться во время лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19 [26], а также при возникновении или ухудшении осложнений ССЗ. Поскольку повышение уровня тропонина у пациентов с инфекцией COVID-19, вероятно, ниже, чем в большинстве случаев ОКС или острого миокардита, Европейская ассоциация чрескожных сердечно-сосудистых вмешательств (EAPCI) предлагает рассматривать только значимое повышение (>5 раз превышающее верхний нормальный предел) у пациента, который не тяжело болен, чтобы заподозрить COVID-19 и ИМ [104].

У пациентов с ИМпST и COVID-19, по сравнению с пациентами с ИМпST без COVID-19 чаще наблюдается лейкоцитоз, увеличение креатинина сыворотки крови, СРБ и СОЭ, а также D-димера [12,36,87,148]. Высокие концентрации ИЛ-6 и СРБ в плазме, а также повышение СОЭ, по-видимому, могут отражать интенсивность воспаления и вероятность разрыва атеросклеротической бляшки [23]. Таким образом, ИЛ-6 и СРБ рассматривают в качестве независимых

предикторов будущих клинических нежелательных событий, таких как инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, ишемический инсульт и заболевания периферических артерий у симптомных и бессимптомных пациентов с COVID-19 [39,92]. Высокий уровень гликемии при поступлении у пациентов с ИМпСТ, подвергшихся ЧКВ, является независимым предиктором развития феномена no-reflow во время процедуры, а также госпитальной летальности и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Major adverse cardiac events - MACE) [4]. Гипергликемия у пациентов с ОКС и COVID-19, вне зависимости от наличия СД, была связана с худшими прогнозами, при этом повышение глюкозы в крови может считаться как маркером тяжести, так и непосредственно повреждающим фактором. [31,43].

COVID-19 вызывает не только гипоксическое и микрососудистое повреждение, обусловленное цитокиновым штормом, но и гиперактивацию тромбоцитов, при этом уровень тромбоцитов снижается из-за их усиленного разрушения и уменьшения производства [32]. На данный момент существует ряд работ, указывающих на лабораторные изменения показателей тромбоцитов, ассоциированных с SARS-CoV-2. При COVID-19 часто отмечается снижение количества тромбоцитов с одновременным повышением среднего объема тромбоцитов (MPV), ширины распределения тромбоцитов (PDW) и соотношения крупных клеток тромбоцитов (P-LCR), при том данные изменения ассоциированы с высокой летальностью [73,168,179]. Более высокие значения MPV, PDW и тромбокрит (PCT) при одинаковом уровне тромбоцитов, а также более низкие значения лимфоцитов и более высокий уровень отношения абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному объему лимфоцитов (PLR) на момент госпитализации могут свидетельствовать о более выраженной активации тромбоцитов, что вызвано воспалением и иммуносупрессией, характерными для COVID-19 [55]. Несмотря на проводимую антиагрегантную терапию у пациентов с COVID-19 и ИМпСТ по данным агрегометрии отмечается

повышенная остаточная активность тромбоцитов, что потенциально может увеличивать риски повторных тромботических событий [20,35,88].

### **1.5. Инструментальная диагностики при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST на фоне COVID-19**

Основная проблема терапии ОКС при COVID-19 заключается в увеличении продолжительности принятия решения о необходимости проведения ЧКВ [151]. Для пациентов чей вероятный диагноз ИМпСТ является сомнительным из-за нетипичных симптомов, повышения сегмента ST без реципрокности или других нехарактерных изменений на ЭКГ, требуется дополнительная неинвазивная оценка [54].

На данный момент не были описаны конкретные изменения электрокардиограммы (ЭКГ) у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, а неспецифические изменения сегмента ST-T наблюдаются до 30% у пациентов с пневмонией SARS-CoV-2 [116]. Можно предположить, что общий минимальный уровень повреждения миокарда, связанный с инфекцией, не приводит к характерным проявлениям ЭКГ у большинства пациентов, однако авторы систематического обзора по миокардиту при COVID-19 описали аномалии сегмента ST у 71% пациентов [123]. Стоит отметить, что перенесенная COVID-19 у пациентов с ИМпСТ существенно влияет на вариабельность сердечного ритма в первые 6 месяцев после коронарного события [30].

Рутинное использование эхокардиографии (ЭХО-КГ), которая всегда считалась необходимым методом для дифференциальной диагностики ССЗ, по мнению ряда авторов, должно быть пересмотрено в период пандемии ввиду высокого риска заражения медицинского персонала [89]. Наличие нарушения локальной сократимости при эхокардиографии повышает вероятность выявления острого атеротромботического поражения и может побудить клиницистов выполнить инвазивную КАГ при стертой клинике коронарной недостаточности и пограничных значениях лабораторных маркеров

повреждения миокарда. Отсутствие региональных изменений может обеспечить уверенность и привести к альтернативным неинвазивным методам визуализации, таким как мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий (МСКТ-КАГ) или магнитно-резонансная томография сердца. Несколько недавних исследований показали изменение геометрии камер сердца у большинства пациентов с COVID-19. Наиболее частыми находками является расширение правого желудочка (ПЖ). Наличие расширенного ПЖ и легочной гипертензии указывает на необходимость выполнения контрастной МСКТ, чтобы исключить легочную эмболию и отличить состояние от ОРДС. Таким образом, эхокардиография может изменить тактику дальнейших диагностики и лечения у пациентов с COVID-19 [49,180].

Недавний систематический обзор сообщает о неоднородных результатах: фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) у большинства пациентов превышала 50%, при этом диастолическая функция ЛЖ практически не оценивалась, поражение ПЖ встречалось часто, но использование различных критериев затрудняет установление четкой связи с более высокой смертностью [98]. В современных научных работах, посвящённых анализу эхокардиографических показателей у больных с COVID-19, основное внимание уделяется оценке состояния ПЖ. Исследование Ишая Секелли (2020) продемонстрировало сохранение систолической функции ЛЖ у большинства пациентов с COVID-19, однако выявило распространённость диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ и снижение сократительной способности ПЖ [171]. Ретроспективный анализ 2266 случаев госпитализации в Медицинском центре Университета Раша подтвердил прогностическую значимость изменений ПЖ: у пациентов с дилатацией ПЖ риск летальности в течение 60 дней возрастал вдвое [107].

Что касается пациентов, госпитализированных из-за COVID-19 с подозрением на ОКС, Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) рекомендует проводить оценку предтестовой

вероятности на основе симптомов, ЭКГ, возраста, пола, анамнеза и сердечно-сосудистых факторов риска; использовать МСКТ-КАГ для промежуточного риска и резервировать рентген-операционные только для случаев НС и ИМбпST с очень высоким риском и ИМпST [96,146]. Был предложен ряд модифицированных протоколов ультразвукового исследования на месте оказания медицинской помощи (POCUS) с использованием мобильных ультразвуковых аппаратов для пациентов с COVID-19, сокращающих время исследования на 79% [96,106,175,187].

### **1.6. Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, развившегося на фоне COVID-19**

Пандемия COVID-19 не должна ставить под угрозу своевременную реперфузию пациентов с ИМпST. В соответствии с действующими рекомендациями по диагностике и лечению ИМпST реперфузионная терапия показана пациентами с симптомами ишемии продолжительностью <12 ч и стойким повышением сегмента ST [34,60]. Проведение первичного ЧКВ, как оптимального метода реперфузионной терапии у пациентов с ИМпST, на ранних стадиях пандемии по некоторым оценкам сократилось до 40-50% [132]. Также во время карантина было отмечено увеличение времени «дверь-баллон», что могло повлиять на исходы лечения [94]. У пациентов с ИМпST с сопутствующим COVID-19 было трудно поддерживать целевые показатели по времени реваскуляризации (<120 минут), в том числе ввиду атипичной симптоматики, что способствовало отсрочке вмешательств и более высокой смертности [125]. Отечественные авторы отметили двукратное увеличение среднего времени доставки от возникновения боли до приемного покоя сосудистого центра во время пандемии, в то время как значительных задержек времени от двери до реперфузии не наблюдалось [15].

Во время пандемии COVID-19 во всем мире был отмечен значительный переход от ЧКВ к фибринолитической терапии, при этом частота реперфузии

достигла в некоторых случаях 88,9%. Данная схема лечения включала двойную антитромбоцитарную терапию с болюсным введением нагрузочных доз гепарина [115]. Несмотря на предложения ряда авторов использовать тромболитическую терапию в качестве предпочтительного начального способа реперфузии для защиты медицинских работников [161], первичное ЧКВ ассоциируется с лучшими результатами у пациентов с ИМпСТ по сравнению с тромболизисом и должно быть предпочтительной стратегией реперфузии даже во время продолжающейся пандемии. В многочисленных исследованиях было показано, что первичное ЧКВ имеет лучшие результаты с точки зрения достижения коронарного кровотока по шкале TIMI в инфаркт-связанной артерии. Кроме того, большинству пациентов, получающих тромболитическую терапию без ЧКВ, в конечном итоге требуется ЧКВ, в том числе и спасительное. Пациенты с COVID-19 подвержены коагулопатиям, таким образом, пациенты, получающие тромболизис, будут подвержены повышенному риску смертельных осложнений, таких как внутричерепное кровоизлияние или геморрагический шок [147]. Взятые вместе, даже в условиях COVID-19, соотношение риска и пользы свидетельствуют о необходимости выбора первичного ЧКВ, а не тромболизиса [189]. Риск воздействия на медицинских работников инфекционного патогена в лабораториях катетеризации сердца может быть сведен к минимуму за счет эффективного использования средств индивидуальной защиты [128]. Стоит отметить, что частота применения инвазивной стратегии по данным североамериканского регистра NACMI со временем увеличилась с 77% в 2020 г. до 86% в 2021 г., благодаря чему смертность у пациентов с ИМпСТ и COVID-19 в 2021 г. снизилась на 25% по сравнению с 2020 г. [185]. Новым методом лечения, который оказался весьма полезным для эффективного лечения пациентов с минимизацией риска заражения медицинских работников стало роботизированное ЧКВ. По сравнению со стандартным ЧКВ, использование робота в операционной позволило дистанционно проводить оперативное вмешательство, значительно сократив контакты между людьми во время



пандемии, а также снизив радиационное облучение. Было отмечено более длительное время процедуры (более 10 минут по сравнению со стандартным ЧКВ), но во время вирусных вспышек инфекционный контроль при одновременном проведении эффективного лечения может стать приоритетным [165,176].

По многочисленным сообщениям, преобладающим находками на КАГ у пациентов с ИМпСТ является наличие выраженного тромбоза независимо от атеросклеротического поражения, при этом часто встречалось многососудистое поражение и гораздо реже инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий [52,57,70]. Европейское общество кардиологов не рекомендует мануальную тромбаспирацию для рутинного применения (класс рекомендаций III, уровень доказательности A) [60]. Имеется ряд работ, указывающих на преимущество прямого стентирования и отсутствия влияния предварительной тромбаспирации на госпитальные исходы ИМпСТ [41,51]. Однако у пациентов с ИМпСТ и COVID-19 из-за большого объема тромбов увеличилась частота применения аспирационной тромбэктомии, а также ввиду высокого риска повторных тромбозов после ЧКВ увеличилась частота использования ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, таких как этифибатид и тирофибан, во время процедуры или через 24-48 часов после, однако результаты ЧКВ были не всегда оптимальными [22,80,97,137,182]. В последнее время появилась тенденция к более частому применению ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, в том числе и превентивному с целью снижения частоты развития феномена микроваскулярной обструкции «no-reflow», что является эффективным и безопасным подходом [38].

Одной из проблем во время пандемии COVID-19 стало увеличение количества тромбозов стента в остром и подостром периоде [16]. Так, исследование Хамаде А. и др. показало повышение до 21% (4 из 24 пациентов ИМпСТ при первичном ЧКВ) тромбоза стента [80]. Вероятным механизмом может выступать увеличение тромбогенности из-за тяжелого цитокинового

шторма, за которым следует активация каскада коагуляции и ингибирования тромбоцитов у пациентов с COVID-19. Примечательно, что назначение соответствующей комбинации двойной антиагрегантной терапии также является предметом обсуждения у пациентов с COVID-19. Некоторые сообщения поддерживают тикагрелор как мощный и обратимый ингибитор  $P_2Y_{12}$ , в то время как некоторые другие предпочитают использовать прасугрел из-за его высокой эффективности и отсутствия взаимодействия с терапией COVID-19 [81,162]. В исследовании, проведенном Али Н. Кая и соавторами, изучались различные схемы назначения ингибиторов  $P_2Y_{12}$ -рецепторов. Не было обнаружено достоверных различий по частоте кровотечений среди пациентов с COVID-19 и ИМпСТ, как во время пребывания в стационаре, так и в течение одного года наблюдения. Однако сердечная смертность была значительно выше в группе пациентов, принимавших клопидогрел, по сравнению с группами, принимавшими тикагрелор и прасугрел [140]. Сохранение высокого уровня остаточной активности тромбоцитов значительно повышает риск повторных реваскуляризаций. При отсутствии противопоказаний и высокого риска кровотечений предпочтительно использовать тикагрелор или прасугрел при имплантации стента. Рекомендуется применять индивидуальный подход, рассматривая возможность эскалации и деэскалации антиагрегантной терапии.

Современные методы визуализации, такие как внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оптическая когерентная томография, снижают частоту неблагоприятных событий, тромбозов стента, повторных реваскуляризаций и смертности от всех причин [138]. Однако, данные методики увеличивают время проведения ЧКВ, поэтому реже используются у пациентов с COVID-19 [83].

Проблема COVID-19 и реваскуляризации миокарда затронула не только эндоваскулярные вмешательства, но и кардиохирургию. Перенесенный COVID-19 может влиять на развитие раннего тромбоза коронарных шунтов после хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов с ишемической

болезнью сердца [42]. Стоит отметить, что пациенты, перенесшие COVID-19, имеют повышенный риск респираторных нарушений и высокий риск развития дыхательной недостаточности при хирургической реваскуляризации миокарда, а SARS-CoV-2 может поспособствовать развитию ОРДС в раннем послеоперационном периоде [14].

В начале пандемии были выдвинуты опасения в связи с применением ИАПФ, которые потенциально могли усилить проникновение SARS-CoV-2 в клетку через АПФ2. Однако, недавние исследования показали, что препараты для лечения ССЗ, такие как статины, ИАПФ, БРА и антикоагулянты, могут снижать риск госпитализации и неблагоприятных исходов при COVID-19 [74]. Когортное исследование, проведённое в 2022 году, показало, что приём БРА не увеличивал риск госпитализации и смерти в течение семи месяцев после заражения у пациентов с артериальной гипертензией и COVID-19, а прекращение приёма БРА было связано с увеличением госпитальной и семимесячной смертности от всех причин [112]. Другой метаанализ в 2023 году также показал, что терапия метформином при сахарном диабете 2 типа также помогает снизить госпитальную летальность от COVID-19 [143]. Данные иранского регистра COVID-19 и Организации медицинского страхования Ирана продемонстрировали, что использование лекарств для лечения основных хронических заболеваний, включая амлодипин, гидрохлоротиазид, лозартан, диуретики и метформин, снизило тяжесть COVID-19, [111]. Эти данные свидетельствуют о том, что не следует прекращать прием обычных лекарств в связи с лечением COVID-19.

### **1.7. Исходы и прогноз острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, развившегося на фоне COVID-19**

Многочисленные исследования говорят о неблагоприятных прогнозах у пациентов с ИМпST и COVID-19 [3]. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний, смертность от всех причин в США увеличилась

примерно на 50% по сравнению с периодом до пандемии [76]. Проспективное исследование, проведенное в Египте, показало, что у пациентов с COVID-19 с ИМпСТ внутрибольничная смертность увеличилась в три раза [110]. Кроме того, во время пандемии было обнаружено, что пациенты с ИМпСТ имеют более высокую потребность в различных методах механической поддержки кровообращения, а также имеют худшие исходы при ЧКВ и значительно более высокий уровень 30-дневной летальности [124]. У пациентов с ИМпСТ и COVID-19 отмечалось более продолжительное время госпитализации, большая потребность в нахождении в отделении реанимации и механической вентиляции легких [80].

Неблагоприятному течению и исходам ИМпСТ во время пандемии COVID-19 могли способствовать многочисленные факторы. По данным отечественного исследования, основанного на анализе 13585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области, авторы сделали вывод, что коморбидность – один из основных факторов риска внутрибольничной летальности, а индекс полиморбидности Charlson с 3 баллами и более достоверно предсказывает худшие исходы [21]. Ретроспективный анализ 170 случаев тяжелого течения COVID-19 показал, что наличие у пациентов неконтролируемой АГ, ХИБС и сниженной СКФ ассоциировано с прогрессированием инфильтративных изменений в легких и крайне тяжелым течением COVID-19 [44]. В международном регистре «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» также было выявлено значительное влияние коморбидности (наличие СД 2 типа, ожирения, АГ, ХБП и возраста старше 60 лет) на риск летального исхода. По данным регистра «АКТИВ» летальность пациентов составила 3,7%, что ниже, чем в регистре Италии, и соответствовала летальности в регистрах Китая и США [29]. Данные согласуются с ранними сообщениями об отдаленных исходах у пациентов, перенесших ОКС и ЧКВ, где основными предикторами, повлиявшими на 5-летнюю выживаемость стали ХБП, СД и АГ [40].

Немаловажную роль играли задержки в получении реперфузионной терапии, возникающие из-за опасений пациентов по поводу посещения медицинских учреждений во время пандемии, что увеличивало время ишемии и время «дверь-баллон» [28,63]. В польском исследовании, опубликованном в 2025 году, было отмечено увеличение времени от начала симптомов до госпитализации, что повлияло на госпитальную летальность и более высокую частоту кардиогенного шока во время пандемии COVID-19 [178].

Кроме того, нарушения стандартных протоколов ведения пациентов с ИМпСТ с сопутствующей инфекцией COVID-19 могут дополнительно повлиять на неблагоприятные исходы [72,170]. Во время пандемии у пациентов с успешно пролеченным ИМпСТ отмечалась повышенная госпитальная летальность и тяжелая сердечная недостаточность из-за задержки реперфузии в среднем на 20 минут [145]. Исследование, проведенное в США, показало, что у пациентов с ИМпСТ и COVID-19 были более высокие больничные расходы и более длительное время с момента поступления на ЧКВ по сравнению с пациентами без COVID-19 [133]. Во французском общенациональном когортном исследовании у пациентов с ОИМ и COVID-19 сочетание двух нозологий увеличило частоту смерти от всех причин по сравнению с неинфицированными пациентами с ОИМ, однако, худший прогноз не был вызван сердечно-сосудистой смертью [157]. Напротив, по данным многоцентрового ретроспективного когортного исследования, проведенного в Северном Китае у пациентов с ОИМ и положительным результатом SARS-CoV-2, несмотря на большее время реперфузии и более высокий риск левожелудочковой недостаточности смертность в больницах не отличалась в зависимости от периода времени или статуса заражения COVID-19 [86]. Тем не менее во многих исследованиях сообщалось о худших результатах у пациентов с ИМпСТ с сопутствующим диагнозом COVID-19 по сравнению с контрольной группой без COVID-19, включая более высокие показатели летальности, большую продолжительность пребывания в стационаре и повышенный риск тромбоза

стента [72]. После ЧКВ у пациентов с COVID-19 с ИМпСТ чаще развился тромбоз стента и кардиогенный шок по сравнению с пациентами без COVID-19. Кроме того, у более чем половины пациентов с COVID-19 с ИМпСТ может развиться сердечная недостаточность на разных стадиях, у этих пациентов наблюдается повышенная частота остановки сердца [66]. Пациенты с COVID-19, ИМпСТ и сердечной недостаточностью чаще нуждались в эскалации антиагрегантной терапии для предотвращения острого и подострого тромбоза стента [137]. Фатальное осложнение ЧКВ – тромбоз стента, встречалось до 10 раз чаще у инфицированных и даже вакцинированных против COVID-19 пациентов из-за воспаления и гиперкоагуляции [173]. Кардиогенный шок также чаще встречался у пациентов с ИМпСТ, развившимся на фоне COVID-19. COVID-19 является независимым фактором риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ИМ, приводящим к более высокой госпитальной смертности, повышенному риску долгосрочных сердечно-сосудистых событий, развивающихся в рамках постковидного синдрома [2,25,131]. Распространенность различных сердечных и некардиальных осложнений, заболеваемость и смертность среди госпитализированных пациентов с ИМпСТ с сопутствующей инфекцией COVID-19 остаются недостаточно изученными [131].

Сложные патогенетические механизмы при COVID-19 могут приводить к развитию ИМпСТ, усложняя первичную диагностику ввиду схожих симптомов, а также ухудшать ближайшие и отдаленные прогнозы для данных групп пациентов. Бремя пандемии оказывало большое давление на системы здравоохранения, снижая количество обращений и объем оказываемой помощи по неинфекционным нозологиям, что в дальнейшем могло способствовать увеличению количества пациентов с тяжелыми хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Особенности дифференциальной диагностики и верификации ИМпСТ с COVID-19 при среднетяжелом и тяжелом течении, а также методы реперфузии, нерешенные вопросы антиагрегантной терапии,

высокая частота коагулопатий и худших результатов лечения у данной группы пациентов ставят перед клиницистами сложную задачу.

### **1.8. Влияние полиморфизма PAI-1 4G/5G на развитие ишемической болезни сердца и COVID-19**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой заболевание, ассоциированное с взаимодействием множества генетических факторов, образа жизни и факторов окружающей среды, ускоряющих его развитие [162]. Установлено несколько факторов риска ИБС: чрезмерное употребление алкоголя, курение, отягощенный семейный анамнез, артериальная гипертензия, сахарный диабет и гиперлипидемия [8,191]. Широко распространено мнение, что ИБС и связанные с ней факторы риска в значительной степени детерминированы генетическими особенностями [6,129].

Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) считается важным регуляторным элементом фибринолиза. Подавление фибринолиза из-за высоких концентраций PAI-1 в плазме и повышенных концентраций фактора VII, фибриногена и фактора Виллебранда в плазме связаны с развитием инфаркта миокарда. Повышенные уровни PAI-1, по-видимому, повышает риск атеротромботических осложнений, а также может способствовать прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний [188]. В экспериментальной работе Ренкенс Р. и соавторы доказали, что PAI-1 может обладать провоспалительными свойствами, участвуя, таким образом, в развитии ИБС [181].

На концентрацию PAI-1 в плазме крови могут влиять несколько полиморфизмов в промоторной области гена *PAI-1*, включая распространенный полиморфизм с одним основанием (4 или 5 гуанин) в промоторной области гена -675 [121]. У субъектов, гомозиготных по аллелю 4G, концентрация PAI-1 в плазме крови примерно на 25% выше, чем у субъектов, гомозиготных по аллелю 5G [67]. Метаанализ 53 исследований, включавший в общей сложности 20921

пациента с ИБС подтвердил, что полиморфизм *PAI-1 4G/5G* может способствовать индивидуальной предрасположенности к ИБС [152].

Исследования, посвящённые изучению роли активаторов и ингибиторов плазминогена в развитии тромбозов, связанных с COVID-19, показали, что у пациентов в плазме повышается уровень белков PAI-1 и изменяется при нарастании тяжести клинических проявлений COVID-19. Увеличение активности PAI-1 приводило к подавлению выработки плазмина и ингибированию фибринолиза при COVID-19 и было связано с повышением воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-8, ИЛ-6, трансформирующий фактор роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) и ФНО- $\alpha$  [183]. Повышение уровня PAI-1 является независимым предиктором развития тяжёлой формы COVID-19 [82].

Основываясь на том, что *PAI-1 4G/5G* играет важную роль в развитии нарушений гемостаза и воспалительных процессов, Матсуяма Т. с соавторами предположили, что эта мутация может быть связана с COVID-19, ввиду того, что усиление экспрессии *PAI-1* может приводить к повышенному тромбообразованию, а также вызывать секрецию провоспалительных маркеров путём связывания с макрофагами [68].

В исследовании Лапик И. и коллег не было доказано влияние *PAI-1 4G/5G* на тяжесть COVID-19, однако, была выявлена более высокая частота варианта *4G/4G* у пациентов с тяжёлой формой COVID-19. Также было обнаружено, что у носителей аллеля *4G* риск тяжёлого течения заболевания увеличивается в вдвое. Авторы делают предположение, что генотип *PAI-1 4G/4G* может играть роль в развитии тяжёлой формы COVID-19 [75].

### 1.9. Резюме обзора литературы

Пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на эпидемиологию, клиническое течение и исходы инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. На глобальном уровне зарегистрировано снижение госпитализаций по поводу ИМпST особенно в начале пандемии, что стало следствием не только страха



пациентов перед заражением в медицинских учреждениях, но и структурных изменений в работе систем здравоохранения, включая перераспределение ресурсов в пользу лечебных учреждений, проводящих лечение пациентам с COVID-19. Задержки в оказании помощи, такие как увеличение времени от появления симптомов до проведения реперфузионной терапии, стали критическим фактором, способствующим росту внутрибольничной смертности и осложнений, включая сердечную недостаточность, жизнеугрожающие аритмии.

Патофизиологические механизмы ИМпСТ при COVID-19 имеют несколько сценариев. Атеротромбоз (ИМ типа 1) развивается на фоне системного воспаления, гиперкоагуляции и эндотелиальной дисфункции, усугубляемых цитокиновым штормом. Дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой (ИМ типа 2) часто связан с гипоксией при тяжелой пневмонии, тахикардией и метаболическими нарушениями. Тромбоз стента становится более вероятным из-за прокоагулянтного состояния, характерного для COVID-19, и требует пересмотра стратегий антитромботической терапии.

Клиническая диагностика ИМпСТ у пациентов с COVID-19 осложнена атипичными проявлениями: у части больных отсутствуют классические загрудинные боли, а симптомы могут маскироваться одышкой, слабостью или лихорадкой. Лабораторные показатели, такие как тропонин, D-димер, С-реактивный белок, ИЛ-6, хотя и неспецифичны, служат маркерами тяжести как коронарного события, так и вирусной инфекции. Интерпретация результатов ЭКГ и ЭХО-КГ у пациентов с ИМпСТ на фоне COVID-19 часто сопряжена с диагностическими неясностями. На ЭКГ неспецифические изменения сегмента ST-T, выявляемые при ишемии миокарда, так и при тяжелых воспалительных процессах, могут имитировать картину ИМ, затрудняя дифференциальную диагностику.

ЭХО-КГ, хотя и остается ключевым методом оценки сократимости миокарда, также имеет свои особенности. Выявленные изменения могут быть связаны не только с нарушением локальной сократимости ЛЖ, но и с перегрузкой правых отделов сердца вследствие пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 или декомпенсацией ИМ с развитием отека легких.

Лечебная тактика при ИМпСТ во время пандемии сохранила приоритет первичного ЧКВ, однако в условиях дефицита ресурсов или при высоком риске инфицирования в отдельных регионах чаще применялся тромболизис. У пациентов с COVID-19 отмечается повышенная частота тромбозов стента, что требует интенсификации антитромбоцитарной терапии с предпочтением тикагрелора и прасугрела при имплантации стента, демонстрирующих более высокую эффективность по сравнению с клопидогрелом. Генетические факторы, такие как полиморфизм гена *PAI-1 4G/5G* ассоциированы с повышенным риском тромбозов и тяжелым течением COVID-19, подчеркивая роль генетических факторов в прогнозе.

Исходы ИМпСТ на фоне COVID-19 оказались неблагоприятными: потребность в более длительной госпитализации и увеличение госпитальной летальности. Ключевыми факторами риска стали коморбидность (особенно артериальная гипертензия и диабет) и задержки в оказании помощи на догоспитальном этапе. Неизученными остаются долгосрочные последствия пандемии на пациентов с ИМ, включая влияние отсроченной реперфузии на выживаемость, роль персистирующего воспаления в прогрессировании атеросклероза и особенности постинфарктного ремоделирования миокарда у переболевших COVID-19.

Перспективным направлением исследований может стать разработка алгоритмов стратификации риска, основанных на комбинации клинических, лабораторных и генетических маркеров, что позволит оптимизировать и персонализировать антитромботическую терапию.

## ГЛАВА 2

### МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Общая характеристика исследования

Исследование выполнено на кафедре фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России в период с 2021 по 2023 гг.

Исследование состояло из двух этапов, включающих ретроспективное исследование «случай-контроль» (1 этап) и проспективное когортное исследование (2 этап), дополненное субанализом пациентов с ИМпST и COVID-19 с определением влияния полиморфизмов гена *SERPINE1* и эффективности антитромботической терапии (Рисунок 1).



Рисунок 1. Блок-схема дизайна исследования.

Первый этап исследования.

Ретроспективное исследование «случай-контроль». Включено 130 пациентов (65 пар). Группа 1 – пациенты с ИМпST и COVID-19, Группа 2 – пациенты с ИМпST без COVID-19. Группы сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ) и модифицированному индексу полиморбидности Charlson [61]. Использованы данные медицинских карт стационарных больных ГАУЗ СО «Верхнепышминская ЦГБ им. П. Д. Бородина» (г. Верхняя Пышма)

для группы пациентов с ИМпСТ и COVID-19 (Группа 1). Для группы пациентов с ИМпСТ без COVID-19 использовались данные медицинских карт стационарных больных ООО «МО «Новая больница» (г. Екатеринбург) (Группа 2). Набор пациентов в исследование проходил с июля по декабрь 2020 года. На момент проведения исследования ГАУЗ СО «Верхнепышминская ЦГБ им. П. Д. Бородина» больница была первичным сосудистым центром для пациентов с COVID-19 по Свердловской области, ООО «МО «Новая больница» являлась первичным сосудистым центром для пациентов с ИМпСТ без COVID-19 для г. Екатеринбург и близлежащих территорий (г. Первоуральск, г. Ревда Свердловской области).

Второй этап исследования.

Проспективное когортное исследование. Включено 64 пациента, из них 24 человека находились на стационарном лечении по поводу ИМпСТ и COVID-19 и 20 человек по поводу COVID-19 без ИМпСТ в ГАУЗ СО ЦГКБ 24 (г. Екатеринбург), 20 человек проходили лечение стационарное лечение по поводу ИМпСТ без COVID-19 в ООО «МО «Новая больница». Отбор пациентов производился в период с апреля 2022 года по декабрь 2023 года. Процедура ЧКВ для пациентов с COVID-19 выполнялась в отделениях рентгенохирургических методов диагностики и лечения «Верхнепышминской ЦГБ им. П. Д. Бородина», ГАУЗ СО СОКБ №1 (г. Екатеринбург) и ООО «МО «Новая больница» с последующей санитарной обработкой отделений. Согласно маршрутизации в Свердловской области в 2022–2023 гг. пациенты с выявленной SARS-CoV-2 и ИМпСТ после выполнения ЧКВ перенаправлялись в ГАУЗ СО ЦГКБ 24 для дальнейшего наблюдения и лечения. Для проведения статистического анализа пациенты были разделены на 3 группы по 20 человек в каждой, сопоставимых по полу, возрасту и индексу полиморбидности Charlson с модификациями и распределены согласно клиническим диагнозам. Группа 1 – пациенты с ИМпСТ и COVID-19, Группа 2 – пациенты с ИМпСТ без COVID-19, Группа 3 – пациенты с COVID-19 без ИМ.

Субанализ пациентов с ИМпСТ и COVID-19.

Для исследования влияния полиморфизмов гена *SERPINE1* на течение ИМпСТ, развившегося на фоне COVID-19 были проанализированы 24 пациента с диагнозом ИМпСТ с COVID-19 и разделены на две группы: Группа 1 – 6 пациентов с минорным генотипом *4G/4G*, являющимся наиболее неблагоприятным состоянием для развития тромботических осложнений [56,75]. Группа 2 – 18 пациентов с вариантами полиморфизма гена *5G/5G* и *5G/4G*. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, индексу полиморбидности Charlson, шкалам NEWS2 и qSOFA, данные представлены в таблице 3.

Для определения эффективности различных схем антитромботической терапии у пациентов с ИМпСТ и COVID-19 были проанализированы 24 пациента, разделенные на две группы согласно принимаемой терапии. Все пациенты получали ацетилсалициловую кислоту перорально и подкожные инъекции эноксапарина натрия в лечебной дозировке. Группа 1 - 12 пациентов, получавших клопидогрел, Группа 2 - 12 пациентов, получавших тикагрелор. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, индексу полиморбидности Charlson, шкалам NEWS2 и qSOFA, данные представлены в таблице 4.

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола в возрасте  $\geq 18$  лет, не прошедшие вакцинацию против COVID-19, подписанное информированное добровольное согласие.

Критерии не включения для всех групп: возраст  $< 18$  лет, лица, имевшие перенесенный в анамнезе инфаркт миокарда, имплантированные кардиальные электронные устройства и протезированные клапаны сердца, имеющие направительный диагноз тромбоэмболии легочной артерии или острого нарушения мозгового кровообращения в остром периоде на момент госпитализации, пациенты, прошедшие вакцинацию против COVID-19, тяжелое и крайне-тяжелое течение COVID-19, отсутствие информированного добровольного согласия.

Критерии исключения: отказ от участия, развитие венозных тромбоэмболических осложнений.

За время госпитализации проведен анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных. Исходы после завершения госпитального этапа лечения определялись посредством проведения телефонного интервью с пациентом либо его ближайшим родственником через 1 год (365 дней) после выписки из стационара.

Диагноз ИМпСТ основывался на данных клинической картины, количественном определении тропонина I и T, креатинфосфокиназы-MB (КФК MB), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), данных ЭКГ, КАГ и ЭХО-КГ согласно клиническим рекомендациям 2020 года [34].

Наличие или отсутствие у пациентов инфицирования COVID-19 определялось выявлением иммуноглобулинов классов G и M к вирусу SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа на этапе скорой медицинской помощи, подтверждалось методом полимеразной цепной реакции на госпитальном этапе, а также выявлением поражения легких по данным компьютерной томографии согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [5].

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России протоколом № 9 от 22.10.2021. Проведение молекулярно-генетического тестирования гена *SERPINE1* методом ПЦР-RT, в том числе форма информированного добровольного согласия и протокол исследования были одобрены дополнительно Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России протоколом № 2 от 18.02.2022. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации.

## 2.2. Общая характеристика больных

Основные характеристики пациентов, включенных в первый этап исследования, представлены в таблице 1. Объем поражения легких по данным КТ у пациентов с ИМПСТ и COVID-19 составил 10,0% (0,0÷25,0). Пациентам с ИМПСТ без COVID-19 КТ легких не проводилось.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, включенных в ретроспективное исследование

Параметр	Группа 1 (Пациенты с ИМПСТ и COVID- 19) N = 65	Группа 2 (Пациенты с ИМПСТ без COVID-19) N = 65	p
Возраст	63,0 (58,0÷69,0)	62,0 (57,0÷70,0)	0,974
Пол (женский; мужской)	20; 45	20; 45	1,000
Индекс массы тела	26,4 (24,1÷32,5)	26,9 (24,9÷33,4)	0,587
Индекс полиморбидности Charlson	4,0 (3,0÷5,0)	4,0 (3,0÷4,0)	0,126
Шкала NEWS2	2,0 (1,0÷3,0)	1,0 (0,0÷2,0)	<0,001*
Шкала qSOFA	0,0 (0,0÷0,0)	0,0 (0,0÷0,0)	0,365
ФП	9	9	1,000
АГ (контролируемая; неконтролируемая)	40; 18	39; 22	0,556
ИБС	16	9	0,155
СД 2 типа	16	13	0,527
ХСН	57	61	0,697
ХБП	7	4	0,344
ЦВБ	5	5	1,000
Ожирение	18	18	1,000

Примечания:

\*Различие групп значимо при  $p < 0,050$ , критерий Манна-Уитни;

Основные характеристики пациентов, включенных во второй этап исследования, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Основные характеристики пациентов, включенных в проспективное когортное исследование

Параметр	Группа 1 (Пациенты с ИМпST и COVID-19) N = 20	Группа 2 (Пациенты с ИМпST без COVID-19) N = 20	Группа 3 (Пациенты с COVID-19 без ИМпST) N = 20	p
Возраст	62,0 (58,0÷64,5)	62,0 (58,0÷66,0)	61,0 (57,0÷65,0)	0,626
Пол (женский; мужской)	4; 16	2; 18	7; 13	0,154
Индекс полиморбидности Charlson	5,5 (5,0÷6,0)	5,0 (4,5÷6)	5,0 (4,0÷6,0)	0,396
Индекс массы тела	28,7 (24,3÷34,3)	26,8 (25,1÷32,4)	25,8 (22,8÷32,9)	0,673
Шкала NEWS2	2,0 (1,0÷3,0) †‡	0,0 (0,0÷1,5) †^	3,0 (1,0÷4,0) ‡^	<0,001*
Шкала qSOFA	0,0 (0,0÷0,0)	0,0 (0,0÷0,0)	0,0 (0,0÷1,0)	0,655
Объем поражения легких по КТ, %	15,0 (10,0÷35,0)	-	15,0 (10,0÷25,0)	0,987
ФП	3	4	6	0,528
АГ (контролируемая; неконтролируемая)	14; 5	14; 6	11; 6	0,395
ИБС	9	4	3	0,071
СД 2 типа	4	6	7	0,562
ХСН	16	19	14	0,121
ХБП	5	3	7	0,344
ЦВБ	2	3	0	0,217
Ожирение	8	7	7	0,930

Примечания:

\*Различие трёх групп значимо при  $p < 0,050$ , критерий Краскела-Уоллиса;

†Значимое различие групп ИМпST и COVID-19 и ИМпST без COVID-19 при  $p < 0,017$ , критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;

‡Значимое различие групп ИМпST и COVID-19 и COVID-19 без ИМпST при  $p < 0,017$ , критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;

^Значимое различие групп ИМпST без COVID-19 и COVID-19 без ИМпST при  $p < 0,017$ , критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.



Таблица 3. Группы пациентов с ИМпСТ и COVID-19 с 4G/4G полиморфизмом гена PAI-1 и 5G/5G и 5G/4G полиморфизмами

Параметр	Группа 1 4G/4G полиморфизм N = 6	Группа 2 5G/5G и 5G/4G полиморфизм N = 18	p
Возраст	60,0 (59,0÷63,0)	61,0 (57,0÷65,0)	0,580
Пол (женский; мужской)	1; 5	3; 15	1,000
Индекс полиморбидности Charlson	5,5 (5,0÷6,0)	5,0 (5,0÷6,0)	0,643
Индекс массы тела	29,3 (24,0÷30,5)	28,7 (24,6÷35,1)	0,770
Шкала NEWS2	2,0 (1,0÷2,0)	2,0 (1,0÷3,0)	0,922
Шкала qSOFA	0,0 (0,0÷0,0)	0,0 (0,0÷0,0)	0,721

Таблица 4. Группы пациентов с ИМпСТ и COVID-19 получавших клопидогрел или тикагрелор в составе тройной антитромботической терапии

Параметр	Группа 1 Клопидогрел N = 12	Группа 2 Тикагрелор N = 12	p
Возраст	62,5 (56,0÷65,0)	61,0 (59,0÷64,0)	0,853
Пол (женский; мужской)	2; 10	2; 10	1,000
Индекс полиморбидности Charlson	6,0 (5,0÷6,5)	5,0 (4,0÷6,0)	0,217
Индекс массы тела	27,6 (23,0÷34,8)	29,2 (25,2÷33,8)	0,435
Шкала NEWS2	2,0 (1,0÷2,0)	2,5 (1,0÷3,0)	0,393
Шкала qSOFA	0,0 (0,0÷0,0)	0,0 (0,0÷0,0)	1,000

Оценка тяжести состояния пациентов с COVID-19 осуществлялась согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [5]. Для определения тяжести состояния

пациентов также были использованы шкала быстрой оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment) [169] и шкала NEWS2 (National Early Warning Score 2), разработанная Королевским колледжем врачей для пациентов с COVID-19 [192]. Пациенты с COVID-19 имели больший балл по шкале с NEWS2 за счет проявлений инфекционного заболевания, по шкале qSOFA исследуемые группы не различались.

Выявление сопутствующих заболеваний у пациентов проводилось методом анализа данных медицинской документации на первом этапе исследования и методом опроса пациентов на втором этапе исследования. Индекс полиморбидности Charlson [61], учитывающий количество сопутствующих заболеваний и прогнозирующий выживаемость пациентов в течение 10 лет, был рассчитан на основании оригинальной шкалы с модификациями: один балл добавлялся на любую стадию хронической сердечной недостаточности.

### **2.3. Лабораторные и инструментальные методы обследования**

Общий анализ крови производился на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC-5150 (China), выполняющем полный клинический анализ крови и дифференцировку лейкоцитов на 5 субпопуляций. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определялась методом Панченкова. Всем пациентам проводилось исследование сердечного тропонина при поступлении, согласно рекомендациям EAPCI было принято считать значимым повышение более 5 лабораторных норм. Всем пациентам был произведен расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI.

Всем пациентам был выполнен стандартный протокол трансторакальной эхокардиографии в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии, Европейской ассоциации визуализации сердечно-сосудистых заболеваний и Российского кардиологического общества в 2D, доплеровском,

цветном, В и М-режимах [58,84,150]. Сократительную функцию миокарда ЛЖ измеряли по методу Simpson (Biplan) в двух- и четырехкамерной апикальных позициях [84,150]. Для определения структурно-геометрических вариантов ремоделирования левого желудочка использовалась классификация Ganau [154]. Рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) по формуле:  $\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ} \text{ тела (г/м}^2\text{)}$ , где ППТ — площадь поверхности тела, рассчитанная по формуле Dubois [103]. Нормальные значения ИММЛЖ для женщин —  $\leq 95 \text{ г/м}^2$ , для мужчин —  $\leq 115 \text{ г/м}^2$ . Относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ) определялась по формуле:  $\text{ОТС} = (\text{ТМЖПд} + \text{ТЗСд}) / \text{КДРЛЖ}$  [84,150]. На основании полученных расчетов выделялось четыре варианта ремоделирования левого желудочка: нормальная геометрия, концентрическое ремоделирование, эксцентрическая гипертрофия и концентрическая гипертрофия ЛЖ. С учетом значений ИММЛЖ, у пациентов с нормальными значениями показателя ИММЛЖ определялись следующие типы ремоделирования левого желудочка: нормальная геометрия (НГ) ЛЖ – при  $\text{ОТС} \leq 0,42$ ; концентрическое ремоделирование (КР) ЛЖ – при  $\text{ОТС} > 0,42$ . У пациентов с критическим или превышающим нормальные значением показателя ИММЛЖ проводилось распределение на концентрический и эксцентрический тип гипертрофии левого желудочка. При  $\text{ОТС} > 0,42$  определялась КГ ЛЖ, если значение  $\text{ОТС}$  было менее 0,42 – ЭГ ЛЖ [150]. Проводилось измерение продольного и поперечного размеров ПЖ, ПП, ЛП, планиметрическая оценка ПП и ЛП по методу Simpson. Систолическая функция ПЖ оценивалась по TAPSE. Степень трикуспидальной и лёгочной регургитации, кровотоков по нижней полой вене оценивались в режиме доплер ЭХО-КГ. Для определения давления в ПП проводилась оценка диаметра НПВ и ее коллабирования на вдохе. Расчет систолического давления легочной артерии (СДЛА) проводился на основании модифицированного уравнения Бернулли:  $\text{PG} = 4 \times V^2$ , где PG – это градиент давления, V – пиковая скорость. По уравнению Бернулли с

использованием пиковой скорости струи трикуспидальной регургитации ( $V_{TR}$ ) рассчитывался систолический градиент давления ( $PG_{TK}$ ) между ПЖ и ПП:  $PG_{TK} = 4 \times V_{TR}^2$ . Для определения давления в ПЖ, а, следовательно, и расчетного СДЛА, к градиенту давления на трикуспидальном клапане ( $PG_{TK}$ ) прибавляли давление в правом предсердии ( $P_{ПП}$ ):  $pСДЛА = PG_{TK} + P_{ПП}$ . Для определения вероятности у пациента легочной гипертензии (ЛГ) использовались  $V_{TR}$  и дополнительные критерии: отношение базальных диаметров ПЖ и ЛЖ  $> 1,0$ ; утолщение межжелудочковой перегородки (МЖП), отношение  $TAPSE/pСДЛА < 0,55$  мм/мм рт.ст., диаметр НПВ  $> 21$  мм в сочетании с уменьшением спадения на вдохе, площадь ПП  $> 18$  см<sup>2</sup>, диаметр легочного ствола больше диаметра корня аорты [24].

Коронароангиография проводилась по стандартной методике лучевым или бедренным доступом с оценкой коронарных артерий на ангиографе Philips Azurion 3. В качестве контрастного усиления использовался препарат «Омнипак» дозировке йода 350 мг в 1 мл раствора объемом 5 мл для левой коронарной артерии и 4 мл для правой коронарной артерии. При выполнении чрезкожного коронарного вмешательства была использована оценочная шкала кровотока в инфаркт-связанной артерии (ИСА) Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) flow grade, отражающая кровоток по коронарной артерии до и после вмешательства, а также TIMI thrombus grade (TTG), указывающая на наличие и дающая количественную оценку острого тромбоза коронарной артерии [120]. Оценка значимости стенозов производилась согласно данным ангиографии оператором во время проведения КАГ по сужению диаметра коронарной артерии в области поражения. Гемодинамически значимыми стенозами принято считать: стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА) и проксимального сегмента передней нисходящей артерии (ПНА) более 50%, для остальных артерий, таких как огибающая артерия (ОА), правая коронарная артерия (ПКА), средний и дистальный сегмент ПНА, а также ветвей перечисленных артерий принято считать значимым сужение просвета сосуда по диаметру более 70%. Решение о

выполнении и объеме ЧКВ принималось оператором во время проведения КАГ совместно с кардиологом стационара. Для выполнения процедуры стентирования использовались стенты с лекарственным покрытием [34]. Время «симптом-баллон» рассчитывалось от начала симптомов до реканализации ИСА, время «дверь-баллон» рассчитывалось от поступления в стационар с возможностью выполнения ЧКВ до реканализации ИСА.

Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на проведение лабораторных, в том числе генетических исследований. Забор крови осуществлялся на следующие сутки после поступления в стационар. Для проведения молекулярно-генетического анализа использованы образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Полиморфизмы гена *SERPINE1* оценивался методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-RT). Выделение геномной ДНК из цельной венозной крови (пробирки с ЭДТА) произведено с помощью набора РеалБест ГенМаг (Вектор-Бест, Россия). Амплификации выполнялась на амплификаторе детектирующем ДТпрайм («ДНК-Технология», Россия). В результате исследования генетического полиморфизма *PAI-1* определялись 3 варианта генотипов: *5G/5G*, *5G/4G*, *4G/4G*. Клинический анализ крови и генетический анализ полиморфизма гена *SERPINE1* производился на базе лаборатории Helix (г. Екатеринбург).

Остаточная активность тромбоцитов определена методом световой трансмиссионной агрегатометрии с помощью агрегометра ChronoLog 700 (США) с использованием аденозиндифосфата (АДФ), коллагена и адреналина в качестве индукторов на базе лаборатории поликлиника ИВТЭ УрО РАН (г. Екатеринбург). Методика исследования выполнена в соответствии с Рекомендациями по стандартизации световой трансмиссионной агрегатометрии Международного общества по тромбозу и гемостазу 2013 года [160].

## 2.4. Методы статистической обработки полученных результатов

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета «STATISTICA 13.0» (№ лицензии JPZ904I805602ARCN25ACD-6). Непрерывные переменные представлены как медиана с межквартильным размахом (Ме (25%; 75%)). Категориальные переменные выражены как частоты и проценты. Количественные переменные сравнивались с использованием U-критерия Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса и медианного теста, категориальные переменные сравнивались с использованием точного критерия Фишера и  $\chi^2$  Пирсона. При проведении апостериорных попарных сравнений вводилась поправка Бонферрони; статистически значимыми различия считали при значениях  $p < 0,017$  при сравнении трех групп. Анализ выживаемости и серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде наблюдения произведен методом множительных оценок Каплана-Мейера. Серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE) определялись как совокупность нефатального инсульта, нефатального инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин в течение 1 года (365 дней) после выписки из стационара. Для оценки связи между COVID-19 и MACE рассчитано отношение шансов (ОШ) с использованием таблицы сопряженности  $2 \times 2$ . Из-за нулевых значений в группе без COVID-19 применена поправка +0.5 ко всем ячейкам. Статистическая значимость проверена точным критерием Фишера, 95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ определен точным методом. Различия признавались значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»

## 3.1. Основные клинические параметры пациентов с ИМпСТ с COVID-19 и без COVID-19

В первый этап исследования включили 130 пациентов: 65 пар, сопоставимых по полу, возрасту, ИМТ, модифицированному индексу полиморбдности Charlson и диагнозу ИМпСТ. Основные клинические параметры пациентов исследуемых групп представлены в таблице 5, основные симптомы представлены в таблице 6.

Таблица 5. Основные клинические параметры у пациентов с ИМпСТ с COVID-19 и без COVID-19

Параметр	Группа 1 (Пациенты с ИМпСТ и COVID-19) N = 65	Группа 2 (Пациенты с ИМпСТ без COVID-19) N = 65	p
Систолическое АД, мм. рт. ст.	130 (120÷140)	140 (130÷150)	0,005*
Диастолическое АД, мм. рт. ст.	80 (75÷90)	88 (80÷100)	0,001*
Частота дыхательных движений, в 1 мин	18 (17÷20)	16 (16÷16)	<0,001*
Частота сердечных сокращений, в 1 мин	76 (68÷88)	76 (70÷90)	0,677
SpO2% пульсоксиметрия	95 (93÷96)	95 (93÷97)	0,066
Госпитализация в стационаре, суток	13,0 (10,0÷18,0)	8,0 (8,0÷8,0)	<0,001*
Время «симптом- баллон», мин	607 (340÷870)	350 (190÷450)	<0,001*
Время «дверь-баллон», мин	67 (59÷110)	65 (56÷91)	0,299

Примечания:

\*Различие групп значимо при  $p < 0,050$ , критерий Манна-Уитни.

Таблица 6. Основные симптомы у пациентов с ИМПСТ с COVID-19 и без COVID-19

Параметр	Группа 1 (Пациенты с ИМПСТ и COVID-19) N = 65	Группа 2 (Пациенты с ИМПСТ без COVID-19) N = 65	p
Повышение температуры > 38°	12	0	<0,001*
Повышение температуры > 37°	13	1	<0,001*
Сухой кашель	13	0	<0,001*
Кашель с мокротой	5	0	0,023*
Слабость	53	24	<0,001*
Одышка	23	11	0,016*
Ощущение нехватки воздуха	35	5	<0,001*
Головная боль	4	0	0,042*
Насморк	1	0	0,316
Аносмия	1	0	0,318
Боль в мышцах	3	0	0,079
Тошнота	2	8	0,047*
Рвота	2	5	0,235
Утомляемость	7	0	0,007*
Головокружение	9	1	0,008*
Боль в грудной клетке	61	63	0,403
Иррадиация боли в левую руку и лопатку	21	33	0,033*
Выраженная потливость	16	7	0,039*

Примечания:

\*Различие групп значимо при  $p < 0,050$ , точный критерий Фишера.

Всем пациентам с COVID-19 проводилось КТ органов грудной клетки с целью верификации пневмонии и объема поражения легочной ткани, за время госпитализации отмечена положительная динамика: при поступлении медиана



поражения легочной ткани составила 10,0% (0,0÷25,0), при выписке – 0,0% (0,0÷10,0),  $p < 0,001$ .

При исследовании ряда параметров были выявлены основные сходства и различия в клинических проявлениях ИМПСТ в зависимости наличия инфекционного заболевания. Боль в грудной клетке являлась самым частым симптомом в обеих исследуемых группах, 61 в Группе 1 против 63 в Группе 2,  $p = 0,403$ . Боль в грудной клетке редко поддавалась купированию нитратами, 3 против 6,  $p = 0,299$ , соответственно. В группе с COVID-19 значимо чаще встречались симптомы инфекционного заболевания, такие как повышение температуры тела, кашель, головная боль, утомляемость, головокружение и выраженная потливость.

В группе пациентов без COVID-19 параметры систолического и диастолического АД были достоверно выше по сравнению с пациентами с COVID-19. Признаки дыхательной недостаточности регистрировались чаще у пациентов с ИМПСТ и COVID-19: одышка (23 против 11,  $p = 0,016$ ), ощущение нехватки воздуха (35 против 5,  $p < 0,001$ ), повышение частоты дыхательных движений в 1 мин (в Группе 1 составила 18 (17÷20), Группе 2 – 16 (16÷16),  $p < 0,001$ ). Стоит отметить, что параметры пульсоксиметрии не различались у исследуемых групп, медиана SpO<sub>2</sub>% в каждой составила 95%,  $p = 0,066$ .

Пациентам с COVID-19 позже выполнялось ЧКВ от начала симптомов, 607 (340÷870) минут против 350 (190÷450),  $p < 0,001$ . Тем не менее все пациенты были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии, летальных случаев и значимых кровотечений выявлено не было. Однако пациенты с COVID-19 нуждались в большем количестве дней госпитализации: 13,0 (10,0÷18,0) против 8,0 (8,0÷8,0) в группе без COVID-19,  $p < 0,001$ , что связано с самим течением вирусной инфекции. Проведенное исследование демонстрирует, что наличие COVID-19 у пациентов с ИМПСТ существенно влияет на клиническую картину и организацию лечения. У таких пациентов преобладают симптомы, характерные для инфекционного процесса (лихорадка, кашель, дыхательная

недостаточность), что осложняет своевременную диагностику ИМпСТ и приводит к задержкам в проведении ЧКВ. Несмотря на отсутствие летальных исходов, группа с COVID-19 требовала более длительной госпитализации, а нарушение рекомендованных сроков реперфузии в обеих группах указывает на системные проблемы, включая перегрузку медицинских учреждений и сложности дифференциальной диагностики.

### **3.2. Основные лабораторные параметры пациентов с ИМпСТ с COVID-19 и без COVID-19**

Далее у пациентов были проанализированы основные лабораторные исследования при поступлении в стационар, данные представлены в таблице 7. У пациентов с COVID-19 были выявлены более низкие показатели эритроцитов, 4,3 (4,1÷4,7) против 4,8 (4,4÷5,1),  $p<0,001$ , более низкий уровень гемоглобина, 136,0 (126,0÷145,0) против 143,0 (131,0÷156,0),  $p<0,001$ , а также снижение гематокрита, 39,6 (37,4÷42,3) против 44,0 (39,0÷48,0),  $p<0,001$ . Однако, случаев тяжелой анемии в обеих группах зафиксировано не было. Количество тромбоцитов было одинаковым, но у пациентов с COVID-19 были выше показатели MPV и PDW, являющиеся одними из маркеров тяжести инфекционного заболевания. СОЭ была значимо выше у пациентов с SARS-CoV-2, 30,0 (18,0÷44,0) против 10,0 (4,5÷17,5),  $p<0,001$ . Несмотря на активный инфекционный процесс в Группе 1 не было выявлено различий в уровне С-реактивного белка, 18,2 (4,9÷51,5) против 13,6 (11,1÷15,5),  $p=0,823$ . Уровень общего холестерина был выше у пациентов с COVID-19, 5,2 (4,8÷6,2) ммоль/л против 4,5 (3,9÷5,7) ммоль/л,  $p=0,023$ . Группы не различались по уровню холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), в обеих группах медиана ХС ЛПНП была выше рекомендуемых значений для пациентов очень высокого риска, 3,4 (2,8÷4,1) ммоль/л и 3,1 (2,0÷3,9) ммоль/л,  $p=0,179$ .

Таблица 7. Основные лабораторные характеристики у пациентов с ИМПСТ с COVID-19 и без COVID-19

Параметр	Группа 1 (Пациенты с ИМПСТ и COVID- 19) N = 65	Группа 2 (Пациенты с ИМПСТ без COVID-19) N = 65	p
Эритроциты ( $10^{12}/л$ )	4,3 (4,1÷4,7)	4,8 (4,4÷5,1)	<0,001*
Гемоглобин (г/л)	136,0 (126,0÷145,0)	143,0 (131,0÷156,0)	<0,001*
Гематокрит (%)	39,6 (37,4÷42,3)	44,0 (39,0÷48,0)	<0,001*
Лейкоциты ( $10^9/л$ )	8,9 (6,7÷11,0)	9,7 (8,4÷12,5)	0,108
Тромбоциты ( $10^9/л$ )	241,0 (184,0÷288,0)	225,0 (195,0÷282,0)	0,853
СОЭ (мм/ч)	30,0 (18,0÷44,0)	10,0 (4,5÷17,5)	<0,001*
Лимфоциты ( $10^9/л$ )	1,51 (1,2÷2,1)	2,1 (1,5÷2,7)	0,003*
Средний объем тромбоцитов (MPV) (фл)	10,1 (9,2÷10,6)	7,9 (7,6÷8,6)	<0,001*
Ширина распределения тромбоцитов (PDW) (%)	16,2 (16,0÷16,4)	15,5 (14,7÷16,4)	<0,001*
Глюкоза (ммоль/л)	6,0 (5,3÷7,3)	6,4 (5,7÷8,8)	0,013*
Креатинин (мкмоль/л)	97,5 (83,0÷121,0)	82,6 (68,8÷98,1)	<0,001*
СКФ по СКД-ЕРІ (мл/мин / 1,72 м <sup>2</sup> )	72,5 (57,1÷86,9)	82,8 (67,6÷97,5)	0,005*
С-реактивный белок (мг/л)	18,2 (4,9÷51,5)	30,1 (6,1÷36,4)	0,823
Билирубин общий (мкмоль/л)	15,8 (11,0÷20,4)	13,6 (11,1÷15,5)	0,042*
ОХС (ммоль/л)	5,2 (4,8÷6,2)	4,5 (3,9÷5,7)	0,023*
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,1 (0,9÷1,4)	1,1 (0,9÷1,7)	0,712
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,4 (2,8÷4,1)	3,1 (2,0÷3,9)	0,179
ТГ (ммоль/л)	1,5 (1,3÷2,2)	1,6 (0,8÷2,4)	0,380
АСТ (Ед/л)	64,2 (41,8÷121,6)	47,1 (27,7÷99,7)	0,012*
АЛТ (Ед/л)	34,3 (21,7÷55,6)	24,9 (16,6÷34,9)	0,011*
КФК (Ед/л)	196,2 (116,2÷587,8)	95,3 (56,0÷281,0)	<0,001*
КФК-МВ (Ед/л)	32,0 (25,0÷60,0)	31,0 (24,0÷80,0)	0,897*
Положительный тропонин при поступлении	62 (95%)	51 (78%)	<0,001**

Примечания:

\*Различие групп значимо при  $p < 0,050$ , критерий Манна-Уитни;

\*\*Различие групп значимо при  $p < 0,050$ , точный критерий Фишера.

Повышенные уровни билирубина (15,8 (11,0÷20,4) и 13,6 (11,1÷15,5),  $p=0,042$ ), АСТ (64,2 (41,8÷121,6) против 47,1 (27,7÷99,7),  $p=0,012$ ) и АЛТ (34,3 (21,7÷55,6) против 24,9 (16,6÷34,9),  $p=0,011$ ), креатинина (97,5 (83,0÷121,0) против 82,6 (68,8÷98,1),  $p<0,001$ ) и снижение СКФ (72,5 (57,1÷86,9) против 82,8 (67,6÷97,5),  $p=0,005$ ) у пациентов с COVID-19 по сравнению с пациентами без инфекционного заболевания могут быть связаны с бесконтрольным приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), противовирусной и антибактериальной терапии на догоспитальном этапе. Положительный тропонин при поступлении у пациентов с COVID-19 встречался в 62 (95%) случаях, у пациентов без COVID-19 в 51 (78%) случае,  $p<0,001$ , что может быть связано с более ранним поступлением в стационар от начала симптомов. У пациентов с COVID-19 выявлено значимое повышение КФК по сравнению с группой без COVID-19 (196,2 (116,2÷587,8) против 95,3 (56,0÷281,0),  $p<0,001$ ), при этом значения КФК-МВ были сопоставимы в обеих группах. Более частое выявление положительного тропонина и повышение АСТ и КФК у пациентов с ИМпСТ и COVID-19 может отражать как тяжесть миокардиального повреждения, так и проявление инфекционного заболевания, затрудняя дифференциальную диагностику. Более поздняя госпитализация также могла отразиться на значимое повышение биохимических показателей.

Анализ лабораторных показателей у пациентов с ИМпСТ выявил значимые различия между группами с COVID-19 и без нее. У пациентов с COVID-19 зафиксированы более низкие уровни эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, что, однако, не сопровождалось тяжелой анемией. Выраженное повышение СОЭ и увеличение MPV и PDW (маркеры активации тромбоцитов) в группе с COVID-19 указывают на системное воспаление и изменения в системе гемостаза, характерные для COVID-19. При этом уровни С-реактивного белка не различались, что может отражать вариабельность воспалительного ответа и системный характер как при инфекционном заболевании, так и ИБС [23,18,53].

У пациентов с COVID-19 отмечены более высокие показатели креатинина, билирубина, АСТ, АЛТ, КФК и снижение СКФ, что потенциально может быть связано с токсическим действием препаратов или прямым поражением внутренних органов при инфекции, что требует дальнейшего наблюдения в отдаленном периоде [12]. Повышенный уровень общего холестерина требует особого внимания, учитывая его роль в кардиоваскулярном риске [1]. Лабораторные данные дополняют клинические выводы: COVID-19 не только маскирует симптомы ИМпСТ, но и усугубляет системные нарушения (воспаление, тромбоцитарную активность, органную дисфункцию). Это согласуется с выявленными задержками в лечении и удлинением госпитализации. Высокий уровень тропонина и холестерина подчеркивает необходимость ранней диагностики и контроля сопутствующих рисков у пациентов с сочетанной патологией. Полученные результаты подтверждают, что COVID-19 вносит многокомпонентные изменения в организм, требующие комплексного подхода к ведению таких пациентов.

### **3.3. Эхокардиографические характеристики пациентов у пациентов с ИМпСТ с COVID-19 и без COVID-19**

Пациентам проводился краткий протокол ЭХО-КГ ввиду высокой загруженности стационаров. Всем пациентам было выполнено ЭХО-КГ на следующие сутки после поступления и проведения ЧКВ. Основные эхокардиографические данные пациентов с ИМпСТ с COVID-19 и без COVID-19 представлены в таблице 8.

Данные эхокардиографии указывают на высокую частоту встречаемости признаков легочной гипертензии у пациентов с COVID-19 и ИМпСТ по сравнению с пациентами с ИМпСТ без COVID-19, 19 случаев против 2,  $p=0,033$ . У пациентов с COVID-19 отмечается увеличение размеров левого предсердия (ЛП) и правого предсердия (ПП), однако, не все параметры достигли достоверной значимости.

Таблица 8. Основные эхокардиографические данные у пациентов с COVID-19 и без COVID-19

Параметр	Группа 1 (Пациенты с ИМпST и COVID-19) N = 65	Группа 2 (Пациенты с ИМпST без COVID-19) N = 65	p
Восходящая аорта, мм	35,1 (32,0÷37,1)	35,0 (34,1÷39,9)	0,137
Пиковая скорость трансаортального потока, м/с	1,4 (1,3÷1,5)	1,2 (1,0÷1,3)	<0,001*
рСДЛА (мм.рт.ст)	26,5 (19,1÷42,5)	25,1 (20,0÷32,0)	0,433
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	52,0 (46,0÷56,0)	50 (45,3÷52,0)	0,035*
Конечно-систолический размер ЛЖ, мм	38,0 (33,0÷41,0)	35,0 (31,0÷38,0)	0,016*
Задняя стенка ЛЖ в диастолу, мм	10,0 (10,0÷12,0)	10,2 (9,6÷11,0)	0,371
МЖП в диастолу, мм	10,0 (10,0÷12,0)	11,0 (10,0÷12,0)	0,259
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	133 (113÷161)	95 (79÷112)	<0,001*
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	60 (46÷74)	48 (38÷62)	0,004*
ПЖ выходной отдел, мм	29,0 (28,0÷30,0)	28,0 (27,0÷29,8)	0,073
Ширина ПП, мм	35,0 (33,0÷36,0)	35,2 (33,0÷38,0)	0,338
Длина ПП, мм	50,0 (46,0÷53,0)	46,3 (44,4÷48,0)	0,003*
Ширина ЛП, мм	40,0 (37,0÷45,0)	39,0 (35,4÷41,1)	0,060
Длина ЛП, мм	57,0 (52,0÷62,0)	50,0 (46,0÷56,0)	<0,001*
Нижняя полая вена, мм	15,6 (15,0÷18,5)	16,1 (15,0÷17,0)	0,875
ФВ ЛЖ по Simpson, %	53,5 (47,9÷60,0)	48,0 (44,0÷54,0)	0,002*
Наличие признаков легочной гипертензии, n	19	2	0,033**

Примечания:

\*Различие групп значимо при  $p < 0,050$ , критерий Манна-Уитни;

\*\*Различие групп значимо при  $p < 0,050$ , точный критерий Фишера.

Также были отмечены более высокие показатели конечно-систолического размера (КСР) ЛЖ (38,0 (33,0÷41,0) мм против 35,0 (31,0÷38,0) мм,  $p = 0,016$ ),

конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ (52,0 (46,0÷56,0) мм против 50 (45,3÷52,0) мм,  $p=0,035$ ) мм, конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ (60 (46÷74) мм против 48 (38÷62) мм,  $p=0,004$ ) и конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ (133 (113÷161) мм против 95 (79÷112) мм,  $p<0,001$ ) у пациентов с COVID-19. ФВ ЛЖ у пациентов без COVID-19 была ниже 53,5 (47,9÷60,0) % против 48,0 (44,0÷54,0),  $p=0,002$ . У пациентов с COVID-19 увеличенные параметры КДО и КСО в сочетании со сниженной ФВ могут свидетельствовать о наличии большего миокардиального повреждения.

### **3.4. Ангиографические и процедурные характеристики пациентов с ИМпST с COVID-19 и без COVID-19**

Основные ангиографические и процедурные характеристики пациентов с ИМпST с COVID-19 и без COVID-19 представлены в таблице 9. Ввиду сложностей маршрутизации, позднего обращения и отказа самих пациентов от интервенционных вмешательств процедура КАГ была выполнена 57 пациентам с COVID-19 и ИМпST, 8 пациентов получали консервативную терапию. Для сопоставления ангиографических данных были подобраны пары, сопоставимые по полу и возрасту. Каждая группа включала 15 женщин и 45 мужчин, медиана возраста в группе с COVID-19 составила 63,0 (58,0÷69,0) года, в группе без COVID-19 – 62,0 (57,0÷68,0) года,  $p=0,789$ .

В обеих группах не было выявлено значимых анатомических различий по типу коронарного кровотока. Больше половины пациентов в каждой группе имели два и более пораженных сосуда, что говорит в пользу атеросклеротической природы причины развития ИМ. Достоверно чаще встречался больший процент стеноза в стволе ЛКА и ПКА у пациентов с COVID-19, однако, по частоте встречаемости и количеству стенозов группы не отличались.

Массивный коронарный тромбоз встречался одинаково часто в обеих группах, как с COVID-19 в 33 (57,9%) случаях, так и без COVID-19 – 32 (56,1%),

$p=0,849$ . Попытка стентирования в группе с COVID-19 принималась незначительно реже, в 51 (89,5%) случае, по сравнению с пациентами без COVID-19 – в 55 (96,5%) случаях,  $p=0,232$ . В 2 случаях причиной послужило отсутствие гемодинамически значимых стенозов, в 4 случаях на КАГ было выявлено многососудистое поражение и было принято решение о направлении пациентов на плановое аортокоронарное шунтирование после выписки из инфекционного стационара.

Таблица 9. Основные ангиографические характеристики у пациентов с ИМпСТ с COVID-19 и без COVID-19

Параметр		Группа 1 (Пациенты с ИМпСТ и COVID-19) N = 57	Группа 2 (Пациенты с ИМпСТ без COVID-19) N = 57	p
Тип коронарного кровоснабжения	Левый	12	5	0,166
	Правый	44	50	
	Смешанный	1	2	
Количество пораженных сосудов	Однососудистое	24	21	0,313
	Двухсосудистое	15	24	
	Трехсосудистое	17	11	
	Без значимого поражения	1	1	
Значимый стеноз ствола ЛКА		6	5	0,751
% стенозирования ствола ЛКА		40 (30÷60)	20 (10÷20)	0,001*
Значимый стеноз ПНА		41	48	0,113
% стенозирования ПНА		90 (75÷100)	95 (75÷100)	0,652
Значимый стеноз ОА		28	25	0,513
% стенозирования ОА		75 (60÷88)	70 (20÷100)	0,407
Значимый стеноз ПКА		40	31	0,091
% стенозирования ПКА		83 (70÷100)	70 (50÷95)	0,033*
Массивный тромбоз КА		33	32	0,849
Попытка стентирования		51	55	0,232
Оптимальный результат стентирования, финальный кровоток TIMI 3, n		48	54	0,067

Примечания:

\*Различие групп значимо при  $p<0,050$ , критерий Манна-Уитни.



Оптимальный результат стентирования с восстановлением кровотока TIMI 3 достигался реже группе с COVID-19, 48 (94,2%) против 54 (98,2%) случаев у пациентов без COVID-19, но объема выборки оказалось недостаточно для достижения статистической значимости,  $p=0,067$ . Причиной неудовлетворительных результатов ЧКВ у 3 пациентов с COVID-19 и у 1 пациента без COVID-19 стала невозможность пройти зону окклюзии.

## ГЛАВА 4

### РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 4.1. Основные клинические параметры пациентов с ИМпСТ с COVID-19, с ИМпСТ без COVID-19 и COVID-19 без ИМ

В проспективном когортном исследовании была произведена оценка клинических проявлений у трех групп пациентов. В Группе 1 находились пациенты с диагнозом ИМпСТ и COVID-19, Группа 2 состояла из пациентов с диагнозом ИМпСТ без COVID-19, Группа 3 включала пациентов с диагнозом COVID-19 без ИМ. Основные клинические параметры пациентов исследуемых групп представлены в таблице 10, основные симптомы при поступлении в стационар указаны в таблице 11.

Основные различия и сходства в симптоматике у пациентов исследуемых групп не изменились по сравнению с пациентами из ретроспективного исследования. У пациентов с выявленным COVID-19, независимо от ИМпСТ, чаще наблюдались симптомы инфекционного заболевания, такие как повышение температуры тела ( $p=0,004$ ), сухой кашель ( $p=0,006$ ) и слабость ( $p=0,007$ ). Явления дыхательной недостаточности в виде одышки чаще наблюдались у пациентов с COVID-19 ( $p=0,010$ ). Боль в грудной клетке регистрировалась достоверно чаще у пациентов с ИМпСТ (группа ИМпСТ с COVID-19-16 случаев, группа ИМпСТ без COVID-19- 20 случаев, группа COVID-19 – 4 случая,  $p<0,001$ ). Стоит отметить, что 4 пациента без ИМ с COVID-19 жаловались на боли в грудной клетке, включающие мышечный и плевральный компонент. Не было выявлено значимых различий в измерении артериального давления у всех групп, однако, повышение частоты сердечных сокращений было свойственно пациентам без ИМ с COVID-19,  $95 (89\div 108)$  в 1 мин,  $p<0,001$ .

Таблица 10. Основные клинические параметры пациентов с ИМпСТ и COVID-19, с ИМпСТ без COVID-19 и COVID-19 без ИМ

Параметр	Группа 1 (Пациенты с ИМпСТ и COVID-19) N = 20	Группа 2 (Пациенты с ИМпСТ без COVID-19) N = 20	Группа 3 (Пациенты с COVID-19 без ИМ) N = 20	p
Систолическое АД, мм. рт. ст.	130 (125÷150)	130 (120÷142)	130 (118÷155)	0,932
Диастолическое АД, мм. рт. ст.	80 (78÷90)	80 (70÷90)	77 (70÷88)	0,754
Частота дыхательных движений, в 1 мин	18 (18÷20) <sup>‡</sup>	16 (16÷18) <sup>^</sup>	20 (18÷22) <sup>‡^</sup>	<0,001**
Частота сердечных сокращений, в 1 мин	73 (64÷76) <sup>‡</sup>	72 (65÷82) <sup>^</sup>	95 (89÷108) <sup>‡^</sup>	<0,001**
SpO2% пульсоксиметрия	96 (94÷97)	96 (94÷97)	95 (93÷97)	0,615
Госпитализация в стационаре, суток	11,0 (9,5÷16,0) <sup>†</sup>	7,5 (7,0÷8,0) <sup>†</sup>	9,5 (7,0÷13,5)	<0,001**
Время «симптом-баллон», мин	590 (340÷870)	305 (179÷390)	-	<0,001*
Время «дверь-баллон», мин	65 (52,5÷105)	66 (29,5÷87,5)	-	0,231
Объем поражения легких по КТ, %	15,0 (10,0÷35,0)	-	15,0 (10,0÷25,0)	0,987

Примечания:

\*Различие двух групп значимо при  $p < 0,050$ , критерий Манна-Уитни;

\*\*Различие трёх групп значимо при  $p < 0,050$ , критерий Краскела-Уоллиса;

<sup>†</sup>Значимое различие групп ИМпСТ и COVID-19 и ИМпСТ без COVID-19 при  $p < 0,017$ , критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;

<sup>‡</sup>Значимое различие групп ИМпСТ и COVID-19 и COVID-19 без ИМпСТ при  $p < 0,017$ , критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;

<sup>^</sup>Значимое различие групп ИМпСТ без COVID-19 и COVID-19 без ИМпСТ при  $p < 0,017$ , критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

Таблица 11. Основные симптомы пациентов с ИМПСТ и COVID-19, с ИМПСТ без COVID-19 и COVID-19 без ИМ

Параметр	Группа 1 (Пациенты с ИМПСТ и COVID-19) N = 20	Группа 2 (Пациенты с ИМПСТ без COVID-19) N = 20	Группа 3 (Пациенты с COVID-19 без ИМ) N = 20	p
Повышение температуры > 38°	8†	0†^	6^	0,004*
Повышение температуры > 37°	8†	0†^	8^	0,004*
Сухой кашель	7†	0†^	8^	0,006*
Кашель с мокротой	3	0	4	0,122
Слабость	15†	9†^	18^	0,007*
Одышка	10	3^	11^	0,010*
Ощущение нехватки воздуха	5	9	5	0,292
Головная боль	0	0	3	0,080
Насморк	2	0	3	0,217
Тошнота	0	1	2	0,349
Утомляемость	0	0	2	0,126
Головокружение	4	1	2	0,322
Боль в грудной клетке	16‡	20^	4‡^	<0,001*
Иррадиация боли в левую руку и лопатку	9‡	16^	0‡^	<0,001*
Выраженная потливость	2	6^	0^	0,010*

\*Различие трёх групп значимо при  $p < 0,050$ , точный критерий Фишера;

†Значимое различие групп ИМПСТ и COVID-19 и ИМПСТ без COVID-19 при  $p < 0,017$  с поправкой Бонферрони;

‡Значимое различие групп ИМПСТ и COVID-19 и COVID-19 без ИМПСТ при  $p < 0,017$  с поправкой Бонферрони;

^Значимое различие групп ИМПСТ без COVID-19 и COVID-19 без ИМПСТ при  $p < 0,017$  с поправкой Бонферрони.

#### 4.2. Основные лабораторные параметры пациентов с ИМпСТ с COVID-19, с ИМпСТ без COVID-19 и COVID-19 без ИМ

Далее был проведен анализ лабораторных показателей указанных групп пациентов при поступлении в стационар, основные данные представлены в таблице 12.

Таблица 12. Основные лабораторные характеристики у пациентов с ИМпСТ с COVID-19, с ИМпСТ без COVID-19 и COVID-19 без ИМ

Параметр	Группа 1 (Пациенты с ИМпСТ и COVID-19) N = 20	Группа 2 (Пациенты с ИМпСТ без COVID-19) N = 20	Группа 3 (Пациенты с COVID-19 без ИМ) N = 20	p
Эритроциты ( $10^{12}/л$ )	4,5 (3,9÷5,2)	4,6 (4,4÷5,2)	4,5 (3,9÷4,9)	0,819
Гемоглобин (г/л)	135,5 (124÷152,5)	140 (127,5÷156,5)	125,5 (112,5÷144,5)	0,091
Гематокрит (%)	40,9 (37,3÷46,6)	42,1 (39,5÷46)	39,7 (35,4÷44,5)	0,548
Лейкоциты ( $10^9/л$ )	8,2 (5,9÷11)	8 (6,7÷9,4)	8,5 (6,5÷10,4)	0,818
Тромбоциты ( $10^9/л$ )	220 (180÷292)	211 (197÷252)	256 (224÷344)	0,246
СОЭ (мм/ч)	12,0 (6÷34)	19,5 (7,5÷34)	20,0 (5÷48,5)	0,305
Лимфоциты ( $10^9/л$ )	1,7 (1,5÷2,1)	1,9 (1,6÷2,3)	1,7 (1,3÷2,6)	0,548
Средний объем тромбоцитов (MPV) (фл)	11,0 (10,3÷11,7)	10,8 (9,8÷11,5)	11,0 (10,3÷12)	0,760
Ширина распределения тромбоцитов (PDW) (%)	12,6 (11,7÷14,7)	12,7 (11,8÷15,5)	13,5 (12÷15,4)	0,419
Содержание крупных тромбоцитов (P- LCR) ( $10^9/л$ )	32,2 (26,9÷38)	32 (25,0÷37,7)	33,7 (27,0÷41,9)	0,818
Глюкоза (ммоль/л)	6,1 (5÷7,1)	6 (5,4÷10)	6,8 (5,6÷8,7)	0,236

Параметр	Группа 1 (Пациенты с ИМпST и COVID-19) N = 20	Группа 2 (Пациенты с ИМпST без COVID-19) N = 20	Группа 3 (Пациенты с COVID-19 без ИМ) N = 20	p
Креатинин (мкмоль/л)	111,9 (103,4÷132,5)†	74,2 (70,2÷95,5)†^	111,1 (99,9÷131,0)^	0,001*
СКФ по формуле СКД-ЕРІ (мл/мин / 1,72 м²)	62,5 (49,0÷68,6)†	86,9 (71,1÷96,6)†^	57,8 (41,3÷67,2)^	0,002*
С-реактивный белок (мг/л)	25,9 (14,6÷53,2)	8,9 (2,7÷40,8)	19,4 (6,2÷69,0)	0,397
АСТ (Ед/л)	42,8 (23,8÷72,9)	31,0 (25,0÷35,0)	24,1 (19,1÷37,9)	0,264
АЛТ (Ед/л)	37,4 (23,0÷53,0)	27,9 (16,9÷32,7)	28,3 (22,0÷52,4)	0,223
ОХС (ммоль/л)	5,5 (4,3÷5,8)	5,5 (4,2÷5,7)	-	0,206
ХС ЛПВП (ммоль/л)	0,9 (0,7÷1,0)	1,0 (0,9÷1,2)	-	0,271
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,8 (2,4÷2,9)	3,6 (2,5÷4,1)	-	0,134
ТГ (ммоль/л)	2,7 (1,0÷3,7)	1,7 (1,1÷2,1)	-	0,447
КФК (Ед/л)	301,0 (180,0÷529,5)	235,5 (170,0÷512,8)	-	0,264
КФК-МВ (Ед/л)	36,0 (15,0÷70,0)	31,0 (12,4÷83,7)	-	0,583
Ферритин (мкг/л)	255,8 (167,0÷520,6)	-	228,9 (97,0÷328,0)	0,087
ЛДГ Ед/л	603,4 (450,7÷759,9)	-	346,6 (289,0÷521,5)	0,008***
D-димер (мкг/мл)	1,4 (0,8÷1,8)	-	1,9 (0,9÷2,2)	0,550
Положительный тропонин при поступлении	16‡	15^	7‡^	0,005**

Примечания:

\*Различие трёх групп значимо при  $p < 0,050$ , критерий Краскела-Уоллиса;

\*\*Различие трёх групп значимо при  $p < 0,050$ , точный критерий Фишера;

\*\*\* Различие двух групп значимо при  $p < 0,050$ , критерий Манна-Уитни;

†Значимое различие групп ИМпST и COVID-19 и ИМпST без COVID-19 при  $p < 0,017$ , критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;

‡Значимое различие групп ИМпST и COVID-19 и COVID-19 без ИМпST при  $p < 0,017$ , критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;

^Значимое различие групп ИМпST без COVID-19 и COVID-19 без ИМпST при  $p < 0,017$ , критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

У пациентов с COVID-19, включенных в проспективное когортное исследование, сохранилась тенденция к более низким параметрам эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, но не была получена значимая разница ввиду малой выборки. У пациентов с COVID-19 с ИМпST и без ИМ достоверно выше уровень креатинина, в Группе 1 111,9 (103,4÷132,5) мкмоль/л, Группе 2 – 74,2 (70,2÷95,5), Группе 3 – 111,1 (99,9÷131,0),  $p=0,001$ . У пациентов с COVID-19 отмечается снижение СКФ, в Группе 1 62,5 (49,0÷68,6), Группе 2 - 86,9 (71,1÷96,6), в Группе 3 - 57,8 (41,3÷67,2),  $p=0,002$ . Положительный тропонин при поступлении был выявлен у пациентов с ИМпST и COVID-19 в 16 (80%) случаях, ИМпST без COVID-19 в 15 (75%) случаях, а также у пациентов с COVID-19 без ИМ в 7 (35%) случаях,  $p=0,005$ . Положительный тропонин у пациентов с COVID-19 без ИМ может отражать тяжесть инфекционного заболевания, а также усложнить дифференциальную диагностику для клиницистов.

У пациентов с ИМпST с COVID-19 и без COVID-19 выявлены повышенные уровни КФК (Группа 1 – 301,0 (180,0÷529,5) и Группа 2 – 235,5 (170,0÷512,8), соответственно,  $p=0,264$ ) и КФК-МВ (Группа 1 – 36,0 (15,0÷70,0) Группа 2 – 31,0 (12,4÷83,7), соответственно,  $p=0,583$ ), что отражает тяжесть миокардиального повреждения при ИМ. С другой стороны, у пациентов с COVID-19 и ИМпST и без ИМ отмечено повышение биохимических показателей, отражающих тяжесть течения инфекционного заболевания, таких как ферритин (Группа 1 – 255,8 (167,0÷520,6) и Группа 3 – 228,9 (97,0÷328,0), соответственно,  $p=0,087$ ), ЛДГ (Группа 1 – 603,4 (450,7÷759,9) и Группа 3 – 346,6 (289,0÷521,5), соответственно,  $p=0,008$ ) и D-димер (Группа 1 – 1,4 (0,8÷1,8) и Группа 3 – 1,9 (0,9÷2,2), соответственно,  $p=0,550$ ). Во всех исследуемых группах выявлено повышение С-реактивного белка, в Группе 1 25,9 (14,6÷132,5) мг/л, Группе 2 – 8,9 (2,7÷40,8), Группе 3 – 19,4 (6,2÷69,0),  $p=0,001$

Группы пациентов с ИМпСТ с COVID-19 и без COVID-19 не различались по уровням общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ. В обеих группах показатели ХС ЛПНП были выше рекомендуемых значений для пациентов очень высокого риска, в Группе 1 2,8 (2,4÷2,9) ммоль/л и 3,6 (2,5÷4,1) ммоль/л,  $p=0,134$ .

Исходные характеристики пациентов, включенных в проспективное когортное исследование, подтвердили ключевые лабораторные закономерности, выявленные в предыдущем исследовании. У пациентов с сочетанием ИМпСТ и COVID-19 сохранились характерные признаки системного воспаления: повышенные СОЭ, С-реактивного белка и MPV, а также снижение уровня эритроцитов, гемоглобина и гематокрита. Эти изменения могут быть связаны с более выраженной клинической симптоматикой (лихорадка, слабость, одышка) и задержками в оказании помощи.

Новым аспектом проспективного исследования стало выявление специфических лабораторных отклонений у пациентов с изолированной COVID-19 без ИМпСТ. У данной группы зафиксированы повышенные уровни креатинина, АЛТ, ЛДГ, D-димера, ферритина аналогичные группе ИМпСТ с COVID-19, что указывает на общность патогенетических механизмов поражения внутренних органов при COVID-19. При этом у пациентов с COVID-19 без ИМпСТ достоверно реже встречалось значимое повышение тропонина, что подтверждает роль ИМ как основного фактора миокардиального повреждения.

#### **4.3. Эхокардиографические характеристики пациентов с ИМпСТ с COVID-19, с ИМпСТ без COVID-19 и COVID-19 без ИМ**

Всем пациентам было выполнено ЭХОКГ на следующие сутки после поступления в стационар. Основные количественные эхокардиографические характеристики представлены в таблице 13, качественные характеристики представлены в таблице 14. Анализ данных выявил увеличение проксимального диаметра выводного тракта ПЖ у пациентов с COVID-19: медиана в группах



Таблица 13. Количественные эхокардиографические характеристики пациентов с ИМпST с COVID-19, с ИМпST без COVID-19 и COVID-19 без ИМ

Параметр	ИМпST с COVID-19 (N=20)	ИМпST без COVID-19 (N=20)	COVID-19 без ИМ (N=20)	p
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	50,0 (48,0÷55,5)	48,0 (46,5÷51,5)	50,0 (48,5÷52,5)	0,067
Конечно-систолический размер ЛЖ, мм	35,0 (32,0÷38,0)‡	34,0 (31,0÷36,5)	30,0 (29,7÷31,5)‡	0,005*
Задняя стенка ЛЖ в диастолу, мм	10,3 (10,0÷12,0)	10,0 (10,0÷11,0)	10,5 (10,0÷11,5)	0,648
Межжелудочковая перегородка в диастолу, мм	11,5 (11,0÷12,0)	11,0 (10,0÷12,0)	10,5 (10,0÷12,0)	0,201
Масса миокарда ЛЖ, г	220,3 (199,3÷260,1)†	193,9 (167,2÷227,7)†	199,9 (175,4÷247,8)	0,041*
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	117,8 (106,1÷132,5)†	92,4 (85,5÷111,3)†	110,1 (89,4÷130,9)	0,027*
Относительная толщина стенки	0,44 (0,41÷0,47)	0,46 (0,43÷0,47)	0,42 (0,38÷0,48)	0,451
ФВ ЛЖ по Simpson, %	54,5 (47,5÷58,0)†	49,5 (46,0÷55,5)†^	60,0 (55,5÷60,0)^	0,005*
Объем ЛП по Simpson, мл	71,0 (57,5÷84,5)	66,0 (57,5÷72,0)	65,0 (52,5÷78,5)	0,643
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	35,8 (29,5÷43,0)	32,8 (29,8÷39,1)	34,1 (30,2÷42,7)	0,673
Объем ПП по Simpson, мл	53,3 (40,5÷60,0)	43,0 (39,5÷52,0)	50,0 (44,5÷57,0)	0,230
Индекс объема ПП, мл/м <sup>2</sup>	27,1 (20,1÷29,9)	21,9 (19,9÷25,3)	26,2 (23,4÷31,9)	0,052
Выносящий тракт ПЖ, мм	32,5 (30,0÷34,5)†	30,0 (28,0÷31,0)†^	31,5 (30,0÷33,0)^	0,003*
TAPSE, мм	19,5 (19,0÷20,0)	19,0 (19,0÷20,0)	20,0 (18,0÷20,0)	0,506
Нижняя полая вена, мм	18,0 (15,0÷20,0)†	14,5 (14,0÷17,5)†^	19,5 (16,0÷21,0)^	0,003*
Пиковая скорость трансаортального потока, м/с	1,2 (1,1÷1,4)	1,2 (1,1÷1,4)	1,3 (1,1÷1,4)	0,505
Трансаортальный градиент пикового давления (мм.рт.ст)	5,8 (4,8÷8,1)	5,7 (4,8÷7,6)	6,5 (5,0÷7,8)	0,505

Продолжение таблицы 13

Трансмитральный поток, скорость пика E, м/с	0,6 (0,6÷0,8)	0,6 (0,5÷0,9)	0,8 (0,5÷0,9)	0,331
Трансмитральный поток, скорость пика A, м/с	0,8 (0,7÷0,1)	0,9 (0,8÷1,0)	0,7 (0,6÷0,9)	0,231
Трансмитральный поток, E/A	0,8 (0,6÷1,0)	0,8 (0,6÷1,0)	1,1 (0,7÷1,3)	0,182
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации, м/с	2,1 (1,8÷2,4)	2,1 (1,9÷2,3)	2,0 (1,6÷2,8)	0,885
рСДЛА, мм рт. ст.	23,7 (22,7÷31,7)	24,6 (20,1÷27,1)	25,2 (16,0÷41,4)	0,884
TAPSE/рСДЛА (норма >0,55)	0,82 (0,58÷0,92)	0,75 (0,68÷1,0)	0,83 (0,45÷1,25)	0,957

Примечания:

\*Различие трёх групп значимо при  $p < 0,050$ , критерий Краскела-Уоллиса;

†Значимое различие групп ИМПСТ и COVID-19 и ИМПСТ без COVID-19 при  $p < 0,017$ , критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;

‡Значимое различие групп ИМПСТ и COVID-19 и COVID-19 без ИМПСТ при  $p < 0,017$ , критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;

^Значимое различие групп ИМПСТ без COVID-19 и COVID-19 без ИМПСТ при  $p < 0,017$ , критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

Таблица 14. Качественные эхокардиографические характеристики пациентов с ИМпST с COVID-19, с ИМпST без COVID-19 и COVID-19 без ИМ

Параметр		ИМпST с COVID-19 (N=20)	ИМпST без COVID-19 (N=20)	COVID-19 без ИМ (N=20)	$\chi^2$ ; c; p
Структурно-геометрические варианты ремоделирования ЛЖ, n	Нормальная геометрия ЛЖ	1	4	7	$\chi^2$ : 13,808; cc=6; p=0,032*
	Концентрическое ремоделирование	7	12	4	
	Концентрическая гипертрофия	8	4	6	
	Эксцентрическая гипертрофия	4	0	3	
Наличие гипокинезии ЛЖ, n		15‡	16^	3‡^	$\chi^2$ : 21,312; cc=2; p<0,001*
ФВ ЛЖ по Simpson, n	Норма (более 55%)	10	7	16	$\chi^2$ : 9,226; cc=4; p=0,056
	Незначительное нарушение (45-54%)	7	10	2	
	Умеренное нарушение (30-44%)	3	3	2	
Наличие диастолической дисфункции ЛЖ, n	Отсутствие ДДЛЖ	11	9	13	$\chi^2$ : 5,182; cc=6; p=0,521
	1 тип (ригидный)	6	10	6	
	2тип (псевдонормальный)	2	1	0	
	3 тип (рестриктивный)	1	0	1	

Продолжение таблицы 14

Параметр		ИМпST с COVID-19 (N=20)	ИМпST без COVID-19 (N=20)	COVID-19 без ИМ (N=20)	$\chi^2$ ; c; p
Дилатация ЛП (индекс объема ЛП более 34 мл/м <sup>2</sup> ) , n		12	7	10	$\chi^2$ : 2,536; cc=2; p=0,284
Дилатация ПП (индекс объема ПП более 25,67 для мужчин, 21,66 для женщин мл/м <sup>2</sup> ) , n		11	6	12	$\chi^2$ : 4,138; cc=2; p=0,126
Дегенеративные изменения на аортальном клапане, n	Отсутствие	3	0	3	$\chi^2$ : 4,651; cc=6; p=0,589
	Уплотнение	10	13	10	
	Фиброз	7	6	6	
	Кальциноз	0	1	1	
Регургитация на аортальном клапане, n	Отсутствие	17	16	12	$\chi^2$ : 4,790; cc=4; p=0,309
	Незначительная	3	4	7	
	Умеренная	0	0	1	
Дегенеративные изменения на митральном клапане, n	Отсутствие	5	1	9	$\chi^2$ : 10,031; cc=4; p=0,039*
	Уплотнение	7	11	8	
	Фиброз	8	8	3	
Регургитация на митральном клапане, n	Отсутствие	2	0	2	$\chi^2$ : 9,941; cc=6; p=0,127
	Незначительная	13	19	15	
	Умеренная	5	1	3	
Регургитация на трикуспидальном клапане, n	Отсутствие	0	0	1	$\chi^2$ : 8,505; cc=4; p=0,075
	Незначительная	20	18	14	
	Умеренная	0	2	5	

Окончание таблицы 14

Параметр		ИМпСТ с COVID-19 (N=20)	ИМпСТ без COVID-19 (N=20)	COVID-19 без ИМ (N=20)	$\chi^2$ ; c; p
Наличие признаков легочной гипертензии, n		7†	1†^	9^	$\chi^2$ : 8,536; cc=2; p=0,014*
Степень легочной гипертензии, n	Отсутствие	13	19	11	$\chi^2$ : 8,847; cc=4; p=0,065
	Незначительная	6	1	7	
	Умеренная	1	0	2	

Примечание:

Различие трёх групп значимо при  $p < 0,050$ , точный критерий Фишера и  $\chi^2$  Пирсона;

†Значимое различие групп ИМпСТ и COVID-19 и ИМпСТ без COVID-19 при  $p < 0,017$ , точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони;

‡Значимое различие групп ИМпСТ и COVID-19 и COVID-19 без ИМпСТ при  $p < 0,017$ , точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони;

^Значимое различие групп ИМпСТ без COVID-19 и COVID-19 без ИМпСТ при  $p < 0,017$ , точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони.

с ИМпСТ составила 32,5 (30,0÷34,5), без ИМпСТ – 31,5 (30,0÷33,0), против 30,0 (28,0÷31,0) в группе без COVID-19 ( $p=0,003$ ). При этом систолическая функция ПЖ (TAPSE) не имела межгрупповых различий. Наибольшие значения ФВ зафиксированы у пациентов с COVID-19 без ИМпСТ – 60,0 (55,5÷60,0), тогда как в группах с ИМпСТ показатели снижались: 54,5 (47,5÷58,0) при COVID-19 и 49,5 (46,0÷55,5) без COVID-19 ( $p=0,005$ ). Гипокинезия ЛЖ чаще встречалась при ИМпСТ (15 и 16 случаев в группах с COVID-19 и без неё против 3 случаев в группе COVID-19 без ИМпСТ;  $p<0,001$ ).

Распределение ДД между группами значимо не различалось ( $p=0,521$ ). В нашем исследовании признаки ЛГ достоверно чаще выявлялись у пациентов с COVID-19: 7 пациентов в группе ИМпСТ и 9 пациентов без ИМпСТ против 1 случая в группе без COVID-19 ( $p=0,014$ ).

Повышение ИММЛЖ может является предиктором неблагоприятных исходов при ИМпСТ [158]. Параметры ИММЛЖ продемонстрировали межгрупповые различия: 117,8 (106,1÷132,5) у пациентов с ИМпСТ и COVID-19, 110,1 (89,4÷130,9) при COVID-19 без ИМпСТ и 92,4 (85,5÷111,3) в группе ИМпСТ без COVID-19 ( $p=0,027$ ). В нашей работе группы различались по структурно-геометрическим вариантам ремоделирования левого желудочка (Рисунок 2).

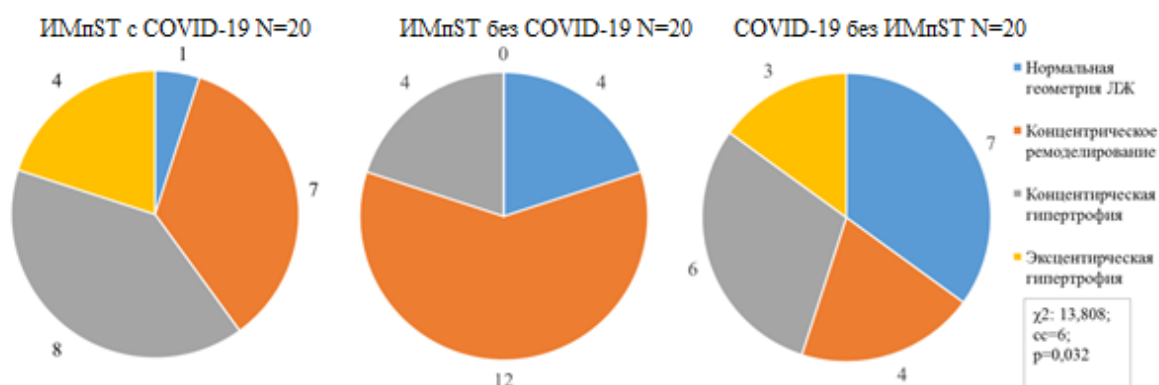


Рисунок 2. Структурно-геометрические варианты ремоделирования левого желудочка у пациентов с ИМпСТ с COVID-19, с ИМпСТ без COVID-19 и COVID-19 без ИМ

У пациентов с COVID-19 без ИМ чаще встречалась нормальная геометрия – в 7 случаях, тогда как у пациентов с ИМпST и COVID-19 – реже всего – только у одного пациента. Самой частой находкой у пациентов с ИМ без COVID-19 было концентрическое ремоделирование – в 12 случаях. У пациентов с ИМ независимо от инфекционного заболевания чаще выявлялось ремоделирование ЛЖ, что может являться одним из факторов риска развития ишемических событий [45].

#### 4.4. Ангиографические и процедурные характеристики пациентов с ИМпST с COVID-19 и без COVID-19

В дальнейшем были проанализированные данные КАГ и процедурные особенности у пациентов с ИМпST с COVID-19 и без COVID-19. Основные ангиографические и процедурные характеристики представлены в таблице 15. Дополнительно была проанализирована частота использования тромбаспирации, применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa и количество имплантируемых стентов.

Таблица 15. Основные ангиографические характеристики у пациентов с ИМпST с COVID-19 и без COVID-19

Параметр		Группа 1 (Пациенты с ИМпST и COVID-19) N = 20	Группа 2 (Пациенты с ИМпST без COVID-19) N = 20	p
Тип коронарного кровоснабжения	Левый, n	4	1	0,351
	Правый, n	14	17	
	Смешанный, n	2	2	
Количество пораженных сосудов, n		2,0 (2,0÷3,0)	2 (1,0÷3,0)	0,211
Сложное поражение ИСА, n		12	15	0,365
Попытка стентирования, n		20	20	1,000
Количество имплантированных стентов, n		1,5 (1,0÷2,0)	2,0 (1,0÷3,0)	0,091
Кровоток TIMI до ЧКВ		1,0 (0,0÷2,0)	1,0 (0,0÷2,5)	0,989
Кровоток TIMI после ЧКВ		3,0 (3,0÷3,0)	3,0 (3,0÷3,0)	0,620

Продолжение таблицы 15

Параметр	Группа 1 (Пациенты с ИМпST и COVID-19) N = 20	Группа 2 (Пациенты с ИМпST без COVID-19) N = 20	p
Оптимальный результат стентирования, финальный кровоток TIMI 3, n	16	18	0,675
Шкала тромбоза TTG	3,5 (1,0÷5,0)	4,0 (1,0÷5,0)	0,749
Применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, n	3	0	0,071
Применение тромбаспирации, n	3	3	1,000
Тромболитическая терапия догоспитально, n	1	2	0,517

Как и в анализе пациентов 2020 года, значимых различий в анатомии коронарного кровоснабжения выявлено не было. Группы были сопоставимы по количеству пораженных сосудов, наиболее часто встречалось двухсосудистое поражение, как у пациентов с COVID-19 – 2,0 (2,0÷3,0), так и без COVID-19 – 2 (1,0÷3,0),  $p=0,211$ . Сложное поражение ИСА, включающее стеноз ствола ЛКА, бифуракционные поражения, протяженные поражения более 30 мм и выраженный кальциноз, незначительно чаще встречались в группе без COVID-19, у 12 пациентов с COVID-19 против 15 без COVID-19,  $p=0,365$ . С более сложной анатомией поражения могло быть связано незначительно большее количество имплантированных стентов у пациентов без COVID-19, у пациентов в группе с ИМпST медиана количества имплантированных стентов составила 1,5 (1,0÷2,0) против 2,0 (1,0÷3,0) у пациентов без COVID-19,  $p=0,091$ . Группы не отличались по кровотоку в ИСА по шкале TIMI как до ЧКВ, в Группе 1 1,0 (0,0÷2,0) против 1,0 (0,0÷2,5),  $p=0,989$ , так и после ЧКВ - 3,0 (3,0÷3,0) против 3,0 (3,0÷3,0),  $p=0,620$ , соответственно. Предположения о более высокой тромботической нагрузке так же не подтвердились, как и у пациентов в 2020 году, данные по шкале тромбоза TTG составили у пациентов с COVID-19 3,5 (1,0÷5,0) против 4,0 (1,0÷5,0),  $p=0,749$ . Мануальная тромбаспирация из ИСА



применялась одинаково часто, в 3 случаях в каждой группе,  $p=1,000$ . Применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa потребовалось только у пациентов с COVID-19 в 3 случаях, из-за малой выборки не было получено достоверной значимости,  $p=0,071$ . Также стоит отметить, что оптимальный результат стентирования отмечался незначительно реже у пациентов с COVID-19, 16 против 18,  $p=0,675$ .

#### 4.5. Влияние полиморфизмов гена *SERPINE1* на течение ИМпСТ и COVID-19

Для исследования влияния полиморфизмов гена *SERPINE1* на течение ИМпСТ, развившегося на фоне COVID-19, было проанализировано 24 пациента с сочетанием данных диагнозов, пациенты были разделены на две группы: Группа 1 состояла из 6 человек с минорным генотипом *4G/4G*, Группа 2 включала пациентов с вариантами полиморфизма гена *5G/5G* и *5G/4G* в количестве 18 человек. Основные характеристики представлены в таблице 16.

Таблица 16. Основные характеристики пациентов с *4G/4G* полиморфизмом гена *PAI-1* и *5G/5G* и *5G/4G* полиморфизмами

Параметр	Группа 1 <i>4G/4G</i> полиморфизм N = 6	Группа 2 <i>5G/5G</i> и <i>5G/4G</i> полиморфизм N = 18	p
Эритроциты ( $10^{12}/л$ )	4,8 (4,1÷5,6)	4,7 (3,9÷5,1)	0,536
Гемоглобин (г/л)	142,0 (122,0÷167,0)	135,5 (126,0÷155,0)	0,580
Гематокрит (%)	40,9 (37,3÷46,6)	42,1 (39,5÷46)	0,770
Лейкоциты ( $10^9/л$ )	7,5 (5,9÷7,9)	8,2 (6,4÷11,3)	0,453
Тромбоциты ( $10^9/л$ )	241,0 (179,0÷300,0)	229,0 (197,0÷347,0)	0,580
СОЭ (мм/ч)	9,0 (2,0÷19,0)	19,0 (10,0÷23,0)	0,712
Лимфоциты ( $10^9/л$ )	1,6 (1,2÷1,7)	1,9 (1,5÷2,3)	0,179
Средний объем тромбоцитов (MPV) (фл)	11,6 (11,0÷12,1)	10,5 (10,1÷11,0)	0,047*

Параметр	Группа 1 4G/4G полиморфизм N = 6	Группа 2 5G/5G и 5G/4G полиморфизм N = 18	p
Ширина распределения тромбоцитов (PDW) (%)	15,2 (13,8÷15,6)	12,1 (11,3÷12,7)	0,012*
Глюкоза (ммоль/л)	6,9 (4,9÷7,1)	6,1 (5,1÷7,1)	0,939
Креатинин (мкмоль/л)	132,5 (103,4÷154,7)	108,5 (100,8÷117,0)	0,319
С-реактивный белок (мг/л)	15,1 (10,3÷182,7)	46,5 (19,7÷55,2)	0,574
Билирубин общий (мкмоль/л)	21,7 (17,3÷22,5)	15,2 (8,3÷19,3)	0,445
ОХС (ммоль/л)	5,5 (4,6÷5,9)	5,3 (4,3÷5,9)	0,155
ХС ЛПВП (ммоль/л)	0,9 (0,9÷1,0)	1,0 (0,9÷1,0)	0,176
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,8 (2,5÷3,0)	2,7 (2,4÷2,9)	0,250
АЛТ (Ед/л)	43,9 (40,9÷57,9)	32,6 (23,0÷54,7)	0,358
Высокочувствительный тропонин I	5654,0 (581,0÷13010,0)	788,5 (387,0÷1150,0)	0,250
Двойная дезагрегантная терапия	6	18	1,000
Антагонист P2Y <sub>12</sub> рецепторов в составе ДАТТ (клопидогрел/тикагрелор)	3/3	9/9	1,000
Агрегация с АДФ (%)	43,0 (20,0÷49,0)	55,5 (31,0÷60,0)	0,077
Агрегация с адреналином (%)	28,5 (26,0÷36,0)	50,0 (23,0÷56,0)	0,089
Агрегация с коллагеном (%)	55,5 (49,0÷57,0)	60,5 (42,0÷67,0)	0,279
Количество пораженных коронарных сосудов	3,0 (2,0÷3,0)	1,0 (1,0÷2,0)	0,004*
Массивный коронарный тромбоз	6 (100%)	5 (28%)	0,033**
Выполнено стентирование	6 (100%)	15 (83%)	0,285
ФВ ЛЖ по Simpson, %	56,6 (53,0÷59,0)	55,0 (46,0÷58,0)	0,234
Продолжительность госпитализации, суток	13,0 (10,0÷20,0)	10,0 (8,0÷11,0)	0,047*

Примечания:

\*Различие групп значимо при  $p < 0,050$ , критерий Манна-Уитни;

\*\*Различие групп значимо при  $p < 0,050$ , точный критерий Фишера.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту и индексу полиморбидности Charlson (Таблица 3). Исследуемые группы не различались по числу эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов и гемоглобина. Обращает на себя внимание достоверно значимое различие в MPV, в Группе 1 – 11,6 (11,0÷12,1), а в группе 2 – 10,5 (10,1÷11,0),  $p=0,047$ , а также по PDW, в Группе 1 – 15,2 (13,8÷15,6) против 12,1 (11,3÷12,7) в Группе 2,  $p=0,012$ . Большие показатели MPV и PDW могут отражать повышенную активность тромбоцитарного звена системы гемостаза, однако, по показателям агрегации и терапии антиагрегантами группы не различались. Не было выявлено достоверных различий по основным биохимическим показателям в исследуемых группах. Группы были схожи по показателям липидного спектра, однако, у пациентов с *4G/4G* полиморфизма гена *PAI-1* отмечалась тенденция к более повышенным уровням ОХС и ХС ЛПНП, ввиду малой выборки достигнуть достоверной значимости не удалось.

В нашем исследовании не было выявлено значимой связи между показателями гемостаза и полиморфизмами гена *PAI-1*. Группы были сопоставимы по показателям остаточной агрегационной активности, полученные данные согласуются с отечественными исследованиями [46].

У пациентов с минорным вариантом *4G/4G* полиморфизма гена *PAI-1* чаще наблюдалось многососудистое поражение коронарных артерий, медиана количества пораженных сосудов в Группе 1 – 3,0 (2,0÷3,0) против 1,0 (1,0÷2,0) в Группе 2,  $p=0,004$ . У всех пациентов в Группе 1 наблюдался массивный коронарный тромбоз, когда в Группе 2 в 5 из 18 случаев,  $p=0,033$ . Пациентам с минорным вариантом *4G/4G* полиморфизма гена *PAI-1* требовалось более длительная госпитализация, 13,0 (10,0÷20,0) суток против 10,0 (8,0÷11,0),  $p=0,047$ .

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что минорный вариант *4G/4G* полиморфизма гена *PAI-1* может быть ассоциирован с повышенным риском коронарного тромбоза у пациентов с ИМпСТ.

#### 4.6. Эффективность применения различных схем антиагрегантной терапии у пациентов ИМпST и COVID-19

Для определения эффективности применения различных схем антиагрегантной терапии проведено сравнение остаточной активности тромбоцитов с помощью агрегометра ChronoLog 700 с использованием АДФ, коллагена и адреналина. Основные характеристики антитромботической терапии представлены в таблице 17, параметры агрегации и данные генетического исследования на полиморфизм *SERPINE1* продемонстрированы в таблице 18.

Таблица 17. Основные характеристики антитромботической терапии у пациентов с ИМпST с COVID-19, с ИМпST без COVID-19 и COVID-19 без ИМ

Параметры терапии	Группа 1 (Пациенты с ИМпST и COVID-19) N = 20	Группа 2 (Пациенты с ИМпST без COVID-19) N = 20	Группа 3 (Пациенты с COVID-19 без ИМ) N = 20	p
Антикоагулянт	19†	6†^	20^	0,001*
Антиагрегант	20‡	20^	3‡^	0,001*
АСК	19‡	20^	3‡^	0,001*
Клопидогрел	10	7	-	0,337
Тикагрелор	10	13	-	

Примечания:

\*Различие трёх групп значимо при  $p < 0,050$ , точный критерий Фишера;

†Значимое различие групп ИМпST и COVID-19 и ИМпST без COVID-19 при  $p < 0,017$  с поправкой Бонферрони;

‡Значимое различие групп ИМпST и COVID-19 и COVID-19 без ИМпST при  $p < 0,017$  с поправкой Бонферрони;

^Значимое различие групп ИМпST без COVID-19 и COVID-19 без ИМпST при  $p < 0,017$  с поправкой Бонферрони.

Исследуемые группы были сопоставимы по полиморфизму гена *SERPINE1* (Таблица 18),  $p = 0,517$ . При сравнении агрегации с АДФ, адреналином и коллагеном было выявлено, что минимальная остаточная активность тромбоцитов наблюдалась в группе ИМпST без COVID-19, максимальная

остаточная активность в группе пациентов с COVID-19 без ИМ, которые не получали двойную антиагрегантную терапию (Рисунок 3).

Таблица 18. Параметры агрегации и данные генетического исследования на полиморфизм *SERPINE1* у пациентов с ИМпСТ с COVID-19, с ИМпСТ без COVID-19 и COVID-19 без ИМ

Параметр	Группа 1 (Пациенты с ИМпСТ и COVID-19) N = 20	Группа 2 (Пациенты с ИМпСТ без COVID-19) N = 20	Группа 3 (Пациенты с COVID-19 без ИМ) N = 20	p
Агрегация с АДФ (%)	49,0 (23,0÷57,0) <sup>†‡</sup>	27,5 (20,5÷37,5) <sup>†^</sup>	62,5 (56,5÷67) <sup>^‡</sup>	0,001*
Агрегация с адреналином (%)	56,0 (42,0÷67,0) <sup>†‡</sup>	53,0 (39,5÷57,0) <sup>†^</sup>	66,5 (61,5÷72,5) <sup>^‡</sup>	0,001*
Агрегация с коллагеном (%)	56,0 (42,0÷67,0) <sup>†‡</sup>	53,0 (39,5÷57,0) <sup>†^</sup>	66,5 (61,5÷72,5) <sup>^‡</sup>	0,001*
Полиморфизм <i>SERPINE1</i> , (5G/5G; 5G/4G; 4G/4G)	2/ 12/ 6	5 / 8 / 7	6 / 8/ 6	0,517

Примечания:

\*Различие трёх групп значимо при  $p < 0,050$ , критерий Краскела-Уоллиса;

†Значимое различие групп ИМпСТ и COVID-19 и ИМпСТ без COVID-19 при  $p < 0,017$ , критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;

‡Значимое различие групп ИМпСТ и COVID-19 и COVID-19 без ИМпСТ при  $p < 0,017$ , критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;

^Значимое различие групп ИМпСТ без COVID-19 и COVID-19 без ИМпСТ при  $p < 0,017$ , критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

Пациенты с ИМпСТ были сопоставимы по принимаемому антагонисту  $P_2Y_{12}$  рецепторов в составе двойной антиагрегантной терапии. Антикоагулянтная терапия проводилась эноксапарином натрия в лечебных дозировках. В группе с COVID-19 и ИМпСТ 10 человек получали клопидогрел, другие 10 – тикагрелор, а в группе ИМпСТ без COVID-19 7 пациентов получали клопидогрел, а 13 пациентов тикагрелор,  $p = 0,337$ .

Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что применение антиагрегантной терапии эффективно снижает остаточную активность тромбоцитов при ИМ у пациентов как с COVID-19, так и без COVID-19, однако, у пациентов с ИМпST и COVID-19 остаточная активность тромбоцитов выше, чем у пациентов с ИМпST без COVID-19 несмотря на схожую терапию антиагрегантами.

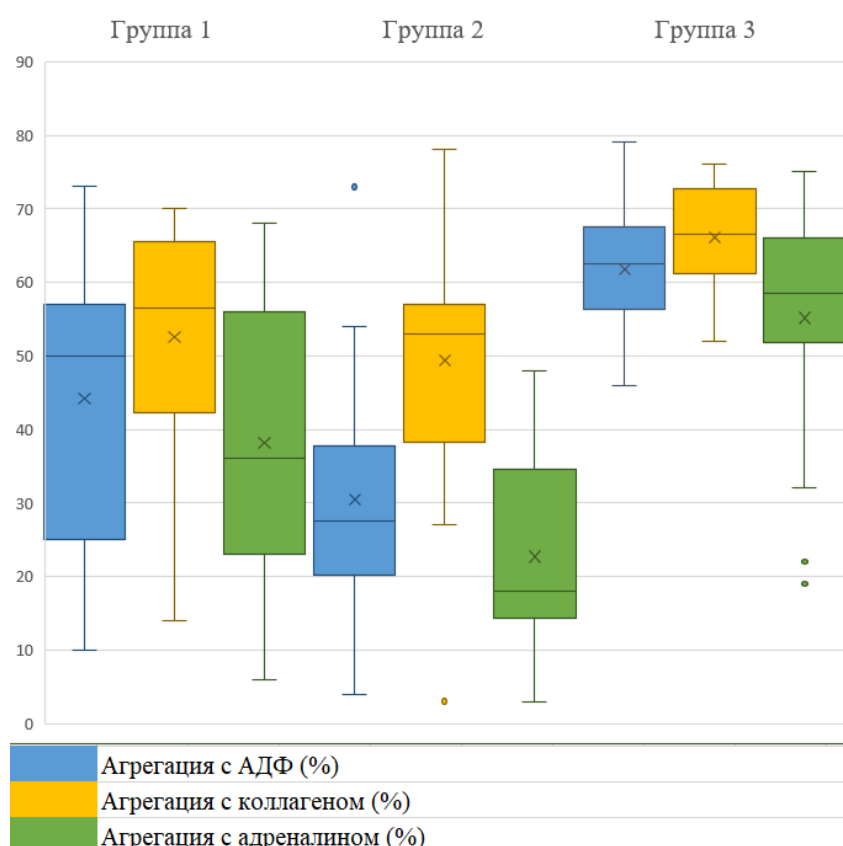


Рисунок 3. Агрегация тромбоцитов с АДФ, коллагеном и адреналином у пациентов с ИМпST с COVID-19, с ИМпST без COVID-19 и COVID-19 без ИМ

Для определения эффективности различных схем антитромботической терапии при сочетании ИМпST и COVID-19 были проанализированы 24 пациента, разделенные на две группы согласно принимаемой терапии. В каждую группу вошло 12 пациентов, одна группа получала клопидогрел, вторая группа – тикагрелор. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и индексу

полиморбидности Charlson (Таблица 4). Показатели агрегации представлены в таблице 19.

Таблица 19. Сравнение агрегационной активности тромбоцитов на фоне приема клопидогрела и тикагрелора у пациентов с ИМпST и COVID-19

Параметр	Референтные значения, %	Клопидогрел N=12	Тикагрелор N=12	p
Агрегация с АДФ, %	30,7-77,7	56,0 (48,0÷59,0)	35,5 (22,5÷51,5)	0,046*
Агрегация с адреналином, %	35,0-92,5	52,0 (31,5÷59,0)	33,0 (22,5÷51,5)	0,045*
Агрегация с коллагеном, %	46,4-93,1	62,0 (57,0÷69,0)	46,0 (39,0÷56,5)	0,015*
Полиморфизм <i>SERPINE1</i> , (5G/5G; 5G/4G; 4G/4G)	-	5 / 4 / 3	4 / 5 / 3	0,872

\*Различие групп значимо при  $p < 0,050$ , критерий Манна-Уитни.

Пациенты не различались по полиморфизмам гена *SERPINE1*,  $p=0,872$ . В группе клопидогрела и тикагрелора показатели агрегации были значительно ниже верхних референтных значений, что говорит о эффективности применения обоих препаратов для подавления активности тромбоцитов. Клопидогрел менее значимо подавляет функцию тромбоцитов по сравнению с тикагрелором у пациентов с ИМпST с COVID-19 (Рисунок 4). Крупных госпитальных кровотечений ни у одного пациента зафиксировано не было.

COVID-19 может влиять эффективность антиагрегантной терапии у пациентов с ИМпST. У пациентов с сочетанием ИМпST и COVID-19 остаточная агрегация тромбоцитов была достоверно выше, чем у пациентов с ИМпST без COVID-19, несмотря на аналогичные схемы лечения. При этом тикагрелор продемонстрировал большую эффективность по сравнению с клопидогрелом. Генетический полиморфизм *SERPINE1* не оказывал значимого влияния на результаты, что исключает его как ключевой фактор резистентности к терапии.

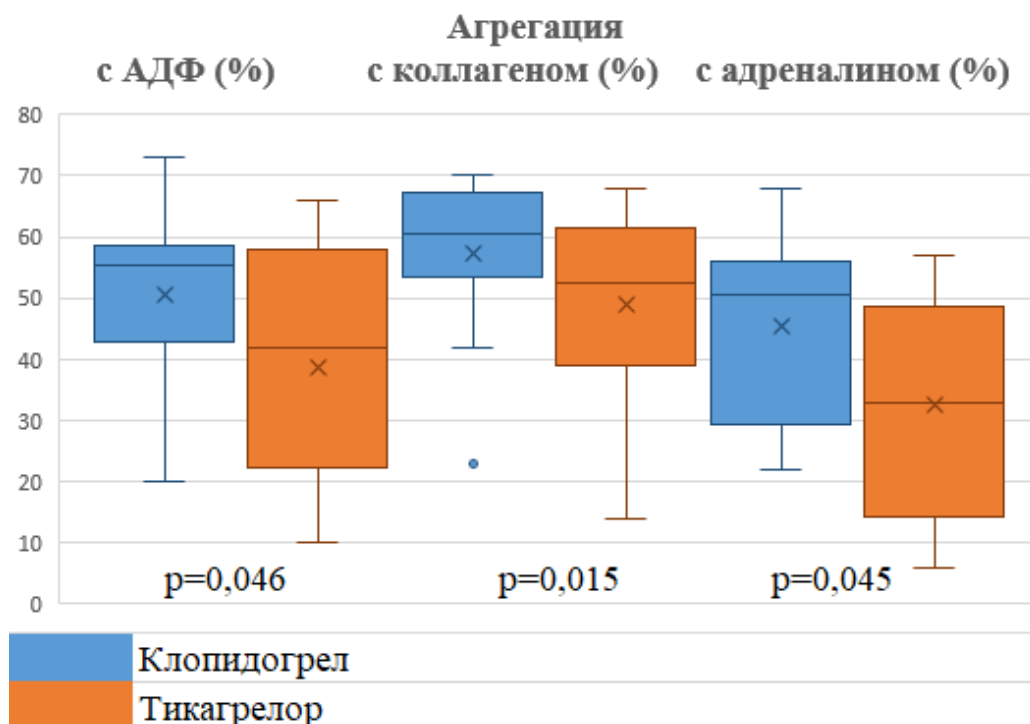


Рисунок 4. Сравнение агрегации тромбоцитов на фоне приема клопидогрела и тикагрелора у пациентов с ИМпСТ и COVID-19

Полученные данные согласуются с выводами ранних этапов, где у пациентов с COVID-19 отмечались системное воспаление, гиперкоагуляция и задержки в реперфузионной терапии. Повышенная тромбоцитарная активность, выявленная в текущей главе, объясняет ранее зафиксированные сложности в достижении оптимального результата стентирования. Включение группы COVID-19 без ИМпСТ во втором этапе подчеркнуло роль инфекции как самостоятельного фактора, влияющего на систему тромбоцитарного звена системы гемостаза.

COVID-19 может негативно влиять на эффективность антиагрегантной терапии при ИМпСТ. Интеграция данных всех этапов исследования демонстрирует, что COVID-19 не только маскирует симптомы ИМпСТ, но и усиливает тромбоцитарные риски, что диктует необходимость мультидисциплинарного подхода для улучшения исходов у этой категории пациентов.



#### 4.7. Отдаленные исходы у пациентов с ИМпСТ и COVID-19

Пациенты проспективного когортного исследования наблюдались в отдаленном периоде после стационарного лечения. Оценка исходов проводилась методом телефонного интервью с пациентами или их родственниками. Критериями неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) являлись: летальный исход, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт.

Все пациенты были выписаны в стабильном состоянии без признаков жизнеугрожающих осложнений, включая массивные кровотечения. При этом длительность стационарного лечения у пациентов с сочетанием ИМпСТ и COVID-19 оказалась значимо выше: медиана составила 11,0 суток ( $9,5 \div 16,0$ ) против 7,5 суток ( $7,0 \div 8,0$ ) в группе ИМпСТ без COVID-19 и 9,5 суток ( $7,0 \div 13,5$ ) в группе COVID-19 без ИМпСТ ( $p < 0,001$ ).

В группе ИМпСТ без COVID-19 в течение года после госпитализации не выявлено ни летальных исходов, ни повторных инфарктов миокарда или инсультов. Напротив, в группе с сочетанием ИМпСТ и COVID-19 зафиксировано 3 смерти от ИМ и 3 эпизода нефатального ИМ, а в группе COVID-19 без ИМпСТ — 4 летальных исхода от ИМ.

Анализ частоты серьезных сердечно-сосудистых событий методом Каплана-Мейера продемонстрировал следующее распределение и межгрупповые различия: 50 пациентов не имели MACE, а у 10 пациентов развилось MACE. Наибольшая доля MACE отмечена в группе ИМпСТ и COVID-19 — 6 случаев, тогда как в группе COVID-19 без ИМпСТ — 4 случая, а в группе без COVID-19 — 0 случаев ( $p = 0,036$ ) (Рисунок 5).

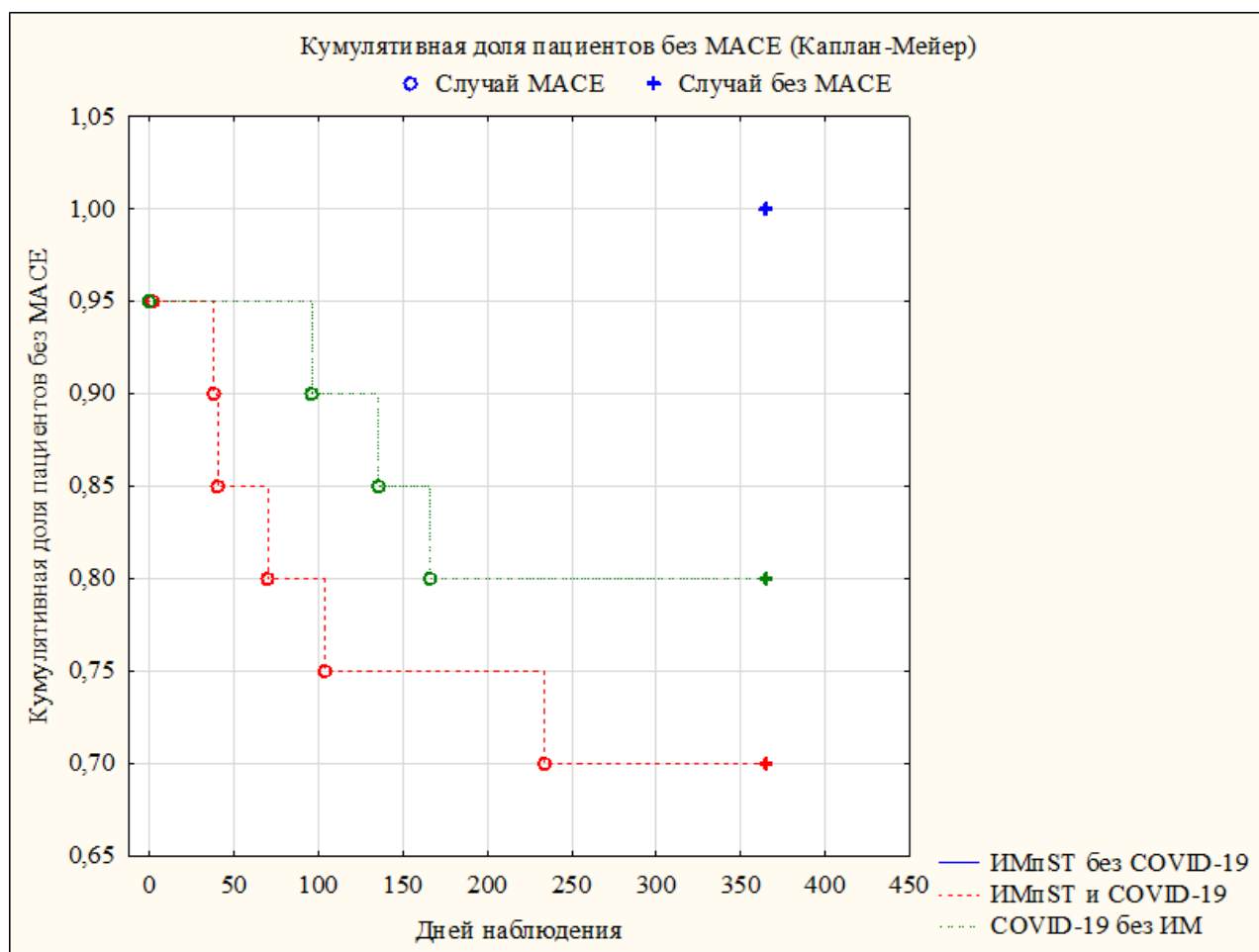


Рисунок 5. Кумулятивная доля пациентов без MACE в отдаленном периоде наблюдения среди пациентов с ИМпST с COVID-19, ИМпST без COVID-19 и COVID-19.

На основе полученных данных был выполнен расчёт отношения шансов (ОШ) для MACE у пациентов с ИМпST в зависимости от наличия COVID-19. В группе пациентов с ИМпST и COVID-19 было зафиксировано 6 случаев MACE, в то время как в группе к ИМпST без COVID-19 случаев MACE выявлено не было. Проведённый анализ показал, что наличие COVID-19 у пациентов с ИМпST ассоциировано с существенным повышением риска MACE - (ОШ) 18,34 (95% ДИ: [1.69; ∞]),  $p=0,010$ . Полученные данные подчёркивают важность более тщательного наблюдения за пациентами с COVID-19 после стационарного лечения, особенно при наличии сопутствующего инфаркта миокарда. Для уточнения величины эффекта и повышения точности оценок необходимы дальнейшие исследования с расширенной когортой.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках проведенного исследования были проанализированы клинические и лабораторные данные пациентов, перенесших инфаркт миокарда на фоне COVID-19. Было отмечено, что наличие инфекционного заболевания может существенно изменять клиническую картину ИМпСТ, что затрудняет диагностику и увеличивает время до проведения инвазивного лечения [13,125]. Многочисленные публикации указывают на снижение количества поступлений в стационар по поводу ОКС во время пандемии [155, 193], позднее обращение пациентов и увеличение времени до реперфузионной терапии [17,97,101] по всему миру. В нашем исследовании также было отмечено увеличение времени «симптом-баллон» у пациентов с ИМпСТ, особенно у пациентов с COVID-19. Боль в грудной клетке регистрировалась достоверно чаще у пациентов с ИМпСТ независимо от наличия инфекционного заболевания, однако, в 20% случаев пациенты без ИМ с COVID-19 также жаловались на болевые ощущения в грудной клетке. Симптомы, характерные для инфекционных заболеваний, такие как лихорадка, кашель и утомляемость, значительно чаще фиксировались у пациентов с ИМпСТ и COVID-19, что потенциально могло способствовать задержке в диагностике и начале лечения. Повышенная ЧДД и симптомы ДН, такие как одышка и ощущение нехватки воздуха, были более выражены у пациентов с COVID-19, что подчеркивает важность дифференциальной диагностики и необходимость учета этих симптомов при оценке пациентов с ИМпСТ. В нашем исследовании было отмечено увеличение задержки до начала реперфузионной терапии на догоспитальном этапе, однако, при поступлении в стационар время «дверь-баллон» у пациентов с ИМпСТ независимо от наличия инфекционного заболевания было сопоставимым как ретроспективном, так и проспективном исследовании.

Позднее обращение за медицинской помощью может неблагоприятно влиять на госпитальные и отдаленные исходы, а также приводить к увеличению социальных и экономических расходов [156]. В нашем исследовании не было

отмечено разницы в количестве летальных случаев и значимых кровотечений во время стационарного лечения, но пациенты с COVID-19 нуждались в более продолжительных сроках госпитализации. Отдаленное наблюдение за пациентами в течение года выявило высокую частоту встречаемости MACE среди пациентов, перенесших COVID-19, в том числе в группе без ИМ.

У пациентов с COVID-19 часто наблюдается повышение воспалительных маркеров [87,104,148]. В нашем исследовании было установлено, что такие биохимические показатели, как СРБ и СОЭ могут повышаться при ИМпСТ независимо от наличия COVID-19, что может указывать на интенсивность воспаления при инфекционном заболевании и вероятность разрыва атеросклеротической бляшки как асептического воспаления [153]. Было отмечено значимое повышение сердечного тропонина не только в группах с ИМ, но и в группе с COVID-19 без ИМ, что может отражать тяжесть инфекционного заболевания и не всегда подтверждать наличие ИМ, усложняя дифференциальную диагностику и принятие решения о необходимости выполнения КАГ [62,104]. Повышенные уровни креатинина, билирубина и АЛТ у пациентов с COVID-19 могут быть связаны с прямым действием SARS-CoV-2, а также с приемом лекарственных препаратов [90]. Повышенные уровни ОХС и ХС ЛПНП, как независимый фактор риска ишемических событий, отмечались у пациентов с ИМпСТ независимо от наличия COVID-19 и были значительно выше рекомендуемых значений [34].

В нашем исследовании было выявлено, что у пациентов с COVID-19 отмечаются более высокие показатели MPV и PDW, по данным литературы это свидетельствует об активации тромбоцитарного звена системы гемостаза на фоне COVID-19 [73,168].

Эпидемиологические данные из Уханя указывают на 13,4% частоту ЛГ среди госпитализированных с COVID-19 [174], а французское когортное исследование (2021) связало ЛГ с повышенной внутрибольничной летальностью [93]. У пациентов с COVID-19 и ИМпСТ нашего исследования в 2020 году

наиболее часто встречались признаки легочной гипертензии, дилатация камер сердца и сохраненная ФВ по данным ЭХОКГ, что согласуется с ранними сообщениями [107,180]. Наше проспективное исследование подтвердило, что COVID-19 может оказывать влияние на структурно-функциональные параметры сердца. У пациентов с сочетанием ИМпST и COVID-19 были выявлены признаки ремоделирования ЛЖ: увеличение конечно-систолического размера, массы миокарда ЛЖ и индекса массы миокарда, что может быть одним из факторов риска развития стенокардии, сердечной недостаточности и повышать риск повторных ишемических событий в отдаленном периоде [45]. Легочная гипертензия оставалась частым осложнением у пациентов с COVID-19, что согласуется с данными ретроспективного исследования. В отечественных работах, направленных на отдаленное изучение ЭХО-КГ параметров у пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, отмечается увеличение частоты ССЗ в основном за счет развития АГ и ХСН при изменении геометрии желудочков, сопровождающееся ухудшением как систолической, так и диастолической функции ЛЖ [9,11,18,50]. Недавние исследования с применением искусственного интеллекта выявили связь ремоделирования камер сердца, таких как гипертрофия ЛЖ, дилатация ЛЖ и ЛП, с риском развития MACE [186].

Сообщение Чоудри Ф.А. и соавторов указывало на наличие массивного коронарного тромбоза независимо от наличия атеросклероза у пациентов с COVID-19 [128]. Оценка коронарного русла по данным КАГ у пациентов в 2020 г. и 2022-2023 гг. в нашем исследовании не показала значимого влияния COVID-19 на развитие массивного коронарного тромбоза, а многососудистое атеросклеротическое поражение коронарного русла встречалось в исследуемых группах одинаково часто. Многочисленные результаты исследований говорят о худших результатах ЧКВ, более частом использовании тромбаспирации и ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa у пациентов с COVID-19 [80,97,137,182]. Наше исследование показало меньшую частоту достижения оптимального

результата ЧКВ и более частое применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa у пациентов с COVID-19 и ИМпСТ, однако, ввиду малой выборки результаты оказались незначимыми.

Повторяющиеся находки обоих этапов – ремоделирование ЛЖ, высокая встречаемость признаков ЛГ и уменьшение частоты достижения оптимального кровотока в ИСА после ЧКВ – подтверждают, что COVID-19 усугубляет кардиальные нарушения, выявленные ранее в клинических и лабораторных параметрах. Включение группы COVID-19 без ИМпСТ в проспективное исследование позволило дифференцировать влияние инфекции: у таких пациентов сохраненная ФВ ЛЖ и меньшая частота гипокинезии указывают на то, что дисфункция ЛЖ при COVID-19 и ИМпСТ преимущественно связана с ишемическим повреждением, а не с прямым вирусным воздействием.

В отечественной работе 2023 года, разработавшей многофакторную модель прогноза госпитальной летальности у пациентов ОИМ, вошли такие независимые предикторы, как возраст, количество лейкоцитов, концентрация гемоглобина, ФВ ЛЖ и уровень креатинина [47]. В нашей работе эхокардиографические признаки гипертрофии и дилатации ЛЖ, а также ангиографические данные о схожей атеросклеротической нагрузке в группах с ИМпСТ и без неё, согласуются с лабораторными маркерами воспаления и тромбоза. Это подчеркивает необходимость комплексного подхода, сочетающего раннюю визуализацию, мониторинг лабораторных показателей и оптимизацию реперфузионной стратегии у пациентов с сочетанной патологией.

Особый интерес представляет связь между генетическими факторами и тяжестью поражения коронарных артерий. В нашем исследовании установлено, что наличие минорного генотипа *4G/4G* варианта гена *SERPINE1* у пациентов с ИМпСТ и COVID-19 может быть ассоциировано с массивным коронарным тромбозом, многососудистым атеросклеротическим поражением, а также более продолжительной госпитализацией по сравнению с другими генотипами. По данным ряда исследований, генотип *PAI-1 4G/4G* и повышение уровня PAI-1

ассоциированы с развитием тяжелого течения COVID-19 [75,82]. Повышенная концентрация PAI-1 может предрасполагать к ишемическим событиям [152], однако, крупных исследований, оценивающих влияние полиморфизмов гена *SERPINE1* на развитие и течение ИМпСТ в сочетании с инфекционными заболеваниями на данный момент нет.

Анализ эффективности антиагрегантной терапии в нашем исследовании показал, что у пациентов с COVID-19 и ИМпСТ наблюдается более высокая остаточная активность тромбоцитов, что необходимо учитывать при выборе лекарственной терапии. Сравнение эффективности применения ингибиторов  $P_2Y_{12}$  у пациентов с COVID-19 и ИМ выявило, что тикагрелор более эффективен в подавлении тромбоцитарной функции по сравнению с клопидогрелом, что было неоднократно подтверждено в ряде исследований у пациентов без COVID-19 [114,184].

Проведённое исследование демонстрирует значимое влияние COVID-19 на риск развития MACE у пациентов с ИМпСТ. Полученные данные согласуются с растущим объёмом доказательств, указывающих на взаимосвязь между COVID-19 и тромботическими осложнениями, включая острые коронарные синдромы [92,88]. Отношение шансов (ОШ 18,34 (95% ДИ: [1.69;  $\infty$ ]),  $p=0,010$ ) свидетельствует о многократном повышении риска MACE при наличии COVID-19, что может быть обусловлено гиперкоагуляцией, эндотелиальной дисфункцией и системным воспалением, характерными для COVID-19 [92]. Широкий доверительный интервал, однако, отражает ограничения исследования, связанные с малой выборкой и отсутствием событий в контрольной группе, что требует осторожности при интерпретации результатов.

Результаты коррелируют с выводами международных регистров (ISACS-STEMI COVID-19; ISARIC), где наличие COVID-19 у пациентов с ИМпСТ ассоциировалось с увеличением как внутрибольничной смертности, так и в течение 28 и 90 дней после госпитализации [97,144]. Аналогично, метаанализ PANDEMIC подтвердил, что COVID-19 независимо повышает риск MACE,

особенно в условиях отсроченной реперфузии [69]. Удлинение времени «симптом-баллон» у пациентов с COVID-19 по сравнению без COVID-19 согласуется с глобальными тенденциями, вызванными сложностями диагностики на фоне смешанной симптоматики [101].

Результаты данного исследования могут послужить теоретической основой для разработки персонализированных методов лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, развившегося на фоне COVID-19.



## ВЫВОДЫ

На основании выполненной работы могут быть сделаны следующие выводы:

1. Симптомы инфекционного заболевания при ИМпСТ и COVID-19, а также повышение маркеров воспаления у пациентов с ИМпСТ без COVID-19 усложняют дифференциальную диагностику сочетанных нозологий, удлиняя время поступления в стационар.

2. У пациентов с ИМпСТ и COVID-19 часто наблюдается дилатация предсердий, ремоделирование миокарда ЛЖ и признаки легочной гипертензии. Анатомия поражения коронарного русла и частота встречаемости массивного коронарного тромбоза при ИМпСТ существенно не отличалась у пациентов с COVID-19 и без COVID-19, однако, в группе с COVID-19 реже достигался оптимальный результат ЧКВ.

3. У пациентов с *4G/4G* вариантом полиморфизма гена *SERPINE1* наиболее часто встречается массивный коронарный тромбоз, а также наблюдаются более длительные сроки госпитализации.

4. COVID-19 ассоциирован с более высокой остаточной активностью тромбоцитов на фоне антитромботической терапии у пациентов с ИМпСТ. Тройная антитромботическая терапия с АСК и эноксапарином натрия в сочетании с клопидогрелом или тикагрелором значимо снижала функцию тромбоцитов, не повлияв на риски кровотечений и летальность во время госпитализации. Тикагрелор эффективнее снижает активность тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом у пациентов с ИМпСТ, развившимся на фоне COVID-19.

5. Сочетание COVID-19 и ИМпСТ увеличивает сроки госпитализации за счет течения инфекционного заболевания. COVID-19 у пациентов с ИМпСТ ассоциирован с развитием MACE в отдаленном периоде.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании результатов проведенного исследования, направленного на изучение клинических, лабораторных и инструментальных особенностей, роли полиморфизмов генов системы гемостаза, госпитальных и отдаленных исходов у пациентов, перенесших ИМпST на фоне COVID-19 предлагаются следующие практические рекомендации:

1. Для прогнозирования риска отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с COVID-19 целесообразно выполнение ЭХО-КГ во время госпитализации.
2. При интерпретации уровней тропонина у пациентов с COVID-19 необходимо учитывать, что его повышение может быть связано как с развитием ИМ, так и с течением инфекционного заболевания. При дифференциальной диагностике целесообразно использовать комплексную оценку клинической картины, ЭКГ и эхокардиографии для принятия решения о необходимости выполнения ЧКВ.
3. Для коррекции терапии и снижения рисков повторных ишемических событий у пациентов с COVID-19 и ИМпST целесообразно проводить оценку агрегации тромбоцитов с индукторами (АДФ, коллаген, эпинефрин). При выборе двойной антиагрегантной терапии у пациентов с COVID-19 может быть целесообразным назначение тикагрелора из-за их более высокой эффективности в подавлении функции тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом.

Эти рекомендации направлены на улучшение диагностики, лечения и прогноза пациентов с ИМпST, развившимся на фоне COVID-19, и могут быть использованы в клинической практике кардиологов, терапевтов, врачей по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, а также специалистов смежных специальностей.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

MACE - неблагоприятные сердечно-сосудистые события (Major adverse cardiac events)

РАI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1

SERPINE1 – ген, кодирующий ингибитор активатора плазминогена-1

АГ – артериальная гипертензия

АДФ - аденозиндифосфат

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент  $\alpha$

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II

вчТ – высокочувствительный тропонин

ДД – диастолическая дисфункция

ДН – дыхательная недостаточность

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИАПФ - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ – интерлейкин

ИМ – инфаркт миокарда

ИМБОКА - инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий

ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ИМТ – индекс массы тела

КАГ – коронароангиография

КГ – концентрическая гипертрофия

КДО – конечный диастолический объем

КДР - конечно-диастолический размер

КР – концентрическое ремоделирование

КСО – конечный систолический объем

КСР – конечно-систолический размер

КТ – компьютерная томография

КФК – креатинфосфокиназа

КФК-МВ – креатинкиназа-МВ

ЛА – легочная артерия

ЛГ – легочная гипертензия

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МЖП – межжелудочковая перегородка

МСКТ-КАГ - мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий

НПВС – нестероидное противовоспалительное средство

НС – нестабильная стенокардия

ОКС – острый коронарный синдром

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОТС – относительная толщина стенки

ОХС – общий холестерин

ПЖ – правый желудочек

ПП – правое предсердие

РААС – ренин – ангиотензин-альдостероновая система

рСДЛА – расчетное систолическое давление легочной артерии

СД – сахарный диабет

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

СДЛА – систолическое давление легочной артерии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ - С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС– сердечно-сосудистая система

ТГ – триглицериды

ФВ – фракция выброса

ФНО  $\alpha$  - фактор некроза опухоли

ФП –фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВБ –цереброваскулярная болезнь

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭГ – эксцентрическая гипертрофия

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭХО-КГ – эхокардиография

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальный взгляд на первичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний (обзор современных рекомендаций) / В. С. Чулков, А. В. Синеглазова, В. А. Конашов [и др.]. – DOI 10.20969/VSKM.2021.14(6).1 13-123 // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, № 6. – С. 113-123.
2. Вахненко, Ю. В. Кардиоваскулярная составляющая постковидного синдрома / Ю. В. Вахненко, И. Е. Доровских, А. П. Домке. – DOI 10.34215/1609-1175-2022-1-56-64 // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2022. – № 1 (87). – С. 56-64.
3. Влияние острого инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST и сопутствующей инфекции COVID-19 на отдаленные сердечно-сосудистые события / Р. Ф. Рахимова, Д. Ф. Гареева, Е. А. Бадыкова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2023. – Т. 18, № 4 (106). – С. 5-11.
4. Влияние сахарного диабета и уровня гликемии на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам / И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, И. П. Зырянов [и др.]. – DOI 10.18087/cardio.2520 // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 3S. – С. 16-22.
5. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (covid-19): Версия 6 (28.04.2020) / Е. Г. Камкин, Н. А. Костенко, Е. В. Каракулина [и др.]. – Текст : электронный // Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения : сайт. – 2020. – URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2020/5/28/1590682537.35655-1-117450.pdf> (дата обращения: 22.09.2025).
6. Гемостаз, адипокины, полиморфизмы генов ренин-ангиотензиновой системы и поражение органов мишеней у молодых пациентов с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением / В. С. Чулков, Н. К. Вереина,

В. С. Чулков [и др.]. – DOI 10.18565/therapy.2019.1.82-88 // Терапия. – 2019. – Т. 5, № 1 (27). – С. 82-88.

7. Громова, Г. Г. Эффективность оказания медицинской помощи в случае коронавирусной «маски» инфаркта миокарда / Г. Г. Громова, О. И. Шувалова. – DOI 10.36361/18148999\_2022\_23\_2\_86 // Медицинская наука и образование Урала. – 2022. – Т. 23, № 2 (110). – С. 86-89.

8. Гуморальные медиаторы жировой ткани у мужчин с острым коронарным синдромом и артериальной гипертензией / М. В. Стрельникова, А. В. Синеглазова, В. А. Сумеркина, В. С. Чулков. – DOI 10.18705/1607-419X-2019-25-3-278-284 // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 278-284.

9. Динамика клинических и эхокардиографических параметров больных сердечно-сосудистыми заболеваниями через 3, 12 и 26 месяцев после пневмонии COVID-19 / Е. И. Ярославская, В. Д. Гаранина, Н. Е. Широков [и др.]. – DOI 10.30629/0023-2149-2024-102-2-139-146 // Клиническая медицина. – 2024. – Т. 102, № 2. – С. 139-146.

10. Динамика показателей первичной заболеваемости острым и повторным инфарктом миокарда и острыми нарушениями мозгового кровообращения взрослого населения в субъектах Российской Федерации в период пандемии COVID-19 / Е. Н. Енина, В. С. Ступак, М. А. Иванова, Д. В. Ваньков. – DOI 10.24412/2312-2935-2023-4-253-272 // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – № 4. – С. 253-272.

11. Динамика сердечно-сосудистого статуса пациентов через 3 и 12 месяцев после пневмонии COVID-19: показатели сосудистой жесткости, диастолической функции и продольной деформации левого желудочка / Е. И. Ярославская, Н. Е. Широков, Д. В. Криночкин [и др.]. – DOI 10.20538/1682-0363-2024-1-94-104 // Бюллетень сибирской медицины. – 2024. – Т. 23, № 1. – С. 94-104.

12. Динамический контроль состояния сердечно-сосудистой системы и функции почек у пациентов с хронической болезнью почек, перенесших COVID-19 / Д. В. Жмуров, В. А. Жмуров, И. М. Петров [и др.]. – DOI 10.18565/nephrology.2022.4.13-18 // Клиническая нефрология. – 2022. – Т. 14, № 4. – С. 13-18.

13. Дифференциальный диагноз инфаркта миокарда и миоперикардита в период пандемии / Е. В. Константинова, М. Р. Атабегашвили, А. А. Савичева [и др.]. – DOI 10.21518/2079-701X-2021-12-18-24 // Медицинский совет. – 2021. – № 12. – С. 18-24.

14. Ермаков, В. С. Респираторные исходы и предикторы развития дыхательной недостаточности при хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов, перенесших COVID-19 / В. С. Ермаков, В. Н. Кравчук, О. Я. Порембская. – DOI 10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-854-861 // Клиническая медицина. – 2024. – Т. 102, № 11-12. – С. 854-861.

15. Задержка оказания медицинской помощи пациентам с острым инфарктом миокарда во время пандемии COVID-19 / К. В. Прохоров, Н. А. Корягина, Г. Н. Спасенков [и др.]. – DOI 10.37882/2223-2966.2021.08.29 // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2021. – № 8. – С. 202-205.

16. Инфаркт миокарда IV типа, ассоциированный с острым тромбозом стента в ранние сроки после реваскуляризации, у пациента с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / В. Н. Ардашев, А. В. Наговицын, Н. В. Закарян [и др.]. – DOI 10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-369-374 // Клиническая медицина. – 2021. – Т. 99, № 5-6. – С. 369-374.

17. Инфаркт миокарда и COVID-19 в «нековидном» стационаре: эпидемиология, годичный анализ / Е. Г. Скородумова, В. А. Костенко, Е. А. Скородумова, А. В. Сиверина. – DOI 10.24884/2072-6716-2021-22-4-34-38 // Скорая медицинская помощь. – 2021. – Т. 22, № 4. – С. 34-38.



18. Исследование динамики клинических и лабораторно-инструментальных параметров у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию / Т. И. Петелина, Н. А. Мусихина, В. Д. Гаранина [и др.]. – DOI 10.14341/omet12951 // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 387-395.

19. Клинико-анамнестические и демографические особенности пациентов с инфарктом миокарда в Российской Федерации по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда – РЕГИОН-ИМ / С. А. Бойцов, Р. М. Шахнович, С. Н. Терещенко [и др.]. – DOI 10.18087/cardio.2024.4.n2625 // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 4. – С. 3-13.

20. Клинико-лабораторные особенности острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, развившегося на фоне COVID-19 / В. Е. Испавский, Н. В. Изможерова, А. А. Попов [и др.]. – DOI 10.30629/0023-2149-2025-103-4-300-308 // Клиническая медицина. – 2025. – Т. 103, № 4. – С. 300-308.

21. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области / А. В. Молочков, Д. Е. Каратеев, Е. Ю. Огнева [и др.]. – DOI 10.18786/2072-0505-2020-48-040 // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48, № S1. – С. 1-10.

22. Коротких, С. А. Селективное интракоронарное введение ингибиторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов при остром инфаркте миокарда у пациента с COVID-19 в ходе чрескожного коронарного вмешательства / С. А. Коротких, О. В. Щербакова, О. А. Дербенев. – DOI 10.17116/kardio202215021177 // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 177-183.

23. Кремнева, Л. В. С-реактивный белок в оценке эффективности тромболитической терапии у больных острым инфарктом миокарда с подъемами

сегмента ST / Л. В. Кремнева, Т. Д. Журавлева, Г. А. Струихин // Уральский медицинский журнал. – 2007. – № 7. – С. 24-27.

24. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024 / Авдеев, С. Н., Барбараш, О. Л., Валиева, З. С. [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2024-6161 // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т 29, № 11. – С. 170-250.

25. Ложкина, Н. Г. Влияние инфекции SARS-cov-2 на течение и прогноз острого коронарного синдрома / Н. Г. Ложкина, О. И. Гущина, О. М. Пархоменко. – DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-5-42-45 // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2022. – Т. 24, № 5. – С. 42-45.

26. Ложкина, Н. Г. Влияние инфекции SARS-COV-2 на течение и развитие инфаркта миокарда / Н. Г. Ложкина, О. И. Гущина // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 17, № 2-2. – С. 9-10.

27. Любавин, А. В. Особенности течения острого коронарного синдрома у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / А. В. Любавин, С. Н. Котляров. – DOI 10.23888/HMJ2022101101-112 // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 101-112.

28. Мальцев, А. И. Оценка двухлетней выживаемости после острого инфаркта миокарда у пациентов с нарушением углеводного обмена в период пандемии новой коронавирусной инфекции / А. И. Мальцев, Н. А. Корягина, В. С. Корягин. – DOI 10.17816/pmj40624-30 // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 6. – С. 24-30.

29. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-COV-2 (АКТИВ SARS- COV-2)»: Анализ 1000 пациентов / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-4165 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 98-107.

30. Особенности variability сердечного ритма у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, перенесших COVID-19 / В. П. Михин, О. А. Осипова, А. И. Гиндлер [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2023-3688 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 9. – С. 56-68.

31. Особенности конвенционных факторов риска острого инфаркта миокарда у пациентов, перенесших COVID-19 / О. В. Штыгашева, Е. С. Агеева, Е. Н. Первова, О. А. Назар. – DOI 10.29039/2070-8092-2023-26-4-49-56 // Таврический медико-биологический вестник. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 49-56.

32. Особенности тромбоцитарного звена системы гемостаза при коронавирусной инфекции COVID-19 / Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова [и др.]. – DOI 10.25555/THR.2022.3.1026 // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2022. – № 3. – С. 15-22.

33. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов с COVID-19: опыт одной больницы / В. И. Сафарян, К. А. Савостьянов, Д. С. Сизгунов [и др.]. – DOI 10.26442/20751753.2021.1.200574 // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 43-47.

34. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О. В. Аверков, Д. В. Дупляков, М. Ю. Гиляров [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-4103 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 251-310.

35. Оценка тромбоцитарного компонента гемостаза у пациентов с COVID-19 / Л. И. Кадников, Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова. – DOI 10.18565/therapy.2024.7.43-49 // Терапия. – 2024. – Т. 10, № 7 (79). – С. 43-49.

36. Патогенетическое действие COVID-19 на особенности клинических и лабораторных симптомов при остром инфаркте миокарда / О. В. Штыгашева, Е. С. Агеева, Е. Н. Первова, О. А. Назар. – DOI 10.29039/2224-6444-2023-13-3-

59-67 // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 59-67.

37. Патоморфологическая характеристика инфаркта миокарда, развившегося на фоне COVID-19 / Н. Р. Ямолдинов, Д. С. Сарксян, М. В. Дударев [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2023. – Т. 18, № 5 (107). – С. 11-16.

38. Превентивное использование ингибиторов гликопротеина Пб/Ша рецепторов тромбоцитов при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и высоким риском развития феномена микроваскулярной обструкции / И. С. Бессонов, А. А. Шадрин, С. С. Сапожников [и др.]. – DOI 10.29001/2073-8552-2023-38-2-122-131 // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38, № 2. – С. 122-131.

39. Предикторы неблагоприятного течения COVID-19 / В. Я. Поляков, Ю. А. Николаев, Ж. А. Гарина [и др.]. – DOI 10.18699/SSMJ20230415 // Сибирский научный медицинский журнал. – 2023. – Т. 43, № 4. – С. 139-145.

40. Проспективное 5-летнее наблюдение за пациентами, перенёсшими острый коронарный синдром и чрескожное коронарное вмешательство / Н. А. Мусихина, А. И. Теплоухова, Т. И. Петелина [и др.]. – DOI 10.17816/KMJ2022-181 // Казанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 103, № 2. – С. 181-187.

41. Прямое стентирование инфаркт-связанной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и гипергликемией / И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, Е. А. Горбатенко [и др.]. – DOI 10.21688/1681-3472-2019-1S-S44-S51 // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2019. – Т. 23, № 1S. – С. 44-51.

42. Ранний тромбоз коронарных шунтов после хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов, перенесших COVID-19 / В. С. Ермаков, В. Н. Кравчук, О. Я. Порембская, А. Н. Шишкевич. –

DOI 10.24022/0236-2791-2024-66-2-192-200 // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2024. – Т. 66, № 2. – С. 192-200.

43. Редькина, И. Н. Предикторы стрессовой гипергликемии у пациентов с острым инфарктом миокарда / И. Н. Редькина, Л. А. Суплотова. – DOI 10.14341/Conf23-24.09.21-81 // Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике : сборник тезисов конференции по лечению и диагностике сахарного диабета, Москва, 23–24 сентября 2021 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью «Типография «Печатных Дел Мастер», 2021. – С. 81.

44. Резник, Е. В. Кардиоренальные и метаболические факторы риска и течение коронавирусной инфекции COVID-19 / Е. В. Резник, А. С. Григорьевская, И. В. Семенякин. – DOI 10.24412/2071-5315-2025-13260 // Лечебное дело. – 2025. – № 1. – С. 30-38.

45. Ремоделирование миокарда при ишемической болезни сердца / А. Н. Закирова, Р. Г. Оганов, Н. Э. Закирова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 42-45.

46. Роль полиморфизма генов F2, F5, FGB и PAI-1 в изменении гемостаза у больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких / М. В. Осиков, В. Н. Антонов, С. О. Зотов, В. С. Чулков. – DOI 10.25557/0031-2991.2023.02.33-41 // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2023. – Т. 67, № 2. – С. 33-41.

47. Сивков, О. Г. Факторы, ассоциированные с госпитальной летальностью при остром инфаркте миокарда / О. Г. Сивков. – DOI 10.18087/cardio.2023.11.n2406 // Кардиология. – 2023. – Т. 63, № 11. – С. 29-35.

48. Синичкина, А. А. Особенности цитокинового профиля и его роль в ремоделировании миокарда у пациентов с COVID-19 (обзор) / А. А. Синичкина, Н. Ю. Григорьева, Е. В. Королева // Медицинский альманах. – 2021. – № 3 (68). – С. 6-13.

49. Сложности дифференциальной диагностики синдрома такоцубо и острого инфаркта миокарда на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Е. С. Устинова, А. А. Яковлев, Е. В. Марзаева, А. С. Сергеев. – DOI 10.33029/2309-1908-2021-9-1-59-64 // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9, № 1(26). – С. 59-64.

50. Сравнение клинических и эхокардиографических показателей пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через три месяца и через год после выписки / Е. И. Ярославская, Д. В. Криночкин, Н. Е. Широков [и др.]. – DOI 10.18087/cardio.2022.1.n1859 // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 1. – С. 13-23.

51. Сравнение результатов мануальной тромбоаспирации и прямого стентирования в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и тотальной тромботической окклюзией инфаркт-связанной коронарной артерии / И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, И. П. Зырянов, С. С. Сапожников. – DOI 10.29001/2073-8552-2018-33-4-62-68 // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2018. – Т. 33, № 4. – С. 62-68.

52. Сравнительная оценка клинического течения и ближайшего прогноза острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у больных с сопутствующим COVID-19 и без COVID-19 / И. И. Обручникова, Л. М. Гинзбург, И. Е. Чернышева [и др.] // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2022. – № 71. – С. 9-25.

53. Сравнительная характеристика параметров липидного спектра и маркеров сосудистого воспаления в группах пациентов со стабильной стенокардией при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа / Т. И. Петелина, Н. А. Мусихина, Л. И. Гапон [и др.]. – DOI 10.14341/7959 // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 194-200.

54. Тарловская, Е. И. Тактика ведения пациентов с острым коронарным синдромом на фоне коронавирусной инфекции / Е. И. Тарловская // Медицинский альманах. – 2020. – № 2 (63). – С. 49-57.

55. Тромбоцитарное звено гемостаза у полиморбидных пациентов с острым коронарным синдромом и COVID-19 / Л. И. Кадников, Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова. – DOI 10.21518/ms2024-018 // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18, № 6. – С. 267-274.

56. Характеристика гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) и его роль в развитии артериального тромбоза / Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова [и др.]. – DOI 10.18565/pharmateca.2023.9-10.53-60 // Фарматека. – 2023. – Т. 30, № 9-10. – С. 53-60.

57. Характерные особенности поражения коронарных артерий у больных первичным инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST / А. А. Горбов, А. И. Коряков, Ю. В. Шилко, Л. В. Кардапольцев // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Екатеринбург, 17-18 мая 2022 года / ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; Научное общество молодых ученых и студентов. – Екатеринбург: ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 2022. – С. 356-362.

58. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С. Н. Терещенко, А. С. Галявич, Т. М. Ускач [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-4083 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 311-374.

59. Чулков, В. С. Сартаны: от коррекции артериальной гипертензии к управлению сердечно-сосудистым риском / В. С. Чулков, Е. А. Ленец. – DOI 10.18565/therapy.2019.7.112-119 // Терапия. – 2019. – Т. 5, № 7(33). – С. 112-119.

60. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehx393 // Eur Heart J. – 2018. – Vol. 39, № 2. – P. 119-177.

61. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. MacKenzie. – DOI 10.1016/0021-9681(87)90171-8 // J Chronic Dis. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373-383.

62. A systematic review of COVID-19 and myocarditis / P. T. Kariyanna, B. Sutarjono, E. Grewal [et al.]. – DOI 10.12691/ajmcr-8-9-11 // Am J Med Case Rep. – 2020. – Vol. 8, № 9. – P. 299-305.

63. Acute Coronary Syndrome in the COVID-19 Pandemic: Reduced Cases and Increased Ischaemic Time / N. Sutherland, N. H. Dayawansa, B. Filipopoulos [et al.]. – DOI 10.1016/j.hlc.2021.07.023 // Heart Lung Circ. – 2022. – Vol. 31, № 1. – P. 69-76.

64. Acute Coronary Syndromes and Covid-19: Exploring the Uncertainties / M. Schiavone, C. Gobbi, G. Biondi-Zoccai [et al.]. – DOI 10.3390/jcm9061683 // J Clin Med. – 2020. – Vol. 9, № 6. – P. 1683.

65. Acute myocardial infarction and large coronary thrombosis in a patient with COVID-19 / D. Tedeschi, A. Rizzi, S. Biscaglia, C. Tumscitz. – DOI 10.1002/ccd.29179 // Catheter Cardiovasc Interv. – 2021. – Vol. 97, № 2. – P. 272-277.

66. Acute Myocardial Infarction during the COVID-19 Pandemic: Long-Term Outcomes and Prognosis-A Systematic Review / M. Rus, A. I. Ardelean, F. L. Andronie-Cioara [et al.]. – DOI 10.3390/life14020202 // Life (Basel). – 2024. – Vol. 14, № 2. – P. 202.

67. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction / P. Eriksson, B. Kallin, F. M. van't Hooft [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.92.6.1851 // Proc Natl Acad Sci USA. – 1995. – Vol. 92, № 6. – P. 1851-1855.

68. An aberrant STAT pathway is central to COVID-19 / T. Matsuyama, S. P. Kubli, S. K. Yoshinaga [et al.]. – DOI 10.1038/s41418-020-00633-7 // Cell Death Differ. – 2020. – Vol. 27, № 12. – P. 3209-3225.



69. Angiographic and clinical outcome of SARS-CoV-2 positive patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: A collaborative, individual patient data meta-analysis of six registry-based studies / G. De Luca, A. Silverio, M. Verdoia [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejim.2022.08.021 // *Eur J Intern Med.* – 2022. – Vol. 105. – P. 69-76.
70. Angiographic characteristics of patients with STEMI and COVID-19: Insights from NACMI registry / P. Dehghani, J. Singh, G. B. J. Mancini [et al.]. – DOI 10.1016/j.ahj.2024.02.012 // *Am Heart J.* – 2024. – Vol. 271. – P. 112-122.
71. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: Systematic review and meta-analysis / M. Zuin, G. Rigatelli, G. Zuliani [et al.]. – DOI 10.1016/j.jinf.2020.03.059 // *J Infect.* – 2020. – Vol. 81, № 1. – P. e84-e86.
72. Association Between COVID-19 Diagnosis and In-Hospital Mortality in Patients Hospitalized With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / M. Saad, K. F. Kennedy, H. Imran [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2021.18890 // *JAMA.* – 2021. – Vol. 326, № 19. – P. 1940-1952.
73. Association between platelet indices and the severity of the disease and mortality in patients with COVID-19 / A. C. Yardımcı, S. Yıldız, E. Ergen [et al.]. – DOI 10.26355/eurrev\_202111\_27118 // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2021. – Vol. 25, № 21. – P. 6731-6740.
74. Association of Cardiovascular Medications with Adverse Outcomes in a Matched Analysis of a National Cohort of Patients With COVID-19 / L. K. Wang, Y. F. Kuo, J. Westra [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajmo.2023.100040 // *Am J Med Open.* – 2023. – Vol. 9. – P. 100040.
75. Association of polymorphisms in genes encoding prothrombotic and cardiovascular risk factors with disease severity in COVID-19 patients: A pilot study / I. Lapić, M. Radić Antolic, I. Horvat [et al.]. – DOI 10.1002/jmv.27774 // *J Med Virol.* – 2022. – Vol. 94, № 8. – P. 3669-3675.

76. Bilinski A. COVID-19 and Excess All-Cause Mortality in the US and 20 Comparison Countries, June 2021-March 2022 / A. Bilinski, K. Thompson, E. Emanuel. – DOI 10.1001/jama.2022.21795 // JAMA. – 2023. – Vol. 329, № 1. – P. 92-94.

77. 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.2020.1722 // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 811-818.

78. Case report of a COVID-19-associated myocardial infarction with no obstructive coronary arteries: the mystery of the phantom embolus or local endothelitis / F. R. Burkert, L. Niederreiter, W. Dichtl [et al.]. – DOI 10.1093/ehjcr/ytaa521 // Eur Heart J Case Rep. – 2021. – Vol. 5, № 2. – P. 521.

79. Changes in characteristics and management among patients with ST-elevation myocardial infarction due to COVID-19 infection / B. Popovic, J. Varlot, P. A. Metzdorf [et al.]. – DOI 10.1002/ccd.29114 // Catheter Cardiovasc Interv. – 2021. – Vol. 97, № 3. – P. E319-E326.

80. Characteristics and Outcomes in Patients Presenting With COVID-19 and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / A. Hamadeh, A. Aldujeli, K. Briedis [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjcard.2020.06.063 // Am J Cardiol. – 2020. – Vol. 131. – P. 1-6.

81. Choudhary R. COVID-19 pandemic and stent thrombosis in a post percutaneous coronary intervention patient-a case report highlighting the selection of P2Y12 inhibitor / R. Choudhary, A. Kaushik, J. B. Sharma. – DOI 10.21037/cdt-20-485 // Cardiovasc Diagn Ther. – 2020. – Vol. 10, № 4. – P. 898-901.

82. Circulating Levels of Tissue Plasminogen Activator and Plasminogen Activator Inhibitor-1 Are Independent Predictors of Coronavirus Disease 2019 Severity: A Prospective, Observational Study / B. M. Henry, I. Cheruiyot, J. L. Benoit [et al.]. – DOI 10.1055/s-0040-1722308 // Semin Thromb Hemost. – 2021. – Vol. 47, № 4. – P. 451-455.

83. Clinical and procedural characteristics of COVID-19 patients treated with percutaneous coronary interventions / Z. Siudak, M. Grygier, W. Wojakowski [et al.]. – DOI 10.1002/ccd.29134 // Catheter Cardiovasc Interv. – 2020. – Vol. 96, № 6. – P. E568-E575.
84. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update / T. R. Porter, S. L. Mulvagh, S. S. Abdelmoneim [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2017.11.013 // J Am Soc Echocardiogr. – 2018. – Vol. 31, № 3. – P. 241-274.
85. Clinical Characteristics and In-Hospital Mortality in Patients with STEMI during the COVID-19 Outbreak in Thailand / P. Lertsanguansinchai, R. Chokesuwattanaskul, T. Limjaroen [et al.]. – DOI 10.3390/biomedicines10112671 // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10, № 11. – P. 2671.
86. Clinical characteristics and outcomes of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic: a multicenter retrospective cohort study in Northern China / K. Li, Y. Pan, X. Song [et al.]. – DOI 10.1186/s12872-025-04686-9 // BMC Cardiovasc Disord. – 2025. – Vol. 25, № 1. – P. 226.
87. 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 // J Thromb Thrombolysis. – 2021. – Vol. 52, № 1. – P. 95-104.
88. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 / M. Levi, J. Thachil, T. Iba, J. H. Levy. – DOI 10.1016/S2352-3026(20)30145-9 // Lancet Haematol. – 2020. – Vol. 7, № 6. – P. e438-e440.
89. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications / T. Y. Xiong, S. Redwood, B. Prendergast, M. Chen. – DOI 10.1093/eurheartj/ehaa231 // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41, № 19. – P. 1798-1800.

90. COVID-19 and Acute Kidney Injury / J. Hilton, N. Boyer, M. K. Nadim [et al.]. – DOI 10.1016/j.ccc.2022.01.002 // Crit Care Clin. – 2022. – Vol. 38, № 3. – P. 473-489.
91. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review / R. B. Azevedo, B. G. Botelho, J. V. G. Hollanda [et al.]. – DOI 10.1038/s41371-020-0387-4 // J Hum Hypertens. – 2021. – Vol. 35, № 1. – P. 4-11.
92. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up / B. Bikdeli, M. V. Madhavan, D. Jimenez [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2020.04.031 // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol. 75, № 23. – P. 2950-2973.
93. COVID-19 in Patients with Pulmonary Hypertension: A National Prospective Cohort Study / D. Montani, M. C. Certain, J. Weatherald [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.202112-2761OC // Am J Respir Crit Care Med. – 2022. – Vol. 206, № 5. – P. 573-583.
94. COVID-19 lockdown impact on quality of treatment and outcomes of STEMI and stroke patients in a large tertiary medical center: an observational study / A. Galper, R. Magnezi, A. Ekka Zohar [et al.]. – DOI 10.1093/intqhc/mzac074 // Int J Qual Health Care. – 2022. – Vol. 34, № 4. – P. mzac074.
95. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England / M. M. Mafham, E. Spata, R. Goldacre [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)31356-8 // Lancet. – 2020. – Vol. 396, № 10248. – P. 381-389.
96. 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 // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2020. – Vol. 21, № 6. – P. 592-598.

97. COVID-19 pandemic, mechanical reperfusion and 30-day mortality in ST elevation myocardial infarction / G. De Luca, M. Algowhary, B. Uguz [et al.]. – DOI 10.1136/heartjnl-2021-319750 // Heart. – 2022. – Vol. 108, № 6. – P. 458-466.
98. COVID-19-related echocardiographic patterns of cardiovascular dysfunction in critically ill patients: A systematic review of the current literature / A. Messina, F. Sanfilippo, A. Milani [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcrc.2021.05.010 // J Crit Care. – 2021. – Vol. 65. – P. 26-35.
99. Daou D. Inflammatory Mechanisms in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / D. Daou, T. G. Gillette, J. A. Hill. – DOI 10.1152/physiol.00004.2023 // Physiology (Bethesda). – 2023. – Vol. 38, № 5. – P. 217-230.
100. Decline in acute coronary syndrome hospitalisation rates during COVID-19 lockdown in private hospitals in South Africa / R. Delport, A. Vachiat, A. Snyders [et al.]. – DOI 10.24170/17-3-4388 // SA Heart. – 2020. – Vol. 17, № 3. – P. 264-265.
101. Delays in ST-Elevation Myocardial Infarction Care During the COVID-19 Lockdown: An Observational Study / C. R. Clifford, M. Le May, A. Chow [et al.]. – DOI 10.1016/j.cjco.2020.12.009 // CJC Open. – 2020. – Vol. 3, № 5. – P. 565-573.
102. Diaz J. H. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19 / J. H. Diaz. – DOI 10.1093/jtm/taaa041 // J Travel Med. – 2020. – Vol. 27, № 3. – P. taaa041.
103. Du Bois D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916 / D. Du Bois, E. F. Du Bois // Nutrition. – 1989. – Vol. 5, № 5. – P. 303-311.
104. EAPCI Position Statement on Invasive Management of Acute Coronary Syndromes during the COVID-19 pandemic / A. Chieffo, G. G. Stefanini, S. Price [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehaa381 // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41, № 19. – P. 1839-1851.
105. Early detection of elevated cardiac biomarkers to optimise risk stratification in patients with COVID-19 / G. G. Stefanini, M. Chiarito, G. Ferrante

[et al.]. – DOI 10.1136/heartjnl-2020-317322 // Heart. – 2020. – Vol. 106, № 19. – P. 1512-1518.

106. Echocardiographic abnormalities and predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: the ECHOVID-19 study / M. C. H. Lassen, K. G. Skaarup, J. N. Lind [et al.]. – DOI 10.1002/ehf2.13044 // ESC Heart Fail. – 2020. – Vol. 7, № 6. – P. 4189-4197.

107. Echocardiographic predictors of mortality and morbidity in COVID-19 disease using focused cardiovascular ultrasound / J. M. D. Gomez, A. C. Zimmerman, J. du Fay de Lavallaz [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcha.2022.100982 // Int J Cardiol Heart Vasc. – 2022. – Vol. 39. – P. 100982.

108. Economic impact of COVID-19 pandemic on healthcare facilities and systems: International perspectives / A. D. Kaye, C. N. Okeagu, A. D. Pham [et al.]. – DOI 10.1016/j.bpa.2020.11.009 // Best Pract Res Clin Anaesthesiol. – 2021. – Vol. 35, № 3. – P. 293-306.

109. Effect of continuing the use of renin-angiotensin system inhibitors on mortality in patients hospitalized for coronavirus disease 2019: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis / Q. Liu, W. Fu, C. J. Zhu [et al.]. – DOI 10.1186/s12879-023-07994-7 // BMC Infect Dis. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 53.

110. Effect of COVID-19 pandemic on six-month mortality and clinical outcomes of patients with ST-elevation myocardial infarction / B. Zahid, M. Kamal, M. Said [et al.]. – DOI 10.5114/aic.2022.122864 // Postepy Kardiologii Interwencyjnej. – 2022. – Vol. 18, № 3. – P. 228-236.

111. Effect of the chronic medication use on outcome measures of hospitalized COVID-19 patients: Evidence from big data / M. R. Malekpour, M. Abbasi-Kangevari, A. Shojaee [et al.]. – DOI 10.3389/fpubh.2023.1061307 // Front Public Health. – 2023. – Vol. 11. – P. 1061307.

112. Effects of angiotensin receptor blockers (ARBs) on clinical outcomes of patients with hypertension and COVID-19: A 7-month follow-up cohort study /

A. Hadadi, S. Kazemian, M. Shafie [et al.]. – DOI 10.34172/jcvtr.2022.30559 // J Cardiovasc Thorac Res. – 2022. – Vol. 14, № 4. – P. 253-257.

113. Effects of Life Events and Social Isolation on Stroke and Coronary Heart Disease / J. Gronewold, M. Engels, S. van de Velde [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.120.032070 // Stroke. – 2021. – Vol. 52, № 2. – P. 735-747.

114. Effects of ticagrelor versus clopidogrel on platelet function in fibrinolytic-treated STEMI patients undergoing early PCI / P. Dehghani, A. Lavoie, S. Lavi [et al.]. – DOI 10.1016/j.ahj.2017.07.013 // Am Heart J. – 2017. – Vol. 192. – P. 105-112.

115. Efficacy of an adjusted treatment strategy on the management and in-hospital outcome of patients with STEMI during the COVID-19 pandemic / J. Wang, I. Ullah, Z. Dong [et al.]. – DOI 10.7555/JBR.35.20210173 // J Biomed Res. – 2022. – Vol. 36, № 1. – P. 70-72.

116. Electrocardiographic features of patients with COVID-19 pneumonia / F. Angeli, A. Spanevello, R. De Ponti [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejim.2020.06.015 // Eur J Intern Med. – 2020. – Vol. 78. – P. 101-106.

117. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2-care pathways, treatment, and follow-up / DOI 10.1093/cvr/cvab343 // Cardiovasc Res. – 2022. – Vol. 118, № 7. – P. 1618-1666.

118. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1-epidemiology, pathophysiology, and diagnosis / Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. – DOI 10.1093/eurheartj/ehab696 // Eur Heart J. – 2022. – Vol. 43, № 11. – P. 1033-1058.

119. Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A global health emergency / T. Acter, N. Uddin, J. Das [et al.]. –

DOI 10.1016/j.scitotenv.2020.138996 // Sci Total Environ. – 2020. – Vol. 730. – P. 138996.

120. Ganz W. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial / W. Ganz. – DOI 10.1056/NEJM198510173131611 // N Engl J Med. – 1985. – Vol. 313, № 16. – P. 1018.

121. Genetic variation at the plasminogen activator inhibitor-1 locus is associated with altered levels of plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity / S. Dawson, A. Hamsten, B. Wiman [et al.]. – DOI 10.1161/01.atv.11.1.183 // Arterioscler Thromb. – 1991. – Vol. 11, № 1. – P. 183-190.

122. Global Challenges to Public Health Care Systems during the COVID-19 Pandemic: A Review of Pandemic Measures and Problems / R. Filip, R. Gheorghita Puscaselu, L. Anchidin-Norocel [et al.]. – DOI 10.3390/jpm12081295 // J Pers Med. – 2022. – Vol. 12, № 8. – P. 1295.

123. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19 / M. R. Dweck, A. Bularga, R. T. Hahn [et al.]. – DOI 10.1093/ehjci/jeaa178 // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. -2020. – Vol. 21, № 9. – P. 949-958.

124. Haileamlak A. The impact of COVID-19 on health and health systems / A. Haileamlak. – DOI 10.4314/ejhs.v31i6.1 // Ethiop J Health Sci. – 2021. – Vol. 31, № 6. – P. 1073-1074.

125. Hakim R. COVID-19 and STEMI / R. Hakim, P. Motreff, G. Rangé. – DOI 10.1016/j.ancard.2020.09.034 // Ann Cardiol Angeiol (Paris). – 2020. – Vol. 69, № 6. – P. 355-359.

126. Halushka M. K. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations / M. K. Halushka, R. S. Vander Heide. – DOI 10.1016/j.carpath.2020.107300 // Cardiovasc Pathol. – 2021. – Vol. 50. – P. 107300.

127. Harvey P. A. The cell biology of disease: cellular mechanisms of cardiomyopathy / P. A. Harvey, L. A. Leinwand. – DOI 10.1083/jcb.201101100 // J Cell Biol. – 2011. – Vol. 194, № 3. – P. 355-365.



128. High Thrombus Burden in Patients With COVID-19 Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / F. A. Choudry, S. M. Hamshere, K. S. Rathod [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2020.07.022 // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol. 76, № 10. – P. 1168-1176.

129. Hsu J. Genome-wide studies of gene expression relevant to coronary artery disease / J. Hsu, J. D. Smith. – DOI 10.1097/HCO.0b013e3283522198 // Curr Opin Cardiol. – 2012. – Vol. 27, № 3. – P. 210-213.

130. Impact of Coronavirus Disease 2019 outbreak on acute coronary syndrome admissions: four weeks to reverse the trend / M. Hauguel-Moreau, R. Pillière, G. Prati [et al.]. – DOI 10.1007/s11239-020-02201-9 // J Thromb Thrombolysis. – 2021. – Vol. 51, № 1. – P. 31-32.

131. Impact of COVID-19 on Outcomes of Patients Hospitalized With STEMI: A Nationwide Propensity-matched Analysis / A. Goel, A. H. Malik, D. Bandyopadhyay [et al.]. – DOI 10.1016/j.cpcardiol.2022.101547 // Curr Probl Cardiol. – 2023. – Vol. 48, № 4. – P. 101547.

132. Impact of COVID-19 pandemic on emergency medical system and management strategies in patients with acute coronary syndrome / K. Saiin, S. Takenaka, T. Nagai [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-023-32223-1 // Sci Rep. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 5120.

133. Impact of COVID-19 Pandemic on the Outcomes of Acute Coronary Syndrome / A. Alharbi, A. Franz, H. Alfatlawi [et al.]. – DOI 10.1016/j.cpcardiol.2022.101575 // Curr Probl Cardiol. – 2023. – Vol. 48, № 4. – P. 101575.

134. Impact of the COVID-19 Pandemic on ST-elevation Myocardial Infarction from a Single-center Experience in Tokyo / Y. Watanabe, H. Miyachi, K. Mozawa [et al.]. – DOI 10.2169/internalmedicine.8220-21 // Intern Med. – 2021. – Vol. 60, № 23. – P. 3693-3700.

135. Implications of COVID-19 on Time-Sensitive STEMI Care: A Report From a North American Epicenter / K. Haddad, B. J. Potter, A. Matteau [et al.]. –

DOI 10.1016/j.carrev.2020.09.024 // Cardiovasc Revasc Med. – 2021. – Vol. 30. – P. 33-37.

136. Incidence, delays, and outcomes of STEMI during COVID-19 outbreak: Analysis from the France PCI registry / G. Rangé, R. Hakim, F. Beygui [et al.]. – DOI 10.1002/emp2.12325 // J Am Coll Emerg Physicians Open. – 2020. – Vol. 1, № 6. – P. 1168-1176.

137. In-hospital outcomes of COVID-19 ST-elevation myocardial infarction patients / O. Rodriguez-Leor, A. B. Cid Alvarez, A. Pérez de Prado [et al.]. – DOI 10.4244/EIJ-D-20-00935 // EuroIntervention. – 2021. – Vol. 16, № 17. – P. 1426-1433.

138. Intravascular ultrasound-guided versus coronary angiography-guided percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis / F. T. W. Groenland, T. Neleman, H. Kakar [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2022.01.021 // Int J Cardiol. – 2022. – Vol. 353. – P. 35-42.

139. Jiang H. Mechanism of heart failure after myocardial infarction / H. Jiang, T. Fang, Z. Cheng. – DOI 10.1177/03000605231202573 // J Int Med Res. – 2023. – Vol. 51, № 10. – P. 3000605231202573.

140. Kaya A. N. Comparison of the Efficacy and Safety Profiles of Different P2Y12 Inhibitors in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in the COVID-19 Era / A. N. Kaya, M. Şahin. – DOI 10.7759/cureus.43829 // Cureus. – 2023. – Vol. 15, № 8. – P. e43829.

141. Kermani-Alghoraishi M. A Review of Coronary Artery Thrombosis: A New Challenging Finding in COVID-19 Patients and ST-elevation Myocardial Infarction / M. Kermani-Alghoraishi. – DOI 10.1016/j.cpcardiol.2020.100744 // Curr Probl Cardiol. – 2021. – Vol. 46, № 3. – P. 100744.

142. Kozarov E. Infection-associated biomarkers of inflammation in atherosclerosis / E. Kozarov, K. Huber, J. Wojta. – DOI

10.2174/1381612821666141129173343 // Curr Pharm Des. – 2015. – Vol. 21, № 13. – P. 1776-1782.

143. Ma Z. Is metformin use associated with low mortality in patients with type 2 diabetes mellitus hospitalized for COVID-19? a multivariable and propensity score-adjusted meta-analysis / Z. Ma, M. Krishnamurthy. – DOI 10.1371/journal.pone.0282210 // PLoS One. – 2023. – Vol. 18, № 2. – P. e0282210.

144. Major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with severe COVID-19 registered in the ISARIC WHO clinical characterization protocol: A prospective, multinational, observational study / L. F. Reyes, E. Garcia-Gallo, S. Murthy [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcrc.2023.154318 // J Crit Care. – 2023. – Vol. 77. – P. 154318.

145. Management and Outcomes of Patients With STEMI During the COVID-19 Pandemic in China / D. Xiang, X. Xiang, W. Zhang [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2020.06.039 // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol. 76, № 11. – P. 1318-1324.

146. Management of STEMI during the COVID-19 pandemic: Lessons learned in 2020 to prepare for 2021 / V. Jain, K. Gupta, K. Bhatia [et al.]. – DOI 10.1016/j.tcm.2020.12.003 // Trends Cardiovasc Med. – 2021. – Vol. 31, № 3. – P. 135-140.

147. Miesbach W. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation / W. Miesbach, M. Makris. – DOI 10.1177/1076029620938149 // Clin Appl Thromb Hemost. – 2020. – Vol. 26. – P. 1076029620938149.

148. Myocardial Infarction in Patients with and without COVID-19: Comparisons of Characteristics, Clinical Courses, and Outcomes / H. Sheibani, M. Gheshlaghi, S. Shah Hosseini [et al.]. – DOI 10.18502/jthc.v18i1.12577 // J Tehran Heart Cent. – 2023. – Vol. 18, № 1. – P. 16-23.

149. Myocardial Involvement in COVID-19: an Interaction Between Comorbidities and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. A Further

Indication of the Role of Inflammation / G. Zacccone, D. Tomasoni, L. Italia [et al.]. – DOI 10.1007/s11897-021-00509-y // Curr Heart Fail Rep. – 2021. – Vol. 18, № 3. – P. 99-106.

150. Nagueh S. F. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert // European Journal of Echocardiography. – 2016. – Vol. 17, № 12. – P. 1321-1360.

151. Nijjer S. S. Optimal management of acute coronary syndromes in the era of COVID-19 / S. S. Nijjer, R. Petraco, S. Sen. – DOI 10.1136/heartjnl-2020-317143 // Heart. – 2020. – Vol. 106, № 20. – P. 1609-1616.

152. PAI-1 4G/5G polymorphism and coronary artery disease risk: a meta-analysis / Z. Liang, W. Jiang, M. Ouyang, K. Yang // Int J Clin Exp Med. – 2015. – Vol. 8, № 2. – P. 2097-2107.

153. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study / C. Basso, O. Leone, S. Rizzo [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehaa664 // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41, № 39. – P. 3827-3835.

154. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman [et al.]. – DOI 10.1016/0735-1097(92)90617-v // J Am Coll Cardiol. – 1992. – Vol. 19, № 7. – P. 1550-1558.

155. Pecoraro A. J. K. Dwindling myocardial infarctions / A. J. K. Pecoraro, P. G. Herbst, L. H. Joubert. – DOI 10.1093/eurheartj/ehaa619 // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41, № 37. – P. 3497-3499.

156. Predicted clinical and economic burden associated with reduction in access to acute coronary interventional care during the COVID-19 lockdown in two European countries / M. Lunardi, M. A. Mamas, J. Mauri [et al.]. – DOI

10.1093/ehjqcco/qcad025 // Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. – 2024. – Vol. 10, № 1. – P. 25-35.

157. Prognosis of patients with acute myocardial infarction in the setting of COVID-19: A French nationwide observational study / A. A. Hamed, M. Gourraud, T. Genet [et al.]. – DOI 10.1016/j.acvd.2025.01.008 // Archives of Cardiovascular Diseases. – 2025. – Vol. 18.

158. Prognostic impact of left ventricular mass change in patients with ST-elevation myocardial infarction / J. S. Park, J. S. Shin, Y. H. Lee [et al.]. – DOI 10.1097/MD.00000000000009748 // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, № 4. – P. e9748.

159. Racial differences in management and outcomes of acute myocardial infarction during COVID-19 pandemic / M. Rashid, A. Timmis, T. Kinnaird [et al.]. – DOI 10.1136/heartjnl-2020-318356 // Heart. – 2021. – Vol. 107, № 9. – P. 734-740.

160. Recommendations for the Standardization of Light Transmission Aggregometry: A Consensus of the Working Party from the Platelet Physiology Subcommittee of SSC/ISTH / M. Cattaneo, C. Cerletti, P. Harrison [et al.]. – DOI 10.1111/jth.12231 // J Thromb Haemost. – 2013. – Epub ahead of print.

161. Recommendations from the Peking Union Medical College Hospital for the management of acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak / Z. C. Jing, H. D. Zhu, X. W. Yan [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehaa258 // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41, № 19. – P. 1791-1794.

162. Relative intensity of physical activity and risk of coronary heart disease / I. M. Lee, H. D. Sesso, Y. Oguma, R. S. Jr. Paffenbarger. – DOI 10.1161/01.cir.0000052626.63602.58 // Circulation. – 2003. – Vol. 107, № 8. – P. 1110-1116.

163. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19 / M. Vaduganathan, O. Vardeny, T. Michel [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMs2005760 // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 382, № 17. – P. 1653-1659.

164. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis / Z. Zheng, F. Peng, B. Xu [et al.]. – DOI 10.1016/j.jinf.2020.04.021 // J Infect. – 2020. – Vol. 81, № 2. – P. e16-e25.
165. Robotic-assisted percutaneous coronary intervention in the COVID-19 pandemic / K. Yamaji, Y. Mitsutake, M. Nakano [et al.]. – DOI 10.1016/j.jjcc.2021.08.006 // J Cardiol. – 2022. – Vol. 79, № 4. – P. 455-459.
166. Rodriguez-Leor O. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Care During COVID-19: Losing Sight of the Forest for the Trees / O. Rodriguez-Leor, B. Cid-Alvarez. – DOI 10.1016/j.jaccas.2020.04.011 // JACC Case Rep. – 2020. – Vol. 2, № 10. – P. 1625-1627.
167. Samprathi M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review / M. Samprathi, M. Jayashree. – DOI 10.3389/fped.2020.607647 // Front Pediatr. – 2021. – Vol. 8. – P. 607647.
168. Shankaralingappa A. Diagnostic value of platelet indices in COVID 19 infection: a case-control study from a single tertiary care center / A. Shankaralingappa, S. Tummidu, T. Arun Babu. – DOI 10.1186/s43162-022-00123-x // Egypt J Intern Med. – 2022. – Vol. 34, № 1. – P. 35.
169. Singer M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) //Jama. – 2016. – T. 315. – №. 8. – C. 801-810..
170. Specific characteristics of STEMI in COVID-19 patients and their practical implications / M. Gitto, L. Novelli, B. Reimers [et al.]. – DOI 10.33963/KP.a2022.0072 // Kardiologia. – 2022. – Vol. 80, № 3. – P. 266-277.
171. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: a systematic echocardiographic study / Y. Szekely, Y. Lichter, P. Taieb [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971 // Circulation. – 2020. – Vol. 142, № 4. – P. 342-353.
172. Status of Acute Myocardial Infarction in Southern India During COVID-19 Lockdown: A Multicentric Study / R. Meenakshisundaram, S. Senthilkumaran,

P. Thirumalaikolundusubramanian [et al.]. – DOI 10.1016/j.mayocpiqo.2020. 06.010 // Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. – 2020. – Vol. 4, № 5. – P. 506-510.

173. Stent thrombosis during COVID-19 pandemic: A case series / M. Montaseri, R. Golchin Vafa, A. Attar [et al.]. – DOI 10.1002/ccr3.5872 // Clin Case Rep. – 2022. – Vol. 10, № 5. – P. e05872.

174. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China / Q. Deng, B. Hu, Y. Zhang [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2020.03.087 // Int J Cardiol. – 2020. – Vol. 311. – P. 116-121.

175. Tablet-Based Limited Echocardiography to Reduce Sonographer Scan and Decontamination Time during the COVID-19 Pandemic / S. R. McMahon, G. De Francis, S. Schwartz [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2020.05.005 // J Am Soc Echocardiogr. – 2020. – Vol. 33, № 7. – P. 895-899.

176. Tanner R. COVID-19-Where Have All the STEMIs Gone? / R. Tanner, P. MacDaragh Ryan, N. M. Caplice. – DOI 10.1016/j.cjca.2020.04.032 // Can J Cardiol. – 2020. – Vol. 36, № 7. – P. 1161.e9-1161.e10.

177. The impact of a national COVID-19 lockdown on acute coronary syndrome hospitalisations in New Zealand (ANZACS-QI 55) / D. Z. Chan, R. A. Stewart, A. J. Kerr [et al.]. – DOI 10.1016/j.lanwpc.2020.100056 // Lancet Reg Health West Pac. – 2020. – Vol. 5. – P. 100056.

178. The impact of the COVID-19 pandemic on ST-segment elevation myocardial infarction treatment strategy and outcomes / J. Bychowski, T. Michalski, W. Sobiczewski [et al.]. – DOI 10.3389/fcvm.2025.1522661 // Front Cardiovasc Med. – 2025. – Vol. 12. – P. 1522661.

179. The Importance of hematological parameters in the prognosis of patients with severe COVID-19, A single-center retrospective study / R. Gozukucuk, H. H. Kilic, B. S. Uyanik, B. Cakiroglu. – DOI 10.4103/njcp.njcp\_22\_23 // Niger J Clin Pract. – 2023. – Vol. 26, № 9. – P. 1297-1302.

180. The role of cardiovascular imaging for myocardial injury in hospitalized COVID-19 patients / B. Cosyns, S. Lochy, M. L. Luchian [et al.]. – DOI

10.1093/ehjci/jeaa136 // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2020. – Vol. 21, № 7. – P. 709-714.

181. The role of plasminogen activator inhibitor type 1 in the inflammatory response to local tissue injury / R. Renckens, J. J. Roelofs, V. de Waard [et al.]. – DOI 10.1111/j.1538-7836.2005.01311.x // J Thromb Haemost. – 2005. – Vol. 3, № 5. – P. 1018-1025.

182. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System / P. P. Liu, A. Blet, D. Smyth, H. Li. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549 // Circulation. – 2020. – Vol. 142, № 1. – P. 68-78. (133)

183. The suboptimal fibrinolytic response in COVID-19 is dictated by high PAI-1 / C. S. Whyte, M. Simpson, G. B. Morrow [et al.]. – DOI 10.1111/jth.15806 // J Thromb Haemost. – 2022. – Vol. 20, № 10. – P. 2394-2406.

184. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / L. Wallentin, R. C. Becker, A. Budaj [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa0904327 // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 361, № 11. – P. 1045-1057.

185. Trends in Clinical Presentation, Management, and Outcomes of STEMI in Patients With COVID-19 / S. Garcia, P. Dehghani, L. Stanberry [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2022.03.345 // J Am Coll Cardiol. – 2022. – Vol. 79, № 22. – P. 2236-2244.

186. Ultrasonic Texture Features for Assessing Cardiac Remodeling and Dysfunction / Q. A. Hathaway, N. Yanamala, N. K. Siva [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2022.09.036 // J Am Coll Cardiol. – 2022. – Vol. 80, № 23. – P. 2187-2201.

187. Utilization and Appropriateness of Transthoracic Echocardiography in Response to the COVID-19 Pandemic / R. P. Ward, L. Lee, T. J. Ward, R. M. Lang. – DOI 10.1016/j.echo.2020.04.006 // J Am Soc Echocardiogr. – 2020. – Vol. 33, № 6. – P. 690-691.



188. Vaughan D. E. PAI-1 and atherothrombosis / D. E. Vaughan. – DOI 10.1111/j.1538-7836.2005.01420.x // J Thromb Haemost. – 2005. – Vol. 3, № 8. – P. 1879-1883.
189. Vrachatis D. A. STEMI in COVID-19 patients: thrombolysis-first approach could yield more risk than benefit / D. A. Vrachatis, S. Deftereos, G. G. Stefanini. – DOI 10.1093/eurheartj/ehaa477 // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41, № 42. – P. 4141-4142.
190. WHO COVID-19 dashboard. Number of COVID-19 deaths reported to WHO // World Health Organization. Data. – URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths> (Accessed 2025 Jul 27).
191. Wild S. H. ABC of obesity. Risk factors for diabetes and coronary heart disease / S. H. Wild, C. D. Byrne. – DOI 10.1136/bmj.39024.568738.43 // BMJ. – 2006. – Vol. 333, № 7576. – P. 1009-1011.
192. Williams B. The national early warning score: from concept to NHS implementation // Clinical Medicine. – 2022. – T. 22. – №. 6. – C. 499-505.
193. Zitelny E. STEMI during the COVID-19 Pandemic – An Evaluation of Incidence / E. Zitelny, N. Newman, D. Zhao. – DOI 10.1016/j.carpath.2020.107232 // Cardiovasc Pathol. – 2020. – Vol. 48. – P. 107232.