

На правах рукописи

ЧАЩИН Михаил Георгиевич

**Клиническое течение инфаркта миокарда без подъема сегмента ST
у пациентов, перенесших COVID-19**

3.1.20. – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Драпкина Оксана Михайловна

Официальные оппоненты:

Профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва,
доктор медицинских наук, профессор

Гиляревский Сергей Руджерович

Заместитель главного врача по терапевтической помощи ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва,
доктор медицинских наук, доцент

Гиляров Михаил Юрьевич

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2022г в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.039.01 (Д 208.016.01), созданного на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (101990, г. Москва, Петроверигский пер. 10, стр. 3) и на сайте www.gnicpm.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук

Бочкарева Елена Викторовна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПФ	– ангиотензинпревращающий фермент
АТТ	– антитромбоцитарная терапия
ГБУЗ ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ	– Государственное бюджетное учреждение здравоохранения “Городская клиническая больница имени В.П. Демикова Департамента здравоохранения города Москвы”
ДИ	– доверительный интервал
иАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМбпST	– инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
КАГ	– коронароангиография
ККТ	– комбинированная конечная точка
КФК	– креатинфосфокиназа
НС	– нестабильная стенокардия
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	– отношение рисков
ОСН	– острая сердечная недостаточность
ОШ	– отношение шансов
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России	– Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
COVID-19	– COronaVIrus Disease 2019
СРБ	– С-реактивный белок
GRACE	– Global Registry of Acute Coronary Events
SARS-CoV-2	– Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2
SpO ₂	– уровень насыщенности крови кислородом (сатурация)
SYNTAX Score	– Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (шкала оценки тяжести поражения коронарного русла)
TIMI	– Thrombolysis in Myocardial Infarction (шкала оценки коронарного кровотока)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. В декабре 2019 г в г. Ухане, КНР, впервые была зафиксирована вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19, которая быстро приобрела масштабы пандемии. Основными проявлениями клинического течения COVID-19, наряду с классическими неспецифическими симптомами острых респираторных вирусных инфекций (повышение температуры тела, кашель, одышка, утомляемость), являются развитие острого респираторного дистресс синдрома, сепсиса, явлений септического шока, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, а также микро- и макротромбозов и тромбозов (Buja LM, et al., 2020).

По литературным данным предыдущих эпидемий (SARS в 2003 г, MERS в 2013 г. и грипп H1N1 в 2009 г.) описывается ряд сердечно-сосудистых осложнений включающих миокардиты, аритмии, кардиомиопатии, сердечную недостаточность и острый коронарный синдром, реализуемых как в период течения инфекционного процесса, так и в ближайшем периоде реконвалесценции (Yu SM, et al., 2006; Zheng YY, et al., 2020; Kwong JC, et al., 2018). Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, в целом, более склонны к тяжелому течению вирусных заболеваний и, таким образом, составляют группу высокого риска (Shi S, et al., 2020; Vardeny O, et al., 2020).

Высокое сродство S-белка SARS-CoV-2 к АПФ2, широко представленному на поверхности эндотелиоцитов, альвеолоцитов, миокардиоцитов, определяет клиническое течение заболевания (Liu PP, et al., 2020; Chen L, et al., 2020). Многочисленные исследования показали, что АПФ2 является кардиопротективным белком, экспрессия которого значительно снижается при инфицировании SARS-CoV-2 (Mitrani RD, et al., 2020) и в последствии может приводить к прогрессированию артериальной гипертензии, повышать риск развития сердечной недостаточности в отдаленном периоде (Uri K, et al., 2016).

Стойкая активация иммунной системы при COVID-19 у пациентов высокого риска тяжелого течения может привести к неконтролируемому усилению продукции цитокинов. На фоне цитокинового шторма возникает SARS-CoV-2-ассоциированный эндотелиит с развитием микроангиопатий, как локально в легочной ткани, миокарде, органах желудочно-кишечного тракта, головном мозге, так и системно с проявлениями продуктивно-деструктивного тромбоваскулита, что в конечном итоге приводит к прогрессирующей полиорганной недостаточности и смерти (Mehta P, et al., 2020).

Наряду с потенциальным прямым вирусным поражением миокарда и эндотелия, повышенный уровень провоспалительных цитокинов может поддерживать местное

воспаление и провоцировать изъязвления и разрывы в области уже существующих атеросклеротических бляшек. Состояние системной гиперкоагуляции и появление антифосфолипидных антител может способствовать атеротромбозу, развитию острого и подострого тромбоза в стентах у пациентов перенесших ЧКВ (Zhang J, et al., 2020; Iba T, et al., 2020; Choudry FA, et al., 2020). Сохраняющаяся гипоксемия, как следствие перенесенной вирусной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, а также повышение метаболических потребностей могут вызвать значительный дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Все эти биологические факторы, непосредственно связанные с перенесенным COVID-19, могут вовлекаться в патофизиологический каскад развития острого коронарного синдрома и его осложнений (Guo YR, et al., 2020).

В настоящее время данных об отдалённых последствиях COVID-19 недостаточно. По результатам некоторых исследований, повышение концентрации белков острой фазы и гиперкоагуляция могут сохраняться в течение длительного времени после клинического исчезновения симптомов заболевания и разрешения пневмонии, что значительно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений даже у относительно здоровых молодых пациентов без значимых хронических заболеваний (Baig AM, et al., 2020). В связи с этим, изучение особенностей течения ИМ у пациентов, перенесших COVID-19, представляется актуальной исследовательской задачей.

Цель исследования. Изучить особенности клинического течения инфаркта миокарда без подъема сегмента ST и его исходы у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

Задачи исследования

1. Провести анализ клинико-anamnestических характеристик, результатов лабораторных и инструментальных исследований пациентов с ИМбпST, перенесших COVID-19.
2. Сопоставить клинико-anamnestические характеристики, результаты лабораторных и инструментальных исследований пациентов с ИМбпST, перенесших COVID-19, с группой пациентов с ИМбпST без COVID-19 в анамнезе.
3. Охарактеризовать клиническое течение и исходы ИМбпST в период госпитализации и за 6 мес. после выписки у пациентов, перенесших COVID-19.
4. Сопоставить клиническое течение и исходы ИМбпST в период госпитализации и за 6 мес. после выписки у пациентов, перенесших COVID-19, с группой пациентов без COVID-19 в анамнезе.

5. Определить факторы, ассоциированные с течением ИМбпСТ и его исходами, с учётом перенесенного COVID-19.

Научная новизна. Впервые представлены клинико-anamнестические характеристики пациентов с ИМбпСТ, перенесших COVID-19, а также особенности клинического течения ИМбпСТ на госпитальном этапе и в течение 6 мес. после референсного ИМ.

Впервые установлены предикторы летального исхода ИМбпСТ на госпитальном этапе у пациентов, перенесших COVID-19: повышение уровня лейкоцитов $\geq 10,5 \times 10^9/\text{л}$, снижение концентрации калия в крови $< 4,0$ ммоль/л, суммарная оценка риска по шкале GRACE 1.0 ≥ 180 баллов, повышение титра IgG к SARS-CoV-2 $\geq 183,2$ ВАУ/мл.

Впервые установлены предикторы летального исхода ИМбпСТ в течение 6 мес. после референсного события у пациентов, перенесших COVID-19: многососудистое поражение коронарных артерий, суммарная оценка риска по шкале GRACE 1.0 ≥ 155 баллов, снижение ФВ ЛЖ $< 43\%$, повышение титра IgG к SARS-CoV-2 $\geq 178,0$ ВАУ/мл.

Впервые выявлены предикторы осложненного постинфарктного периода в течение 6 мес. после референсного события у пациентов, перенесших COVID-19: повышение титра IgG к SARS-CoV-2 $\geq 118,0$ ВАУ/мл, уровня СРБ $\geq 11,1$ мг/л, снижение концентрации гемоглобина $< 125,0$ г/л, снижение СКФ $< 62,0$ мл/мин/1,73м², неназначение ингибиторов АПФ.

Впервые разработан алгоритм для прогнозирования летального исхода в течение 6 мес. после референсного ИМбпСТ на основе комбинации следующих факторов: оценка по шкале GRACE 1.0 ≥ 155 баллов, перенесенный COVID-19 и повышение уровня IgG к SARS-CoV-2 $\geq 118,1$ ВАУ/мл.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основании проведенного анализа определена ассоциация перенесенного COVID-19 с развитием осложнений в ближайшем и средне-отдаленном периоде после ИМбпСТ. Пациентам с ИМбпСТ и перенесенным COVID-19, наряду с общепринятыми лабораторными и инструментальными исследованиями, рекомендуется рутинный расчет рисков по шкале GRACE 1.0, а также определение уровня СРБ и титра IgG к SARS-CoV-2 для стратификации риска неблагоприятного исхода.

Предложенные прогностические модели при определенной комбинации клинических и лабораторных параметров помогают выявить пациентов высокого риска неблагоприятных исходов как на госпитальном этапе, так и в течение 6 мес. после референсного ИМбпСТ. Полученные данные способствуют разработке комплексных

лечебных и профилактических мероприятий, направленных на снижение летальности среди пациентов высокого сердечно-сосудистого риска.

Полученные данные представляют интерес для дальнейшего углубленного изучения этиологических и патогенетических взаимосвязей между сердечно-сосудистыми заболеваниями и перенесенным COVID-19.

Методология и методы исследования. Методологической и теоретической основой диссертационной работы послужили данные исследований по выявлению предикторов неблагоприятного исхода, у пациентов с ИМ. Объектом исследования являются пациенты, госпитализированные в отделение интенсивной терапии по поводу ИМбпST. Для решения поставленных задач использовались методы: аналитический, статистический, клинический, включая оценку физикальных, лабораторных и инструментальных параметров. Основными методами исследования являлись ЭКГ, трансторакальная ЭхоКГ, КАГ, методы лабораторной диагностики: для оценки некроза миокарда в сыворотке крови определялись значения неспецифического сердечного тропонина I, для оценки маркеров неспецифического воспаления – уровень СРБ, титр IgG к SARS-CoV-2. Эффективность моделей оценивалась при проспективном наблюдении пациентов в течение 6 мес. после перенесенного ИМбпST.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с ИМбпST, перенесшие COVID-19, характеризуются более молодым возрастом, у них реже встречается предшествующая стенокардия напряжения.
2. У пациентов с ИМбпST, перенесших COVID-19, отмечается более высокие уровни СРБ, тропонина I.
3. Титр IgG к SARS-CoV-2 может рассматриваться как независимый предиктор, ассоциированный с летальным исходом на госпитальном этапе и в течение 6 мес. у пациентов с ИМбпST.
4. Сочетание суммарной оценки по шкале GRACE 1.0 с концентрацией IgG к SARS-CoV-2 имеет важное прогностическое значение для оценки риска летального исхода на госпитальном этапе и в течение 6 мес. после референсного ИМбпST.

Внедрение. Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с острым инфарктом миокарда ГБУЗ ГКБ им В.П. Демихова ДЗМ.

Апробация диссертации состоялась на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России 03 марта 2022г, протокол № 48/1.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XVI Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2021), Третьем всероссийском научно-образовательном

форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2022).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах Перечня ВАК и входящих в международную базу цитирования Scopus, 3 тезисов, зарегистрирована 1 база данных.

Личное участие автора заключалось в наборе пациентов в исследование, подписании информированного согласия, анализе медицинской документации, ведении пациентов в отделении интенсивной терапии, разработке формы и заполнении регистрационных карт, наблюдении за пациентами на госпитальном этапе, проведении телефонного интервью через 6 мес. после референсного события, вводе результатов в электронную базу с последующим статистическим анализом, подготовке научных публикаций, докладов и тезисов по результатам исследования.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 159 страницах компьютерной верстки и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы включающего 39 отечественных и 225 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 53 таблицами и 24 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное наблюдательное исследование включено 209 пациентов, получавших лечение в ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова» ДЗМ по поводу ИМбпST с июля 2020 г. по март 2021 г. В основную группу COVID(+) вошло 104 серопозитивных пациента с ИМбпST, имевших титр IgG к SARS-CoV-2 выше референсных значений, в контрольную группу COVID(-) – 105 серонегативных пациентов с ИМбпST без указаний на перенесенный COVID-19 и уровнем IgG к SARS-CoV-2 в пределах референсных значений. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании и согласие на обработку персональных данных. Протокол исследования одобрен Независимым Этическим Комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Критерии включения:

- клинически, лабораторно и инструментально подтвержденный ИМбпST
- проведение КАГ
- возраст ≥ 18 лет
- подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения: Острое повреждение миокарда, развившееся в результате проведения ЧКВ, операции коронарного шунтирования, а также явившееся осложнением течения других оперативных или иных методов лечения; проявления острой респираторной инфекции на момент поступления; клинические или лабораторные данные, указывающие на возможный острый период течения COVID-19 на момент госпитализации или выявившиеся в течение госпитального периода; системные, онкологические и аутоиммунные заболевания в анамнезе; внебольничная пневмония; гнойные и хронические воспалительные заболевания; ОНМК; грубые неврологические нарушения; изменения психического статуса и выраженные когнитивные нарушения; злоупотребление алкоголем; отказ пациента от участия в исследовании, обработки персональных данных.

Факт перенесенного COVID-19 и сроки давности устанавливались исходя из анамнестических данных, сведений, полученных из выписных эпикризов или иной медицинской документации, и обязательно подтверждался лабораторно по повышению титра антител к SARS-CoV-2. Бессимптомно перенесенные случаи определялись исходя из впервые выявленного повышения титра IgG к SARS-CoV-2, не сопровождавшегося предшествующей симптоматикой COVID-19.

Диагноз ИМ выставлялся в соответствии с 4м универсальным определением ИМ, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC/AHA/ACC/WHF) от 2018 г.

На госпитальном этапе проведена оценка данных анамнеза, выполнено физикальное обследование. Лабораторные методы исследования включали клинический и биохимический анализ крови, в т. ч. определение уровня СРБ, тропонина I, креатинина, СКФ (расчет по формуле MDRD), а также показателей гемостаза. Серологическое исследование титра антител IgG и IgM к SARS-CoV-2 выполнялось полуколичественным методом на анализаторе Mindray CL 6000i (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co.; КНР). Инструментальное обследование включало методы: ЭКГ (аппарат Schiller CARDIOVIT AT-10plus & AT-101), ЭхоКГ (аппараты Mindray TE7, Esaote MyLab70), КАГ (ангиографическая установка Infinix VC-i (Toshiba)).

У всех пациентов, включенных в исследование, оценивалось наличие осложнений ИМ в период госпитализации: острая левожелудочковая недостаточность, нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия), развитие рецидива ИМ, ранняя постинфарктная стенокардия, значимые кровотечения, ОНМК, смерть.

Через 6 мес. после развития ИМ проводилось телефонное интервью с пациентами, а при невозможности личного контакта с пациентом – с его ближайшим родственником. В ходе опроса собиралась информация о состоянии пациентов, повторных госпитализациях, получаемой терапии.

Анализировалась летальность, оценивалось достижение ККТ, которая включала смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный ИМ, ОНМК, ТЭЛА, НС, потребовавшая проведения повторного ЧКВ.



Рис. 1 Дизайн исследования.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных производилась с помощью программ Statistica 10 ("StatSoft Inc", США) и SAS JMP 11 ("SAS", США). Количественные показатели с нормальным распределением представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при распределении отличным от нормального – медианы (Me) и интерквартильного размаха [$Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$]. Различия между двумя независимыми группами по количественным признакам определялись при помощи критерия U-Манна-Уитни, по качественным признакам – с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Определение пороговых значений для непрерывных показателей выполнялось при помощи анализа ROC-кривых и индекса Юдена. Для оценки связи изученных параметров с исходами на госпитальном этапе выполнялся регрессионный анализ в модели бинарной логистической регрессии. При оценке влияний на конечные точки и вероятности наступления событий проведен анализ выживаемости Каплан-Мейера с использованием статистики log-rank. При оценке связи изученных параметров с исходами в течение 6 мес. использовали модель пропорциональных рисков Кокса. При создания прогностической модели экспресс оценки рисков наступления негативного исхода применялся метод деревьев классификации. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основные характеристики пациентов в изучаемых группах представлены в таблице 1. Больные группы COVID(+) были достоверно моложе, чем в группе COVID(-) ($p < 0,01$). Клиника предшествующей стенокардии чаще отмечалась у пациентов группы COVID(-) ($p = 0,03$). По данным объективного статуса на момент поступления в стационар, тяжести состояния, наличия и степени выраженности явлений недостаточности кровообращения группы были сопоставимы ($p > 0,05$). Медианное суммарное значение по шкале GRACE 1.0 в группе COVID(+) составило 150,0 баллов [130,0; 164,0], а в группе COVID(-) 159,0 баллов [140,0; 186,0] ($p = 0,02$).

Не наблюдалось различий между группами COVID(+) и COVID(-) по содержанию в крови эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, лимфоцитов, общего холестерина, глюкозы, калия, натрия, КФК, КФК-МВ. У пациентов группы COVID(+) отмечался более низкий уровень креатинина ($p < 0,01$), мочевины ($p < 0,01$), более высокий клиренс креатинина ($p < 0,01$), СРБ ($p < 0,01$) и тропонина I ($p = 0,01$). По показателям гемостаза обе группы между собой достоверно не различались ($p > 0,05$).

Характеристики пациентов с ИМбпСТ в изучаемых группах

Показатель	Всего, n=209	COVID(+), n=104	COVID(-), n=105	p
Анамнестические данные				
Мужской пол, n (%)	115 (55,0)	51 (49,0)	64 (61,0)	0,08
Возраст, лет	65,4 ± 13,1	61,8±12,2	69,0±13,0	<0,01
Индекс массы тела	31,0 [28,0; 34,0]	31,0 [28,8; 34,0]	31,0 [28,0; 33,0]	0,34
Курение, n (%)	66 (31,6)	34 (32,7)	32 (30,5)	0,73
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, n (%)	38 (18,2)	19 (18,3)	19 (18,1)	0,97
Артериальная гипертония, n (%)	165 (79,0)	80 (76,9)	85 (81,0)	0,48
Сахарный диабет, n (%)	63 (30,1)	34 (32,7)	29 (27,6)	0,42
Дислипидемия, n (%)	48 (23,0)	24 (23,1)	24 (22,9)	0,97
Предшествующая стенокардия, n (%)	173 (82,8)	80 (76,9)	93 (88,6)	0,03
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	74 (35,4)	35 (33,7)	39 (37,1)	0,60
Ранее проведенное ЧКВ, n (%)	42 (20,1)	19 (18,3)	23 (21,9)	0,51
ОНМК в анамнезе, n (%)	24 (11,5)	12 (11,5)	12 (11,4)	0,98
Тромбозы глубоких вен, n (%)	14 (6,7)	4 (3,8)	10 (9,5)	0,10
Фибрилляция предсердий, n (%)	39 (18,7)	15 (14,4)	24 (22,9)	0,12
Объективный статус пациентов				
Типичный болевой синдром, n (%)	186 (89,0)	92 (88,5)	94 (89,5)	0,81
Кашель, n (%)	6 (2,9)	5 (4,8)	1 (1,0)	0,12
Одышка, n (%)	69 (33,0)	35 (33,7)	34 (32,4)	0,85
SpO ₂ , %	97 [94; 98]	97 [94; 98]	96 [94; 98]	0,09
САД, мм рт.ст.	138 [122; 150]	136 [121,75; 145]	140 [122; 156]	0,30
ДАД, мм рт.ст	80,00 [73; 90]	80 [73; 90]	80 [74; 90]	0,81
ЧСС, уд/мин	77,00 [70; 90]	77,5 [70; 92]	77 [68; 90]	0,91
Killip I, n (%)	151 (72,2)	77 (74,0)	74 (70,5)	0,57
Killip II, n (%)	33 (15,8)	13 (12,5)	20 (19,0)	0,20
Killip III, n (%)	22 (10,5)	12 (11,5)	10 (9,5)	0,64
Killip IV, n (%)	3 (1,4)	2 (1,9)	1 (1,0)	0,62
Биохимическое исследование крови				
Креатинин, мкмоль/л	92,4 [76,6; 108,7]	82,4 [70,5; 100,2]	95,2 [81,9; 121,0]	<0,01
Клиренс креатинина, мл/мин	87,8 [62,2; 114,7]	96,8 [78,4; 122,1]	76,9 [53,7; 95,8]	<0,01
СРБ, мг/л	17,3 [2,1; 43,6]	19,2 [4,9; 53,0]	5,6 [0,3; 21,8]	<0,01
Тропонин I, нг/мл	2,1 [0,9; 7,2]	2,7 [1,3; 8,0]	1,8 [0,8; 3,5]	0,01
Объем поражения коронарного русла по данным КАГ				
TIMI 0-1, n (%)	51 (24,4)	21 (20,2)	30 (28,6)	0,16
TIMI 2-3, n (%)	158 (75,6)	83 (79,8)	75 (71,4)	
Многососудистое поражение, n (%)	59 (28,2)	27 (26,0)	32 (30,5)	0,47
SYNTAX Score, баллы	14,0 [9,0; 26,5]	14,0 [9,0; 25,0]	12,5 [9,0; 28,0]	0,84
Стентирование, n (%)	195 (93,3)	102 (98,1)	97 (92,4)	0,10
ЧКВ на других сосудах, n (%)	20 (9,6)	12 (11,5)	8 (7,6)	0,34
Полная реваскуляризация, n (%)	117 (56,0)	56 (53,9)	61 (58,1)	0,54

По данным ЭКГ и ЭхоКГ в группе COVID(+) достоверно чаще встречался ИМбпСТ нижней локализации ($p=0,01$), чаще регистрировалась сепарация листков перикарда >3 мм (7,7% vs 1,0%, $p=0,02$), имелся более высокий уровень систолического давления в легочной артерии в сравнении с группой COVID(-) (35,0 [30,0; 47,0] мм рт.ст. vs 30,0 [29,0; 35,0] мм рт.ст., $p=0,01$). Группы COVID(+) и COVID(-) не различались по частоте фибрилляции предсердий, АВ блокады 2-3 степени, показателю ФВ ЛЖ, наличию зубца Q и ишемических изменений на ЭКГ, наличию гипо- и дискинезии миокарда ($p>0,05$).

По данным КАГ в группе COVID(+) чаще регистрировалось поражение правой коронарной артерии (33,7% ($n=35$) vs 12,4% ($n=13$), $p=0,01$). По объему поражения коронарного русла и объему реваскуляризации об группы были сопоставимы ($p>0,05$).

В таблице 2 представлены данные о перенесенном COVID-19. Подавляющее большинство перенесли COVID-19 в бессимптомной или легкой форме. Сроки от появления симптомов COVID-19 до развития ИМбпСТ удалось достоверно установить в 64 случаях. Медианный срок до развития ИМбпСТ составил 49,0 [34,0; 82,0] дней. У 14,1% ($n=9$) больных, ИМбпСТ развился в 4-недельный срок после заболевания COVID-19, у 65,6% ($n=42$) в срок от 4 до 12 нед., у 20,3% ($n=13$) в срок >12 нед.

Таблица 2

Данные о перенесенном COVID-19 у пациентов с ИМбпСТ

Показатель	COVID(+), $n=104$
Бессимптомное течение, n (%)	40 (38,5)
Легкое течение, n (%)	37 (35,6)
Среднетяжелое течение, n (%)	20 (19,2)
Тяжелое течение, n (%)	7 (6,7)
IgM к SARS-CoV-2, ВАУ/мл	0,38 [0,23; 2,7]
IgG к SARS-CoV-2, ВАУ/мл	67,8 [29,9; 176,7]

Клиническое течение ИМбпСТ на госпитальном этапе

Медиана длительности госпитализации в обеих группах составила 8 дней ($p=0,38$). Неосложненное течение отмечалось в 80,8% ($n=84$) случаев в группе COVID(+) и в 81,9% ($n=86$) в группе COVID(-) ($p=0,83$) (таблица 3). По частоте развития осложнений на госпитальном этапе обе группы были сопоставимы ($p>0,05$). ОР осложненного течения ИМбпСТ на госпитальном этапе у пациентов с перенесенным ранее COVID-19 составил 1,06 (95% ДИ 0,60–1,87; $p=0,83$).

В удовлетворительном состоянии из стационара выписано 93,3% ($n=97$) в группе COVID(+) и 95,2% ($n=100$) в группе COVID(-) ($p>0,05$). При выписке из стационара

пациентам была рекомендована следующая медикаментозная терапия: аспирин (99,5%), клопидогрел (28,9%), тикагрелор (26,4%), прасугрел, (44,7%), двойная АТТ (78,7%), тройная АТТ (21,3%), иАПФ (47,7%), блокаторы рецепторов ангиотензина (42,6%), бета-блокаторы (83,8%), нитраты (37,6%), статины (93,4%), диуретики (33,5%). Не наблюдалось различий в частоте назначения препаратов между основной и контрольной группой ($p>0,05$).

Таблица 3

Клиническое течение ИМбпST на госпитальном этапе

Показатель	Всего, n=209	COVID(+), n=104	COVID(-), n=105	p
Осложненный госпитальный период, n (%)	39 (18,7)	20 (19,2)	19 (18,1)	0,83
Летальный исход, n (%)	12 (5,7)	7 (6,7)	5 (4,8)	0,54
Рецидив инфаркта миокарда, n (%)	1 (0,5)	1 (1,0)	0 (0,0)	0,31
Фибрилляция желудочков, n (%)	2 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	1,0
АВ блокада 3 степени, n (%)	6 (2,9)	3 (2,9)	3 (2,9)	0,99
Пароксизм фибрилляции предсердий, n (%)	15 (7,2)	6 (5,8)	9 (8,6)	0,43
Отек легких, n (%)	22 (10,5)	12 (11,5)	10 (9,5)	0,64
Кардиогенный шок, n (%)	3 (1,4)	2 (1,9)	1 (1,0)	0,62
ОНМК, n (%)	2 (1,0)	2 (1,9)	0 (0,0)	0,15
Желудочно-кишечные кровотечения, n (%)	3 (1,4)	0 (0,0)	3 (2,9)	0,08

Исходы ИМбпST через 6 мес.

Исходы через 6 мес. после индексного ИМбпST проанализированы у 185 из 197 пациентов, с 12 чел. связь была утрачена в связи с изменением контактного номера телефона, а также с отказом в предоставлении информации. В группе COVID(+) получены данные о 94 (96,9%) пациентах, в группе COVID(-) о 91 (91,0%) $p=0,08$. Анализ причин смертности представлен в таблице 4.

Таблица 4

Летальные исходы в течение 6 мес. после перенесенного ИМбпST

Показатель	Всего, n=185	COVID(+), n=94	COVID(-), n=91	p
Всего умерло, n (%)	18 (9,7)	13 (13,8)	5 (5,5)	0,06
Повторный ИМ, n (%)	7 (38,9)	5 (38,5)	2 (40,0)	0,45
Острая сердечно-сосудистая недостаточность, n (%)	5 (27,8)	4 (30,8)	1 (20,0)	0,37
ОНМК, n (%)	4 (22,2)	2 (15,4)	2 (40,0)	1,0
ТЭЛА, n (%)	2 (11,1)	2 (15,4)	0 (0,0)	0,50

Обращает внимание высокая частота повторных госпитализаций в группе COVID(+), по сравнению с группой COVID(-) ($p<0,01$). В связи с подозрением на повторный острый коронарный синдром госпитализированы 22,3% (n=21) пациентов

группы COVID(+) и 7,7% (n=7) группы COVID(-) (p<0,01). Однако у 9,9% (n=8) больных в группе COVID(+) диагноз острого коронарного синдрома был снят (p=0,05). По основным нозологиям, явившимся причиной повторных госпитализаций в течение 6 мес., обе группы сопоставимы (p>0,05) (таблица 5).

Таблица 5

Причины госпитализаций в течение 6 мес. после перенесенного ИМбпСТ

Показатель	Всего, n=167	COVID(+), n=81	COVID(-), n=86	p
Повторная госпитализация, n (%)	36 (21,6)	27 (33,3)	9 (10,5)	<0,01
Повторный ИМ, n (%)	10 (6,0)	7 (8,6)	3 (3,5)	0,20
ОНМК, n (%)	6 (3,6)	4 (4,9)	2 (2,3)	0,43
ТЭЛА, n (%)	2 (1,2)	2 (2,4)	0 (0,0)	1,0
НС + ЧКВ, n (%)	8 (4,8)	6 (7,4)	2 (2,3)	0,16
НС, диагноз не подтвержден, n (%)	10 (6,0)	8 (9,9)	2 (2,3)	0,05

На рисунке 2А представлены результаты анализа выживаемости в изучаемых группах. Средний срок дожития составила 5,4 (95% ДИ 5,3 – 5,5) мес. в группе COVID(+) и 5,9 (95% ДИ 5,8 – 6,0) мес. в группе COVID(-) (p=0,02).

На рисунке 2Б представлены результаты анализа частоты достижения ККТ в течение 6 мес. после ИМбпСТ. Доля пациентов, достигших ККТ в группе COVID(+) составила 34,0% (n=32), а в группе COVID(-) 13,2% (n=12) ($\chi^2=11,1$; p<0,01). Средний срок достижения ККТ составил 4,7 (95% ДИ 4,4 – 5,1) мес. в группе COVID(+) и 5,8 (95% ДИ 5,7 – 5,9) мес. в группе COVID(-) (p<0,01).

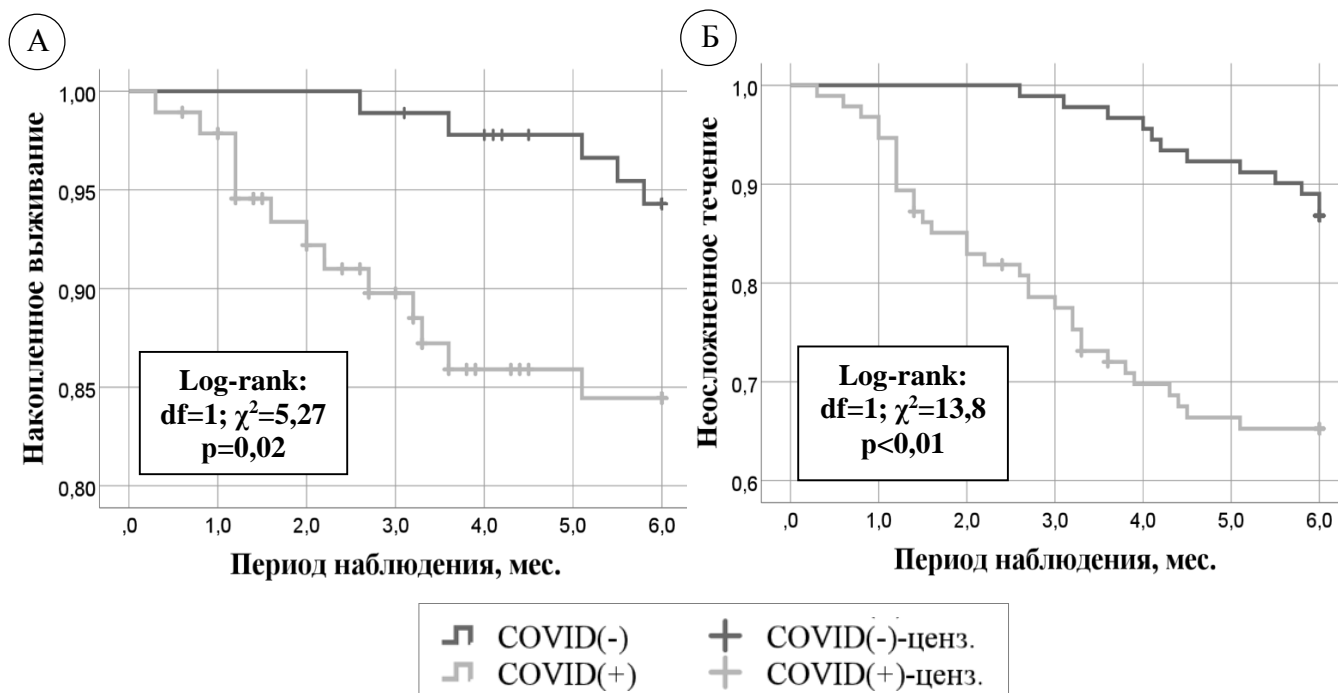


Рис. 2 Анализ выживаемости (А) и достижения ККТ (Б) после ИМбпСТ в зависимости от перенесенного COVID-19

Факторы, ассоциированные с летальным исходом на госпитальном этапе

Произведен сравнительный анализ клинико-anamnestических характеристик пациентов с ИМбпST в зависимости от исхода на госпитальном этапе. Возраст умерших пациентов составил 75 [67,75; 85,75] лет vs 64 [57,00; 73,00] лет в группе выживших ($p=0,02$). Среди умерших отмечалось более низкое значение SpO_2 – 91,5 [88,75; 94,00] % vs 97 [96,00; 98,00] % ($p<0,01$), более высокая ЧСС 98 [76,25; 113,25] уд/мин vs 77 [70,00; 89,00] уд/мин ($p=0,02$).

Проявления ОН Killip III-IV имели 66,7% умерших, тогда как среди выживших 8,6% ($p<0,01$). Высокий риск по шкале GRACE 1.0 имели 100% и 62,9% больных в группе умерших и выживших, соответственно ($p=0,03$). Средний балл GRACE 1.0 в группе умерших составил 205,5 [193,50; 222,75], а в группе выживших 153,0 [130,00; 170,00] ($p<0,01$).

Умершие характеризовались более высоким уровнем лейкоцитов, нейтрофилов, креатинина плазмы, мочевины, АСТ, КФК, КФК-МВ, СРБ, тропонина I и фибриногена; более низким уровнем гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, лимфоцитов, общего белка, натрия, СКФ ($p<0,05$). АВ блокада 2-3 степени выявлялась у 3,1% ($n=6$) выживших пациентов и у 16,7% ($n=2$) умерших, однако статистическая значимость различий не достигнута ($p=0,07$).

По данным ЭхоКГ, ФВ ЛЖ у выживших пациентов статистически значимо превышала ФВ ЛЖ умерших, медиана составила 50 [42,00; 56,00] % и 41 [33,50; 46,50] % соответственно ($p=0,03$). По данным КАГ объем поражения коронарных артерий и объем реваскуляризации в обеих группах был сопоставим ($p>0,05$).

С помощью ROC-анализа определены пороговые значения непрерывных переменных, ассоциированных с летальным исходом на госпитальном этапе. На основании выделенных предикторов был проведен многофакторный регрессионный анализ с помощью метода бинарной логистической регрессии (таблица 6). В первую многофакторную модель вошли предикторы, достоверно ассоциированные с летальным исходом: оценка по шкале GRACE 1.0 ≥ 180 баллов, снижение ФВ ЛЖ $< 43\%$, уровня калия $< 4,0$ ммоль/л, повышение уровня лейкоцитов $\geq 10,5 \cdot 10^9$ /л, перенесенный COVID-19. Полученная модель была статистически значимой ($df=7$, $\chi^2 = 43,9$ $p<0,01$). Следующим этапом изучено прогностическое значение титра IgG к SARS-CoV-2, для этого данный показатель включен во вторую многофакторную модель.

Предикторы летального исхода на госпитальном этапе у пациентов с ИМбпST

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторная модель 1		Многофакторная модель 2	
	ОШ (95% ДИ)	P	ОШ (95% ДИ)	P	ОШ (95% ДИ)	P
Мужской пол	1,04 (1,01 – 1,07)	0,19	2,63 (0,37 – 20,00)	0,34	2,33 (0,31 – 16,67)	0,41
Возраст	1,01 (0,99 – 1,03)	0,08	0,98 (0,90 – 1,06)	0,55	0,98 (0,89 – 1,08)	0,68
Постинфарктный кардиосклероз	7,22 (2,16 – 24,17)	<0,01	-	-	-	-
GRACE 1.0 ≥180 баллов	47,57 (5,95 – 380,03)	<0,01	37,57 (3,64 – 387,32)	<0,01	39,50 (3,49 – 446,75)	<0,01
SpO2 <96%	15,10 (3,20 – 71,31)	<0,01	-	-	-	-
ФВ ЛЖ <43%	5,07 (1,42 – 18,07)	0,01	7,74 (1,10 – 54,67)	0,04	-	-
Killip III-IV	26,14 (7,00 – 97,62)	<0,01	-	-	-	-
Перенесенный COVID-19	3,32 (0,97 – 11,42)	0,06	8,30 (1,73 – 39,76)	0,01	-	-
IgG к SARS-CoV-2 ≥183,2 ВАУ/мл	7,56 (2,17 – 26,42)	<0,01	-	-	18,24 (2,02 – 165,01)	0,01
Лейкоциты ≥10,5*10 ⁹ /л	5,57 (1,56 – 19,91)	<0,01	6,90 (1,04 – 45,94)	0,05	23,53 (2,44 – 226,78)	0,01
Калий <4,0 ммоль/л	5,01 (1,35 – 18,62)	0,01	9,50 (1,46 – 61,99)	0,02	12,29 (1,55 – 97,13)	0,02
СРБ ≥18,1 мг/л	6,36 (0,79 – 50,98)	0,04	-	-	-	-
Тропонин I ≥6,3 нг/мл	4,18 (1,08 – 16,10)	0,02	-	-	-	-
Острый тромбоз стента	18,91 (10,64 – 33,61)	<0,01	-	-	-	-

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

$$z = -7,665 + 3,158X_{\text{Лейкоциты} \geq 10,5 \times 10^9/\text{л}} + 2,508X_{\text{Калий} < 4,0 \text{ ммоль/л}} + 3,676X_{\text{GRACE} \geq 180} + 2,903X_{\text{IgG} \geq 183,2 \text{ ВАУ/мл}} + 0,854X_{\text{Мужской пол}} - 0,020X_{\text{Возраст}}, \quad (1)$$

P – вероятность летального исхода, X – представлены в виде бинарных переменных (0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака), Y – представлены в виде количественных переменных.

Полученная регрессионная модель была статистически значимой (df=6; $\chi^2=52,3$; $R^2=62,2\%$; $p<0,01$). Площадь под ROC-кривой 0,97 (95% ДИ 0,901–1,000; $p<0,01$) Пороговое значение 0,11, чувствительность 91,7%, специфичность 92,9%.

Факторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом в течение 6 мес.

Для дальнейшего анализа взаимосвязи изученных данных с исходами в течение 6 мес. после референсного ИМбпST, пациенты были распределены в группы в зависимости

от выживания (выжившие/умершие) и достижения ККТ (осложненное/неосложненное течение).

Умершие пациенты характеризовались более высокой исходной ЧСС ($p=0,03$), высоким титром IgG к SARS-CoV-2 ($p<0,01$), у 33,3% ($n=6$) отмечалась ОЧН Killip III-IV класса ($p<0,01$), 72,2% ($n=13$) умерших перенесли COVID-19 до референсного ИМ ($p=0,06$).

Осложненное течение отмечено среди пациентов, имевших в анамнезе хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму, дислипидемию ($p<0,05$), с более высокой исходной ЧСС ($p=0,04$), высоким титром IgG к SARS-CoV-2 ($p<0,01$), у 18,1% ($n=8$) отмечалась ОЧН Killip III-IV класса ($p=0,03$), 72,7% ($n=32$) перенесли COVID-19 до референсного ИМ ($p<0,01$).

Умершие пациенты характеризовались более высоким уровнем креатинина, низкой СКФ ($p<0,05$) и высоким уровнем СРБ ($p<0,05$). Среди умерших больных и пациентов с осложненным течением доля лиц с фибрилляцией предсердий была значимо выше ($p<0,05$). У 44,4% ($n=8$) умерших, по данным КАГ, отмечался исходный антеградный кровоток ТИМІ 0-1 ($p=0,04$) и у 72,2% ($n=13$) многососудистое поражение КА ($p<0,01$).

С помощью ROC-анализа определены пороговые значения непрерывных переменных, ассоциированных с риском летального исхода в течение 6 мес. после референсного ИМбпСТ. На основании выделенных предикторов, проведен многофакторный регрессионный анализ с помощью метода пропорциональных рисков Кокса (таблица 7). В первую многофакторную модель вошли предикторы, достоверно ассоциированные с летальным исходом в течение 6 мес., ими стали: многососудистое поражение коронарных артерий, GRACE 1.0 ≥ 155 баллов, ФВ ЛЖ $< 43\%$, перенесенный COVID-19. Полученная модель была статистически значимой ($df=6$, $\chi^2=38,3$ $p<0,01$). Следующим этапом изучено прогностическое значение титра IgG к SARS-CoV-2, для этого данный показатель включен во вторую многофакторную модель.

Полученную модель можно представить следующим образом:

$$H(t) = H_0(t) * \exp(1,81 * X_{\text{многососудистое поражение}} + 2,62 * X_{\text{GRACE} \geq 155 \text{ баллов}} + 2,79 * X_{\text{ФВ ЛЖ} < 43\%} + 4,95 * X_{\text{IgG} \geq 178 \text{ ВАУ/мл}} + 1,99 * X_{\text{Мужской пол}} + 1,02 * Y_{\text{Возраст}}), \quad (2)$$

где t – время выживания, $H_0(t)$ – базовый риск, X – предикторы, представленные в виде бинарных переменных (0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака), Y – предикторы, представленные в виде количественных переменных. Регрессионная модель была статистически значимой ($df=6$; $\chi^2=74,16$; $p<0,01$). Площадь под ROC-кривой 0,919 (95 ДИ 0,87–0,95; $p<0,01$). Пороговое значение 5,32, чувствительность 83,3%, специфичность 89,8%.

Предикторы летального исхода в течение 6 мес. у пациентов с ИМбпST

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторная модель 1		Многофакторная модель 2	
	ОР (95% ДИ)	P	ОР (95% ДИ)	P	ОР (95% ДИ)	P
Мужской пол	4,76 (1,83 – 12,37)	<0,01	1,59 (0,55 – 4,58)	0,39	1,99 (0,55 – 7,19)	0,29
Возраст	1,04 (1,00 – 1,08)	0,05	1,01 (0,95 – 1,07)	0,72	1,02 (0,95 – 1,09)	0,66
GRACE ≥155 баллов	5,1 (1,61 – 16,15)	<0,01	8,31 (2,16 – 31,89)	<0,01	13,76 (2,66 – 71,23)	<0,01
Killip III-IV	7,85 (2,44 – 25,29)	<0,01	-	-	-	-
ФВ ЛЖ <43%	4,01 (1,54 – 10,45)	0,01	3,89 (1,16 – 13,00)	0,03	16,26 (3,46 – 76,34)	<0,01
Перенесенный COVID-19	3,16 (1,13 – 8,89)	0,03	6,26 (1,71 – 22,94)	0,01	-	-
IgG к SARS-CoV-2 ≥178,0 ВАУ/мл	34,51 (10,28 – 642,64)	<0,01	-	-	141,06 (23,35 – 852,28)	<0,01
СРБ ≥17,3 мг/л	4,55 (1,67 – 12,37)	<0,01	-	-	-	-
СКФ <46,9 мл/мин/1,73м ²	5,57 (1,55 – 19,96)	<0,01	-	-	-	-
Поражение ствола левой коронарной артерии	4,68 (1,63 – 13,45)	<0,01	-	-	-	-
Многососудистое поражение	7,74 (2,60 – 22,99)	<0,01	8,71 (2,98 – 25,43)	<0,01	6,12 (1,86 – 20,14)	<0,01

Далее проведен анализ предикторов неблагоприятного исхода в течение 6 мес. после перенесенного ИМбпST на основании достижения ККТ. С помощью ROC-анализа определены пороговые значения непрерывных переменных, ассоциированных с неблагоприятным исходом в течение 6 мес. после референсного ИМбпST. На основании выделенных предикторов, был проведен многофакторный регрессионный анализ с помощью метода пропорциональных рисков Кокса (таблица 8). В первую многофакторную модель вошли предикторы, достоверно ассоциированные с неблагоприятным исходом в течение 6 мес., ими стали: повышение СРБ ≥11,1 мг/л, снижение гемоглобина <125,0 г/л, СКФ <62,0 мл/мин/1,73м², отсутствие назначения иАПФ, перенесенный COVID-19. Полученная модель была статистически значимой (df=7, $\chi^2=70,27$ p<0,01). Следующим этапом изучено прогностическое значение титра IgG к SARS-CoV-2, для этого показатель включен во вторую многофакторную модель.

Полученную модель можно представить следующим образом:

$$H(t) = H_0(t) * \exp(2,9 * X_{\text{IgG к SARS-CoV-2} \geq 188,1 \text{ ВАУ/мл}} + 1,48 * X_{\text{СРБ} \geq 11,1} + 1,29 * X_{\text{Гемоглобин} < 125,0} + 2,11 * X_{\text{СКФ} < 62} - 1,04 * X_{\text{иАПФ}} + 0,28 * X_{\text{Мужской пол}} + 0,04 * Y_{\text{Возраст}}), \quad (3)$$

где t – время выживания, $H_0(t)$ – базовый риск, X – предикторы, представленные в виде бинарных переменных (0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака), Y – предикторы, представленные в виде количественных переменных.

Регрессионная модель была статистически значимой ($df=7$; $\chi^2=74,16$; $p<0,01$). Площадь под ROC-кривой 0,946 (95% ДИ 0,903–0,974; $p<0,01$). Пороговое значение 0,86, чувствительность 88,6%, специфичность 91,5%.

Таблица 8

Предикторы неблагоприятных исходов в течение 6 мес. у пациентов с ИМбпСТ

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторная модель 1		Многофакторная модель 2	
	ОР (95% ДИ)	P	ОР (95% ДИ)	P	ОР (95% ДИ)	P
Мужской пол	1,00 (0,60 – 1,69)	0,99	1,26 (0,65 – 2,42)	0,49	1,33 (0,67 – 2,63)	0,42
Возраст	1,02 (1,00 – 1,04)	0,04	1,04 (1,01 – 1,07)	<0,01	1,03 (1,01 – 1,07)	0,02
SpO2 <96,0%	2,79 (1,35 – 5,80)	<0,01	-	-	-	-
Глюкоза $\geq 10,0$ ммоль/л	2,60 (1,19 – 5,67)	0,01	-	-	-	-
Гемоглобин <125,0 г/л	2,25 (1,03 – 4,90)	0,04	3,14 (1,51 – 6,55)	<0,01	3,62 (1,76 – 7,44)	<0,01
СКФ <62,0 мл/мин/1,73м ²	9,81 (1,29 – 74,51)	0,01	17,39 (2,22 – 136,21)	0,01	8,21 (1,01 – 66,73)	0,05
СРБ $\geq 11,1$ мг/л	14,88 (4,09 – 54,07)	<0,01	5,90 (2,92 – 11,95)	<0,01	4,39 (2,18 – 8,82)	<0,01
Перенесенный COVID-19	3,4 (1,62 – 7,14)	<0,01	1,96 (0,94 – 4,09)	0,07	-	-
IgG к SARS-CoV-2 $\geq 118,1$ ВАУ/мл	48,21 (17,13 – 135,72)		-	-	18,23 (8,44 – 39,36)	<0,01
Многососудистое поражение	4,26 (2,08 – 8,70)	<0,01	-	-	-	-
Двойная антитромбоцитарная терапия	0,38 (0,18 – 0,81)	0,01	-	-	-	-
Прием иАПФ	0,45 (0,22 – 0,91)	0,03	0,51 (0,27 – 0,98)	0,04	0,36 (0,17 – 0,73)	<0,01

Прогнозирование летального исхода в течение 6 мес. после ИМбпСТ

Для проведения экспресс оценки рисков у пациентов с ИМбпСТ в течение 6 мес. после референсного события, все больные были разделены на несколько рискованных классов целевого события с помощью комбинации влияющих факторов и, далее, ранжированы по уровню риска. На рисунке 3 представлена диаграмма дерева классификации для определения риска летального исхода в течение 6 мес. после перенесенного ИМбпСТ на основе комбинации влияющих факторов: оценка по шкале GRACE 1.0 ≥ 155 баллов, перенесенный COVID-19 и титр IgG к SARS-CoV-2 $\geq 178,0$ ВАУ/мл. Прогнозное качество модели имеет высокий уровень (AUC 0,880, $p<0,01$). Пороговое значение 0,087, чувствительность 71,4%, специфичность 92,1%.

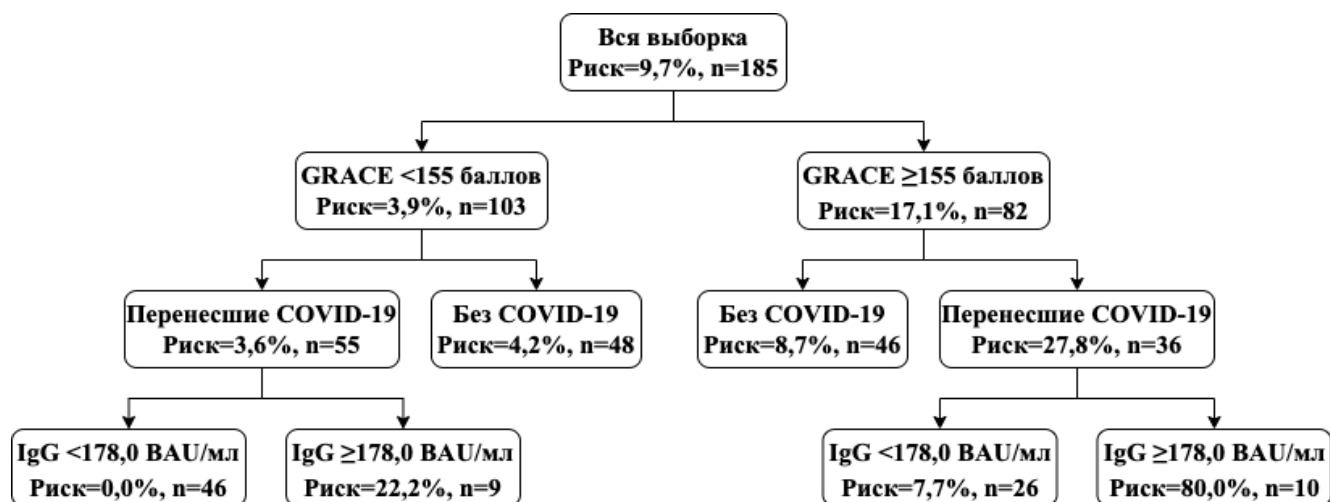


Рис. 4 Дерево классификации для оценки риска летального исхода в течение 6 мес. после перенесенного ИМбпСТ.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, перенесшие COVID-19, по сравнению с пациентами, не переносившими COVID-19, характеризуются более молодым возрастом – $61,8 \pm 12,2$ лет vs $69,0 \pm 13,0$ лет ($p < 0,01$), среди них реже встречается предшествующая клиника стенокардии напряжения – 76,9% vs 81,0% ($p = 0,03$) и отмечается более низкий риск по шкале GRACE 1.0 – 150,0 [130,0; 164,0] баллов vs 159,0 [140,0; 186,0] баллов, соответственно ($p = 0,02$).

2. У пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, перенесших COVID-19, по сравнению с пациентами, не переносившими COVID-19, отмечается более низкий уровень креатинина – 82,4 [70,5; 100,2] мкмоль/л vs 95,2 [81,9; 121,0] мкмоль/л ($p < 0,01$) и мочевины плазмы крови – 5,4 [4,3; 7,4] ммоль/л vs 6,4 [5,5; 8,0] ммоль/л ($p < 0,01$), но более высокий уровень С-реактивного белка – 19,2 [4,9; 53,0] мг/л vs 5,6 [0,3; 21,8] мг/л ($p < 0,01$) и тропонина I – 2,7 [1,3; 8,0] нг/мл vs 1,8 [0,8; 3,5] нг/мл, соответственно ($p = 0,01$).

3. Статистически значимых различий по клиническому течению и летальности на госпитальном этапе между пациентами с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, перенесшими COVID-19 и без COVID-19 в анамнезе, не выявлено.

4. В течение 6 мес. после инфаркта миокарда без подъема сегмента ST в группе пациентов, перенесших COVID-19, по сравнению с пациентами, не переносившими COVID-19, отмечается тенденция к более высокой смертности – 13,8% vs 9,7% соответственно ($p = 0,06$). Выживаемость среди перенесших COVID-19 достоверно меньше: средний срок 5,4 мес. vs 5,9 мес. ($p = 0,02$). Комбинированной конечной точки

(смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, нестабильная стенокардия, потребовавшая проведения повторного чрескожного коронарного вмешательства) достигли значительно большее количество пациентов, среди перенесших COVID-19 – 34,0% vs 13,2% ($p < 0,01$). Средний срок неосложненного течения постинфарктного периода в группе реконвалесцентов COVID-19 также статистически значимо меньше – 4,7 мес. vs 5,8 мес. ($p < 0,01$).

5. В группе больных инфарктом миокарда без подъема сегмента ST независимыми предикторами летального исхода на госпитальном этапе являются: сумма баллов по шкале GRACE 1.0 ≥ 180 баллов (ОШ 39,50; $p < 0,01$), уровень лейкоцитов в крови $\geq 10,5 \times 10^9/\text{л}$ (ОШ 23,53; $p = 0,01$), концентрация калия в сыворотке крови $< 4,0$ ммоль/л (ОШ 12,29; $p = 0,02$), а также титр IgG к SARS-CoV-2 $\geq 183,2$ ВАУ/мл (ОШ 18,24; $p = 0,01$).

6. В группе больных инфарктом миокарда без подъема сегмента ST независимыми предикторами летального исхода за 6 мес. являются: многососудистое поражение коронарных артерий (ОР 6,12; $p < 0,01$), сумма баллов по шкале GRACE 1.0 ≥ 155 баллов (ОР 13,76; $p < 0,01$), снижение фракции выброса левого желудочка $< 43\%$ (ОР 16,26; $p < 0,01$), повышение титра IgG к SARS-CoV-2 $\geq 178,0$ ВАУ/мл (ОР 141,06; $p < 0,01$).

7. Независимыми предикторами развития осложнений (смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, нестабильная стенокардия, потребовавшая проведения повторного чрескожного коронарного вмешательства) в течение 6 мес. служат: повышение титра IgG к SARS-CoV-2 $\geq 118,1$ ВАУ/мл (ОР 18,23; $p < 0,01$) и уровня С-реактивного белка $\geq 11,1$ мг/л (ОР 4,39; $p < 0,01$), снижение концентрации гемоглобина $< 125,0$ г/л (ОР 3,62; $p < 0,01$) и скорости клубочковой фильтрации $< 62,0$ мл/мин/1,73м² (ОР 8,21; $p = 0,05$), неназначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ОР 2,78; $p < 0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В период пандемии COVID-19 пациентам с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, перенесшим COVID-19, наряду с общепринятыми лабораторными исследованиями, для оценки риска осложнений, целесообразно определение уровня С-реактивного белка, титра IgG к SARS-CoV-2 при поступлении в стационар.

2. Титр IgG к SARS-CoV-2 может быть использован для уточнения риска развития осложнений как на госпитальном этапе, так и в течение 6 мес. после референсного инфаркта миокарда без подъема сегмента ST.

3. Пациенты высокого риска по шкале GRACE 1.0 (≥ 155 баллов) имеющие титр IgG к SARS-CoV-2 $\geq 178,0$ BAU/мл (тест-система Mindray, КНР), представляют группу наиболее высокого риска летального исхода в течение 6 мес. При стратификации риска летального исхода в течение 6 мес. может быть использовано предложенное дерево решений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК и международную базу цитирования Scopus:

1. **Чащин М.Г.**, Горшков А.Ю., Драпкина О.М. Острый коронарный синдром у пациентов с COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.—2021.—Т.20, №5.— С. 107-114. doi:10.15829/1728-8800-2021-2806.

2. **Чащин М.Г.**, Горшков А.Ю., Драпкина О.М., Косицына И.В., Голубев А.В., Чаус Н.И., Переходов С.Н. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, перенесших COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.—2021.—Т.20, №7.— С. 15-23. doi:10.15829/1728-8800-2021-3062.

3. **Чащин М.Г.**, Горшков А.Ю., Драпкина О.М. Предикторы летального исхода в течение 6 месяцев после инфаркта миокарда без подъема сегмента ST у пациентов, перенесших COVID-19. Профилактическая медицина.— 2022.—Т.25, №4.— С. 47-54. doi:10.17116/profmed20222504147.

База данных:

4. **Чащин М.Г.**, Горшков А.Ю., Драпкина О.М. Госпитальный регистр пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). Свидетельство о регистрации БД № 2021622427 от 09.11.2021 г. Бюл. № 11.

Тезисы:

5. **Чащин М.Г.**, Горшков А.Ю., Драпкина О.М. Течение инфаркта миокарда у реконвалесцентов COVID-19. Кардиологический вестник.— 2021.—Т.16, спецвыпуск ежегодной всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2021». — Москва, 7-9 сентября 2021.— С. 21-22.

6. **Чащин М.Г.**, Горшков А.Ю., Драпкина О.М. Особенности течения инфаркта миокарда у пациентов с COVID-19 в анамнезе. Сборник тезисов XVI Национального конгресса терапевтов. — Москва, 17-19 ноября 2021.— С. 83-84.

7. **Чащин М.Г.**, Горшков А.Ю., Драпкина О.М. Ассоциация перенесенного COVID-19 с госпитальной летальностью у пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST. Сборник тезисов V Съезда терапевтов Республики Татарстан.— Казань, 31 марта – 1 апреля 2022.— С. 39-40.