

References (Литература)

- Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol* 2020; 127: 104362.
- Belen-Apak FB, Sarialoglu F. The old but new: can unfractionated heparin and low molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV-2 by inhibition of host cell proteases? *Med Hypotheses* 2020; 142: 109743.
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 934-43.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.
- Liao D, Zhou F, Luo L, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2020; 7: e671-8.
- Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Targeted Therapy* 2020; 5: 1-3.
- Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood* 2019; 133: 906-18.
- Haitao T, Vermunt JV, Abeykoon J, et al. COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clin Proc* 2020; 95 (10): 2189-203. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.07.024.
- Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58: 1116-20.
- Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost* 2020; 120: 998-1000.
- Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1738-42.
- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020; 95: 834-47.
- Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020; 95: E131-E134.
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clinica Chimica Acta* 2020; 506: 145-8.
- Llitijs J-F, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1743-6.
- Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1469-72.
- Asirvatham ES, Sarman CJ, Saravanamurthy SP, et al. Who is dying from COVID-19 and when? An Analysis of fatalities in Tamil Nadu, India. *Clinical Epidemiology and Global Health* 2021; 9: 275-9. DOI: 10.1016/j.cegh.2020.09.010.
- Schulman S. COVID-19, prothrombotic factors and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2020. DOI: 10.1055/s-0040-1710337.
- Kwaan HC. Coronavirus disease 2019: the role of the fibrinolytic system from transmission to organ injury and sequelae. *Semin Thromb Hemost* 2020; May 9. DOI: 10.1055/s-0040-1709996.
- Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells: A potential link between the renin-angiotensin aldosterone system and thrombosis. *J Clin Invest* 1995; 95: 995-1001.

УДК 616–005.6+616.24–005.6

Оригинальная статья

ДОЛГОСРОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19, ПЕРЕНЕСЕННОЙ ПАЦИЕНТАМИ С ХРОНИЧЕСКИМИ КОРОНАРНЫМИ СИНДРОМАМИ, В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Л. И. Малинова — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук; **С. Н. Толстов** — ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», Саратов, зам. главного врача по медицинской части, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доктор медицинских наук; **Т. Е. Липатова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук; **П. В. Долотовская** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук; **Н. В. Фурман** — ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», врач-кардиолог, кандидат медицинских наук; **Т. П. Денисова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, профессор, доктор медицинских наук.

LONG-TERM EFFECTS OF NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY SYNDROMES IN REAL CLINICAL PRACTICE

L. I. Malinova — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostic and Geriatrics, Associate Professor, DSc; **S. N. Tolstov** — Regional Cardiology Clinic (Saratov), Deputy Chief Physician for Medical Work, Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostic and Geriatrics, DSc; **T. E. Lipatova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostic and Geriatrics, Associate Professor, DSc; **P. V. Dolotovskaya** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Pharmacology, PhD; **N. V. Furman** — Regional Cardiology Clinic (Saratov), Cardiologist, PhD; **T. P. Denisova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostic and Geriatrics, Professor, DSc.

Дата поступления — 16.08.2021 г.

Дата принятия в печать — 10.09.2021 г.

Малинова Л. И., Толстов С. Н., Липатова Т. Е., Долотовская П. В., Фурман Н. В., Денисова Т. П. Долгосрочные эффекты новой коронавирусной инфекции COVID-19, перенесенной пациентами с хроническими коронарными синдромами, в условиях реальной клинической практики. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2021; 17 (3): 547–553.

Цель: оценить динамику гемодинамических, метаболических, гематологических параметров и маркеров сократительной способности миокарда у пациентов с хроническим коронарным синдромом, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), в зависимости от времени с момента ее манифестации. **Материал и методы.** Проведено одноцентровое наблюдательное исследование пациентов с хроническими коронарными синдромами (ХКС), перенесших COVID-19 (1–10 мес., n=138). Оценены базовые клинико-лабораторные и инструментальные параметры в зависимости от давности перенесенного COVID-19. Для оценки длительности «постковидных» изменений непрерывных переменных рассчитывался индекс отклонения от нормальных значений. **Результаты.** Медианная длительность «постковидных» изменений изученных параметров составила 4 месяца. У пациентов с ХКС на фоне относительно постоянного количества общего белка отмечался рост уровня альбуминов на 12,3 (11,5; 25,1) % с минимальными значениями у больных, перенесших COVID-19 в течение месяца, p=0,008. Выявлено снижение, достигавшее минимума к 10-му месяцу с момента манифестации COVID-19, уровня лейкоцитов периферической крови: с 9,0 (6,4; 10,9), $\cdot 10^8/\text{л}$ (1 мес.) до 5,5 (4,9; 6,1), $\cdot 10^8/\text{л}$ (10 мес.), p=0,001. Уменьшение частоты сердечных сокращений на 28,2 (22,1; 31,1) %, p=0,001, сопровождалось ростом фракции выброса левого желудочка с 58 (59; 64) % (1 мес.) до 69 (67; 71) % (10 мес.), p=0,027. **Заключение.** У больных с хроническими коронарными синдромами выявлены основные долгосрочные тренды «постковидных» изменений рутинно определяемых в реальной клинической практике метаболических, гематологических, ЭКГ параметров и характеристик сократительной способности миокарда.

Ключевые слова: COVID-19, хронический коронарный синдром, постковидный синдром.

Malinova LI, Tolstov SN, Lipativa TE, Dolotovskaya PV, Furman NV, Denisova T.P. Long-term effects of new coronavirus infection (COVID-19) in patients with chronic coronary syndromes in real clinical practice. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2021; 17 (3): 547–553.

Objective: to assess the dynamics of hemodynamic, metabolic, hematological parameters and myocardial contractility markers in patients with chronic coronary syndromes who have undergone a new coronavirus infection (COVID-19), according to the time since its manifestation. **Material and Methods.** The one-center observational study of patients with chronic coronary syndromes (CCS) who underwent COVID-19 (1–10 months, n=138) was carried out. assessment of The basic clinical, laboratory and instrumental parameters were assessed depending on the time since COVID-19 manifestation. To assess the duration of post-COVID changes in continuous variable, the deviation index from normal values was calculated. **Results.** The median duration of the post-COVID changes in the studied parameters was 4 months. In patients with CCS, against the background of a relatively constant amount of total protein, there was an increase in the level of albumin by 12.3 (11.5; 25.1) %, with minimal values in patients survived COVID-19 within a month, p=0.008. The decrease in the leukocytes count was revealed with minimum by the 10th month since the COVID-19 manifestation: 9.0 (6.4; 10.9), $\cdot 10^8/\text{L}$ (1 month) to 5.5 (4.9; 6.1), $\cdot 10^8/\text{L}$ (10 months), p=0.001. Heart rate decreased by 28.2 (22.1; 31.1) %, p=0.001, and was accompanied by the left ventricular ejection fraction augmentation from 58 (59; 64) % (1 month) to 69 (67; 71) % (10 months), p=0.027. **Conclusion.** In patients with chronic coronary syndromes, the main long-term trends of post-COVID changes in metabolic, hematological, ECG parameters and characteristics of myocardial contractility, routinely determined in real clinical practice, were revealed.

Key words: COVID-19, chronic coronary syndrome, post-COVID syndrome.

Введение. Прочно вошедшая в нашу повседневную жизнь пандемия новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 актуализировала множество принципиально новых исследовательских проблем, среди которых прежде всего обращает на себя внимание состояние, именуемое в литературе как постковидный синдром (post-COVID-19 syndrome, long COVID, post-acute sequelae of COVID-19, chronic COVID syndrome, long-haul COVID). Наиболее часто под постковидным синдромом (ПКС) понимается комбинация неспецифических симптомов и признаков, сохраняющихся у пациента дольше 3–4 недель от момента клинической манифестации COVID-19: слабость, одышка, кашель, гипо- или аносмия [1–3]. Кардиоваскулярные проявления ПКС включают в себя тахикардию, нарушения ритма сердца, болевой синдром и в определенном плане представляют собой клиническую дилемму: являются ли перечисленные симптомы и признаки компонентами ПКС, или же проявлениями собственно кардиальной патологии. Не меньшее затруднение в этом плане вызывают больные с уже верифицированной ишемической болезнью сердца, что у них следует подозревать: ПКС или же прогрессирование/обострение течения атеросклероза коронарных артерий?

Цель: оценить динамику гемодинамических, метаболических, гематологических параметров и маркеров сократительной способности миокарда у пациентов с хроническим коронарным синдромом, перенесших новую коронавирусную инфекцию

(COVID-19), в зависимости от времени с момента ее манифестации.

Материал и методы. Проводилось наблюдательное исследование на базе специализированного кардиососудистого центра. В исследование включались пациенты, имеющие в анамнезе хронический коронарный синдром [4] и подтвержденный случай COVID-19, верифицированный в соответствии с Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 11 [5]. Из исследования исключались больные с сомнительными случаями COVID-19, а также пациенты, у которых новая коронавирусная инфекция была диагностирована во время госпитализации в кардиососудистый центр.

Для анализа осуществлялся формализованный сбор анамнеза и жалоб пациента. Проводилась оценка: 1) базовых гемодинамических параметров; 2) геометрии камер сердца и параметров сократительной способности миокарда по результатам трансторакального двумерного постоянно-волнового и импульсного эхокардиографического исследования; 3) результатов ЭКГ; 4) скрининговых биохимических маркеров, в том числе маркеров миокардиального повреждения. Исследование носило наблюдательный характер, все назначения выполнялись лечащими врачами.

Популяция исследования после скрининга составила 138 пациентов, перенесших COVID-19 в промежутке от 1 до 10 месяцев до настоящей госпитализации, поводом к которой в подавляющем большинстве случаев было выполнение плановой коронарной реваскуляризации. Деление периода времени с момента манифестации COVID-19 до госпитализации с ша-

Ответственный автор — Малинова Лидия Игоревна
Тел.: +7 (905) 3223534
E-mail: lidia.malinova@gmail.com

гом в один месяц использовано для формирования подгрупп исследования. Ввиду малого количества пациентов в группах с давностью COVID-19 пять и более месяцев они были сгруппированы следующим образом: 5–6 месяцев, 7–9 месяцев и 10 месяцев с момента манифестации COVID-19.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. В целом это пациенты высокого и экстремально высокого кардиоваскулярного риска с высоким же индексом коморбидности. Превалирующие жалобы: боли в области сердца и повышенная

утомляемость; почти в 60% случаев больных беспокоила одышка при умеренных физических нагрузках. Проводимая медикаментозная терапия отличалась высокой (57,5%) потребностью в диуретиках и широким спектром использованных антитромботических препаратов (от нефракционированного гепарина до прямых оральных антикоагулянтов).

Для оценки длительности «постковидных» изменений для непрерывных переменных рассчитывался индекс отклонения от нормальных (референсных) значений. Для статистического анализа использо-

Таблица 1

Характеристика популяции исследования

Параметр	Частота (n=138)
Медико-демографические параметры	
Возраст, годы	65 (58,74)
Мужской пол, %	64,5
Клиническая характеристика	
Стенокардия напряжения, %	87,0
Перенесенный ИМ, %	55,8
Артериальная гипертензия, %	94,3
Нарушения сердечного ритма: ФП, %	40,6
Хроническая сердечная недостаточность, %	68,2
Сахарный диабет 2-го типа, %	24,0
Патология ЖКТ: хронический поверхностный гастрит, %	36,3
Заболевания БЛ аппарата: ХОБЛ, %	10,9
Гематологические заболевания: анемия хронических состояний, %	13,1
Другие заболевания: варикозная болезнь нижних конечностей, %	6,6
Другие заболевания: дорсопатия, %	10,9
Клинические проявления	
Одышка (при умеренной физической нагрузке), %	58,0
Боли в области сердца, %	66,0
Сердцебиение, %	30,5
Отеки (нижних конечностей, умеренные), %	30,5
Утомляемость (умеренная), %	49,3
Медикаментозная терапия	
Препараты ацетилсалициловой кислоты, %	45,0
Блокаторы P2Y12 рецепторов, %	24,0
Парентеральные антикоагулянты: НФГ/НМГ/фондапаринукс, %	4,4/2,2/8,7
Антикоагулянты: ПОАК/варфарин, %	30,5/6,6
БАБ, %	72,5
БКК, %	24
Ингибиторы АПФ или БРА, %	74,7
АРНИ, %	2,2
Статины, %	72,5
БМКР, %	45
Диуретики, %	58

Примечание: в разделе «клиническая характеристика» приведены патологии с максимальной частотой встречаемости в выборке; для количественных переменных данные представлены в виде Med (LQ; UQ); ИМ — инфаркт миокарда; ФП — фибрилляция предсердий; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; БЛ — бронхолегочный; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; НФГ — нефракционированный гепарин; НМГ — низкомолекулярные гепарины; ПОАК — прямые оральные антикоагулянты; БАБ — бета-адреноблокаторы; БКК — блокаторы кальциевых каналов; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; БМКР — блокаторы минералокортикоидных рецепторов.

вали пакет IBM SPSS Statistics, v. 23. Непрерывные количественные переменные описаны как медиана и интерквартильный размах (Me [LQ; UQ]). Для проверки статистических гипотез использовали критерии Манна — Уитни, Краскела — Уоллиса ANOVA и χ^2 Пирсона. Альтернативная гипотеза принималась при уровне $p < 0,05$. Все тесты были двусторонними. Оценка корреляционных связей проводилась с использованием теста Спирмена и Кендалла.

Результаты. Подгруппы пациентов, сформированные по признаку давности перенесенного COVID-19, были сопоставимы по половозрастному составу, степени тяжести перенесенного COVID-19

и основным клиническим характеристикам. Нам не удалось выявить существенных различий по частоте и степени выраженности таких клинических симптомов и признаков, как одышка, жалобы на сердцебиение, отеки, утомляемость, характеристик боли в грудной клетке. На нарушения вкуса и обоняния жаловались преимущественно пациенты, у которых давность манифестации COVID-19 не превышала трех месяцев.

Результаты скрининговых биохимических, глобальных коагуляционных и гематологических тестов представлены в табл. 2. При анализе этих данных прослеживается общая тенденция к снижению уров-

Таблица 2

Динамика биохимических, глобальных коагуляционных и гематологических параметров пациентов с ХКС в зависимости от времени с момента манифестации перенесенного COVID-19

Параметр	Время с момента манифестации COVID-19, мес.							Значение p
	1 (n=48)	2 (n=28)	3 (n=19)	4 (n=12)	5-6 (n=11)	7-9 (n=11)	10 (n=9)	
Биохимические скрининговые параметры								
АЛТ, Ед/л	39 (26; 48)	27 (23; 30)	28 (25; 42)	45 (26; 65)	65 (30; 101)	19 (16; 23)	23 (22; 24)	0,122
АСТ, Ед/л	30 (18; 44)	26 (23; 32)	30 (25; 35)	36 (21; 51)	30 (23; 38)	16 (14; 19)	23 (20; 27)	0,112
ЛДГ, Ед/л	379 (314; 498)	302 (247; 339)	383 (304; 412)	242 (214; 270)	323 (270; 377)	375 (236; 515)	370 (310; 431)	0,075
ЩФ, Ед/л	158 (116; 216)	192 (107; 199)	180 (156; 211,50)	185 (170; 201)	112 (102; 123)	204 (193; 215)	121 (110; 133)	0,522
КФК, Ед/л	90 (49; 121)	78 (44; 124)	75 (58; 130)	60 (31; 90)	65 (50; 80)	61 (54; 91)	47 (46; 49)	0,561
Общий белок, г/л	69 (64; 79)	73 (69; 75)	69 (63; 76)	85 (85; 85)	75 (68; 82)	75 (71; 79)	70 (69; 72)	0,748
Билирубин общий, мкмоль/л	15 (13; 22)	13 (12; 14)	15 (13; 15)	14 (12; 15)	14 (12; 15)	19 (11; 28)	17 (14; 20)	0,565
Билирубин кон., мкмоль/л	2,2 (1,6; 3,5)	1,5 (1,3; 1,8)	1,6 (1,5; 2,0)	1,6 (1,5; 1,8)	1,6 (1,6; 1,7)	2,5 (1,5; 3,5)	3,2 (2,1; 4,4)	0,203
Мочевина, ммоль/л	6,6 (4,8; 8,6)	5,6 (4,1; 7,9)	5,9 (5,5; 6,0)	3,9 (3,3; 4,6)	4,2 (3,7; 4,4)	5,7 (3,7; 7,7)	4,6 (4,3; 5,0)	0,398
Креатинин, мкмоль/л	95 (83; 114)	98 (82; 115)	75 (75; 82)	80 (71; 89)	92 (61; 124)	86 (75; 97)	86 (79; 94)	0,594
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (4,5; 7,7)	5,0 (4,7; 5,8)	6,0 (4,7; 7,6)	6,2 (5,4; 7,1)	4,6 (4,1; 5,1)	5,3 (5,1; 5,5)	5,0 (4,7; 5,3)	0,736
Холестерин общий, ммоль/л	4,9 (3,0; 5,9)	4,3 (3,9; 4,6)	4,7 (3,4; 5,3)	4,5 (3,9; 5,2)	5,2 (4,9; 5,6)	5,6 (4,9; 6,4)	5,0 (4,9; 5,1)	0,749
ЛПОНП, ммоль/л	0,68 (0,41; 0,80)	0,81 (0,50; 1,45)	0,60 (0,42; 0,70)	1,51 (0,72; 2,30)	1,13 (1,00; 1,25)	0,48 (0,45; 0,90)	0,40 (0,23; 0,66)	0,220
ЛПНП, ммоль/л	2,95 (1,50; 3,90)	2,66 (2,39; 3,20)	2,15 (1,05; 3,40)	2,24 (1,00; 3,48)	3,15 (3,00; 3,30)	3,95 (3,50; 4,40)	3,70 (3,50; 3,90)	0,590
ЛПВП, ммоль/л	1,00 (0,90; 1,20)	1,00 (0,84; 1,10)	1,15 (0,95; 2,15)	1,25 (1,00; 1,50)	0,93 (0,80; 1,05)	1,20 (0,90; 1,50)	0,87 (0,84; 0,90)	0,571
ТГ, ммоль/л	1,25 (0,92; 1,50)	1,57 (0,90; 2,73)	1,20 (0,87; 1,45)	3,10 (1,60; 4,60)	2,38 (2,00; 2,75)	1,05 (0,99; 1,10)	0,87 (0,51; 1,23)	0,296
К ⁺ , ммоль/л	4,1 (4,0; 4,4)	3,9 (3,8; 4,0)	3,8 (3,6; 3,9)	3,9 (3,8; 4,0)	3,9 (3,6; 3,9)	3,9 (3,7; 4,0)	3,9 (3,8; 4,0)	0,280
Глобальные коагуляционные тесты								
ПВ, сек	15,2 (13,0; 18,1)	14,4 (13,0; 16,7)	14,8 (13,6; 15,5)	12,6 (11,9; 13,4)	12,4 (11,7; 13,1)	14,4 (14,1; 14,8)	14,9 (11,6; 18,3)	0,483
АПТВ, сек	29,6 (27,3; 33,2)	28,0 (25,0; 30,5)	25,3 (24,3; 26,9)	25,7 (24,4; 27,0)	26,0 (26,0; 26,1)	28,3 (26,8; 29,9)	28,2 (26,6; 29,8)	0,257
Фибриноген, г/л	3,6 (3,3; 4,0)	3,7 (3,1; 3,9)	3,6 (3,0; 4,0)	4,0 (3,9; 4,1)	3,0 (2,1; 3,9)	2,8 (2,2; 3,4)	4,6 (3,1; 6,2)	0,600

Параметр	Время с момента манифестации COVID-19, мес.							Значение р
	1 (n=48)	2 (n=28)	3 (n=19)	4 (n=12)	5-6 (n=11)	7-9 (n=11)	10 (n=9)	
Гематологические параметры								
Гемоглобин, г/л	130 (116; 143)	132 (129; 146)	127 (110; 132)	126 (104; 149)	140 (124; 156)	142 (137; 148)	120 (115; 126)	0,717
Эритроциты, *10 ¹² /л	4,48 (4,16; 4,74)	4,40 (4,37; 4,60)	4,47 (4,34; 4,66)	5,08 (5,00; 5,16)	4,97 (4,34; 5,60)	4,89 (4,60; 5,17)	4,95 (4,34; 5,61)	0,286
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	233 (186; 320)	207 (178; 329)	234 (226; 262)	192 (171; 214)	191 (76; 306)	218 (104; 332)	156 (156; 156)	0,723
Нейтрофилы сег- ментоядерные, %	68 (54; 73)	63 (56; 70)	65 (63; 65)	51 (42; 61)	61 (58; 65)	55 (50; 61)	63 (63; 63)	0,413
Нейтрофилы па- лочкоядерные, %	2 (1; 3)	2 (2; 3)	1 (1; 2)	2 (2; 2)	2 (2; 2)	2 (2; 3)	2 (2; 2)	0,129
Лимфоциты, %	23 (16; 34)	28 (21; 29)	25 (24; 27)	37 (27; 47)	27 (26; 29)	34 (29; 40)	28 (24; 31)	0,510
Моноциты, %	7 (5; 8)	6 (5; 10)	8 (5; 8)	7 (6; 8)	7 (5; 9)	5 (4; 6)	6 (5; 7)	0,840
Эозинофилы, %	1 (1; 2)	2 (1; 2)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	2 (2; 2)	2 (2; 3)	2 (2; 2)	0,400

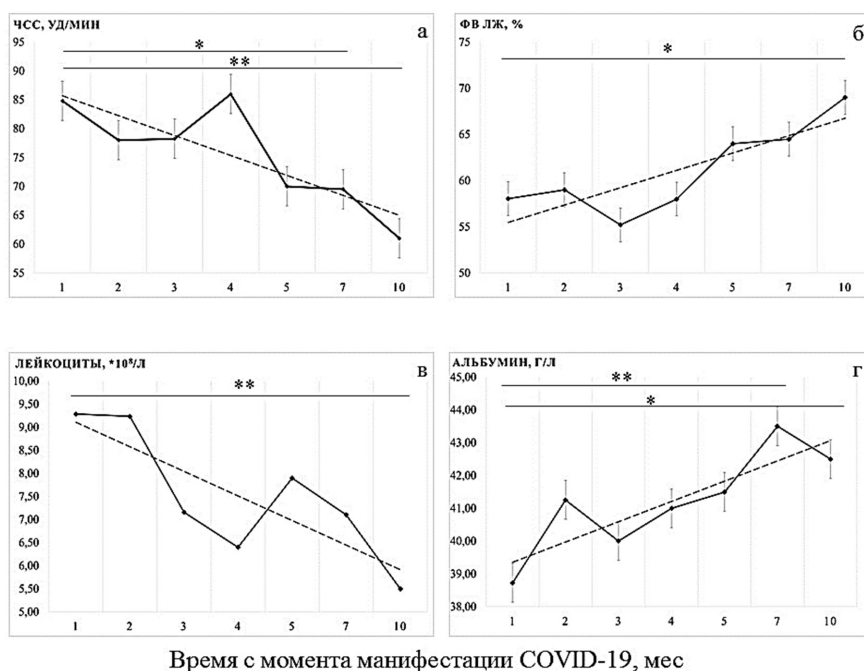
Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ЩФ — щелочная фосфатаза; КФК — креатинфосфокиназа; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; ПВ — протромбиновое время; АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время.

ней трансаминаз и лактатдегидрогеназы, мочевины, креатинина, не достигающая тем не менее степени статистической достоверности.

Достаточно трудные для трактовки данные получены относительно проводящей функции миокарда в сформированной выборке. Так, частоты нарушений внутрижелудочной проводимости существенно не различались в подгруппах с различной давностью манифестации COVID-19, тогда как атриовентрикулярная блокада 1-й степени чаще была у пациентов, перенесших COVID-19 менее двух месяцев тому назад:

12,5% vs 5,3% (у больных ХКС, перенесших COVID-19 более пяти месяцев, $p=0,047$). Тенденция к уменьшению интервала QT с 0,35 (0,32; 0,43) сек у больных, перенесших COVID-19 менее месяца, до 0,21 (0,36; 0,38) сек у пациентов, перенесших COVID-19 более пяти месяцев тому назад, выглядит клинически несущественной и статистически недостоверна.

Более «яркие» изменения в зависимости от времени с момента манифестации COVID-19 выявлены относительно количества лейкоцитов и уровня альбуминов (рисунок).



Тренды изменений частоты сердечных сокращений (а), фракции выброса левого желудочка (б), количества лейкоцитов (в) и уровня альбумина (г) в зависимости от времени с момента манифестации COVID-19: * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$

В выборке исследования пациенты, перенесшие COVID-19 менее двух месяцев до включения в исследование, характеризовались нейтрофильным лейкоцитозом. Количество лейкоцитов в периферической крови достоверно снижалось, начиная с 5-го месяца. Долгосрочных изменений относительно количества лимфоцитов и моноцитов не выявлено.

На фоне относительно постоянного количества общего белка (см. табл. 2) у больных с ХКС, перенесших COVID-19, отмечался достоверный рост уровня альбуминов сыворотки крови (см. рисунок). Из грубодисперсных белков нами оценен уровень фибриногена, тенденция к росту его концентрации была недостоверной. Таким образом, можно говорить о возможном изменении соотношения грубо- и мелкодисперсных белков в зависимости от давности перенесенного COVID-19.

Наиболее интересным в клиническом отношении стала практически линейная обратная зависимость частоты сердечных сокращений от давности перенесенного COVID-19: $R=-0,347$, $p=0,028$ (см. рисунок). Примечательно, что все пациенты получали пульсурежающую терапию, как правило бета-адреноблокаторы, из которых наиболее часто использовался бисопролол. При пересчете на эффективную дозировку выяснено, что пациенты, перенесшие COVID-19 менее трех месяцев до включения в исследование, получали большую адреноблолирующую нагрузку (1,5 vs 0,8, $p=0,012$). Нельзя исключать, что с этим связано увеличение частоты нарушений атриовентрикулярной проводимости у больных, перенесших COVID-19 менее двух месяцев до включения в исследование. Таким образом, можно сказать, что, несмотря на проводимую пульсурежающую терапию, ранний период после перенесенного COVID-19 характеризовался устойчивой (как правило, синусовой) тахикардией.

Не менее интересным стало выявленное повышение фракции выброса левого желудочка с «удалением» от перенесенного COVID-19, в пределах нормальных значений. Относительно сократительной способности миокарда установлена еще одна закономерность: в сформированной выборке нарушение локальной сократительной способности миокарда по типу гипокинезии наблюдалось только у больных с давностью перенесенного COVID-19 менее четырех месяцев, в отличие от акинезии, закономерно выявлявшейся у большинства больных с инфарктом миокарда в анамнезе.

Обсуждение. В настоящее время происходит быстрое накопление и совершенствование знаний о вовлеченности сердечно-сосудистой системы в патологические процессы, ассоциированные с COVID-19. Так, первоначальные результаты, базирующиеся на высокой частоте (20–30%) повышения уровня сердечных тропонинов в острый период COVID-19 у госпитализированных пациентов, ассоциированной с повышением в 2–5 раз риска летального исхода, позволили предположить прямое повреждение миокарда. Однако накопление данных патологоанатомических исследований позволило отнести большинство случаев повышения уровня тропонинов ко 2-му типу инфаркта миокарда, ассоциированному с системным воспалением [6]. Вполне логичным представлялось развитие вирусного миокардита, однако результаты аутопсий показали, что «ковидный» миокардит — достаточно редкое явление и, как правило, является ответной реакцией на системное воспаление, нежели прямое вирусное повреждение [7].

Подводя предварительный итог, в настоящий момент можно утверждать, что поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 имеет смешанную природу, в основе которой лежат процессы, именуемые в литературе как иммунотромбоз [8].

Трудно, вероятно, невозможно представить мгновенное «обрывание» иммунотромбоза. Клиническая практика это подтверждает накоплением описательных данных о долгосрочных эффектах перенесенной SARS-CoV-2 инфекции. Однако пока у нас нет ни устоявшейся общепринятой терминологии, ни непротиворечивых представлений о клинике и патогенезе «длинного» ковида. Важным с практической точки зрения является вопрос объема обследования пациента кардиологического профиля с подозрением на постковидный синдром. Полученные нами результаты убедительно свидетельствуют, что данных, полученных с использованием глобальных коагуляционных и скрининговых биохимических тестов, как правило, оказывается недостаточно, чтобы выявить постковидные изменения. Клинические же проявления неспецифичны и трудны в интерпретации у пациентов, как в нашем исследовании, с хроническими коронарными синдромами.

Выявленная динамика уровня альбуминов сыворотки крови представляется достаточно важной находкой, так как сывороточные альбумины ввиду своей высокой связывающей активности играют существенную роль в фармакодинамике множества лекарственных препаратов. Это факт необходимо учитывать при выборе режимов медикаментозной терапии, в частности антитромботической.

К настоящему времени получены данные о нарушениях автономной регуляции сердечной деятельности у пациентов, перенесших COVID-19, реализуемых в виде особого фенотипа тахикардии — синдрома постковидной тахикардии (СПТ, Post-COVID-19 Tachycardia Syndrome) [9], который чаще всего описывается как постуральная ортостатическая тахикардия. Большинство работ на эту тему пока представляют собой описания клинических случаев [10, 11]. Много вопросов оставляет врачебная тактика при СПТ. Полученные нами данные убедительно свидетельствуют о потенциальной обратимости указанного феномена, в связи с чем необходима разработка строго критериального подхода к медикаментозной терапии СПТ в зависимости от общего кардиоваскулярного риска.

Выявленное увеличение ФВ ЛЖ со временем после перенесенного COVID-19 может трактоваться двояко. С одной стороны, ввиду используемого «поперечного» дизайна исследования, этот факт может свидетельствовать об относительно благоприятном прогнозе при SARS-CoV-2 инфекции у больных с исходно лучшей интегральной сократительной способностью миокарда. С другой стороны, на фоне разрешения иммунного воспаления, снижения частоты сердечных сокращений, нормализации прокоагулянтного сдвига системы гемостаза повышение ФВ ЛЖ выглядит логичным проявлением процессов реконвалесценции. В пользу последней версии свидетельствует также уменьшение частоты нарушений локальной сократимости левого желудочка по типу гипокинезии с увеличением «давности» перенесенного COVID-19.

Несмотря на лимитирующие факторы этого исследования, к которым следует отнести «поперечный» дизайн и небольшой объем выборки, нам впервые удалось оценить долгосрочные эффекты

перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с хроническими коронарными синдромами в условиях реальной клинической практики: продолжительность выраженных «постковидных» изменений у пациентов с хроническими коронарными синдромами не превышает в среднем четырех месяцев. Данный факт, на наш взгляд, представляется важным как в плане оценки процессов реконвалесценции у конкретного пациента, перенесшего COVID-19, так и в плане формирования реабилитационных стратегий этой категории пациентов.

Заключение. Суммируя полученные данные, можно заключить, что перенесенная SARS-CoV-2 инфекция у пациентов с хроническими коронарными синдромами характеризуется долгосрочными изменениями рутинно определяемых в реальной клинической практике клинико-лабораторных и инструментальных параметров. Медианная длительность «постковидных» изменений метаболических, гематологических и инструментальных параметров составила 4 месяца. У пациентов с ХКС в зависимости от давности манифестации COVID-19 на фоне относительно постоянного количества общего белка отмечался достоверный рост уровня альбуминов сыворотки крови, происходило снижение частоты сердечных сокращений, увеличение фракции выброса левого желудочка и снижение уровня лейкоцитов крови.

Конфликт интересов отсутствует.

References (Литература)

1. Nabavi N. Long COVID: how to define it and how to manage it. *BMJ* 2020; 370: m3489. DOI: 10.1136/bmj.m3489.
2. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020; 370: m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026.

3. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27 (4): 601–15. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z, 2021/03/22.

4. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)/ESC Scientific Document Group. *Eur Heart J* 2020; 41 (3): 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.

5. Interim methodological recommendations: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Version 11 (07.05.2021). URL: static-0.minzdrav.gov.ru. Russian (Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Версия 11 (07.05.2021). URL: static-0.minzdrav.gov.ru).

6. Linschoten M, Peters S, van Smeden M, et al. Cardiac complications in patients hospitalised with COVID-19. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020; 9 (8): 817–23. DOI: 10.1177/2048872620974605.

7. Kawakami R, Sakamoto S, Kawai K, et al. Pathological evidence for SARS-CoV-2 as a cause of myocarditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77 (3): 314–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.031.

8. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax* 2020; 76 (4): 412. DOI: 10.1136/thorax.jnl-2020-216243/.

9. Stahlberg M, Reistam U, Fedorowski A, et al. Post-COVID-19 Tachycardia Syndrome: A Distinct Phenotype of Post-Acute COVID-19 Syndrome [published online ahead of print]. *Am J Med* 2021; S0002-9343 (21) 00472-1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.07.004.

10. Kanjwal K, Jamal S, Kichloo A, Grubb BP. New-onset postural orthostatic tachycardia syndrome following coronavirus disease 2019 infection. *J Innov Card Rhythm Manag* 11 (2020); 4302-4. DOI: 10.19102/icrm.2020.111102.

11. Miglis MG, Prieto T, Shaik R, et al. A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19. *Clin Auton Res* 2020; 5: 449–51. DOI: 10.1007/s10286-020-00727-9.

УДК 616.24–002.2:616.12-008-035.2–083.2 (048.8)

Обзор

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК С ПОЗИЦИИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА (ОБЗОР)

М. В. Потапова — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, кандидат медицинских наук; **В. Ф. Лукьянов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, кандидат медицинских наук; **С. В. Райкова** — Саратовский МНЦ гигиены ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», старший научный сотрудник; ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, кандидат медицинских наук; **Н. А. Брояка** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, кандидат медицинских наук.

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CARDIOVASCULAR RISK IN TERMS OF NUTRITIONAL STATUS (REVIEW)

M. V. Potapova — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, PhD; **V. F. Lukyanov** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, PhD; **S. V. Raikova** — Saratov Hygiene Medical Research Center under the FSC "Medical and Preventive Health Risk Management Technologies", Senior Researcher; Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Microbiology, Virology and Immunology, PhD; **N. A. Brojaka** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, PhD.

Дата поступления — 16.08.2021 г.

Дата принятия в печать — 10.09.2021 г.

Потапова М. В., Лукьянов В. Ф., Райкова С. В., Брояка Н. А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск с позиции нутритивного статуса (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2021; 17 (3): 553–559.

Развитие коморбидных состояний при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) во многом определяется системными эффектами хронического воспаления. Отдельные фенотипы заболевания имеют раз-