

## ОЦЕНКА РАСТВОРИМОЙ FMS-ПОДОБНОЙ ТИРОКСИНКИНАЗЫ-1 И АНТИЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД

В. А. Козик, Л. А. Шпагина, И. С. Шпагин, Е. М. Локтин

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

## EVALUATION OF SOLUBLE FMS-LIKE THYROXINE KINASE-1 AND ANTI-ENDOTHELIAL ANTIBODIES IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN THE POST-COVID PERIOD

V. A. Kozik, L. A. Shpagina, I. S. Shpagin, E. M. Loktin

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Для цитирования: Козик В. А., Шпагина Л. А., Шпагин И. С., Локтин Е. М. Оценка растворимой fms-подобной тироксинкиназы-1 и антиэндотелиальных антител у пациентов с острым коронарным синдромом в постковидный период. Саратовский научно-медицинский журнал. 2024; 20 (4): 414–419. EDN: HXCWPQ. <https://doi.org/10.15275/ssmj414>.

**Аннотация.** Цель: оценить роль растворимой fms-подобной тироксинкиназы-1 и эндотелиального фактора (антиэндотелиальных антител) у пациентов с острым коронарным синдромом в постковидный период. **Материал и методы.** В исследование включены 118 больных (из них 57 женщин, 61 мужчина) с острым коронарным синдромом (ОКС) и перенесенной новой коронавирусной инфекцией (НКИ). У всех пациентов определяли уровень растворимой fms-подобной тироксинкиназы-1 и эндотелиального фактора в крови. Группу сравнения составили 121 пациент с ОКС без НКИ. **Результаты.** Повышенный уровень растворимой fms-подобной тироксинкиназы-1 и антител к эндотелию чаще определялись в группе ОКС и перенесенной НКИ, чем в группе сравнения (отношение рисков —  $OR=2,768$  [95% доверительный интервал — ДИ 2,0810–3,681];  $p<0,001$ ) и ( $OR=1,554$  [95% ДИ 1,216–1,987];  $p=0,002$ ) соответственно. В группе пациентов с ОКС и перенесенной НКИ также отмечалось более тяжелое течение ОКС: чаще регистрировались нарушения ритма ( $OR=1,372$  [95% ДИ 1,005–1,784];  $p=0,032$ ), повторная госпитализация в первые 14 дней по поводу сердечно-сосудистых заболеваний ( $OR=1,475$  [95% ДИ 1,100–1,977];  $p=0,032$ ) и госпитальная летальность ( $OR=1,610$  [95% ДИ 1,160–2,233];  $p=0,042$ ). **Заключение.** Антиэндотелиальные антитела и растворимая fms-подобная тироксинкиназа-1 ассоциированы с риском развития тяжелого течения ОКС у пациентов, перенесших НКИ.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, новая коронавирусная инфекция, постковидный период, растворимая fms-подобная тироксинкиназа-1, антиэндотелиальные антитела

For citation: Kozik VA, Shpagina LA, Shpagin IS, Loktin EM. Evaluation of soluble fms-like thyroxine kinase-1 and endothelial antibodies in patients with acute coronary syndrome in the post-COVID period. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2024; 20 (4): 414–419. (In Russ.) EDN: HXCWPQ. <https://doi.org/10.15275/ssmj414>.

**Abstract.** *Objective:* to evaluate the role of soluble fms-like thyroxine kinase-1 and endothelial factor in patients with acute coronary syndrome in the post-COVID period. *Material and methods.* The study included 118 patients (including 57 women and 61 men) with acute coronary syndrome and COVID-19 history. Soluble fms-like thyroxine kinase-1 and endothelial factor were determined in all patients. The comparison group consisted of 121 patients with acute coronary syndrome without COVID-19. *Results.* High levels of soluble fms-like thyroxine kinase-1 and antibodies to endothelium were more often detected in the ACS and previous COVID-19 group than in the comparison group (risk ratio —  $RR=2.768$  [95% confidence interval — CI: 2.0810–3.681];  $p<0.001$ ) and ( $RR=1.554$  [95% CI: 1.216–1.987];  $p=0.002$ ), respectively. In the group of patients with ACS and COVID-19, a more severe course of ACS was also observed: rhythm disturbances were recorded more often ( $RR=1.372$  [95% CI: 1.005–1.784];  $p=0.032$ ), rehospitalization in the first 14 days for cardiovascular diseases ( $RR=1.475$  [95% CI: 1.100–1.977];  $p=0.032$ ) and hospital mortality ( $RR=1.610$  [95% CI: 1.160–2.233];  $p=0.042$ ). *Conclusion.* The obtained data allow us to say that anti-endothelial antibodies and soluble fms-like thyroxine kinase-1 are associated with the risk of developing severe ACS in patients with COVID-19 history.

**Keywords:** acute coronary syndrome, novel coronavirus infection, COVID-19, post-COVID period, soluble fms-like thyroxine kinase-1, anti-endothelial antibodies

**Введение.** Болезни системы органов кровообращения являются ведущей причиной заболеваемости и смертности как в Российской Федерации, так

и во всем мире, несмотря на прошедшую пандемию новой коронавирусной инфекции (НКИ) [1]. Постковидная эпоха внесла свои коррективы в течение и прогноз острого коронарного синдрома (ОКС). Значительно увеличилось число тромбэмболий легочной артерии, сепсис-ассоциированных

Ответственный автор — Валентина Александровна Козик  
Corresponding author — Valentina A. Kozik  
E-mail: valiyta90@mail.ru

кардиомиопатий, диссекций коронарных артерий, воспаления сердечной мышцы, декомпенсации сердечной недостаточности, сложных нарушений ритма, кроме того стали регистрировать особое течение острого коронарного синдрома [2]. Всемирной организацией здоровья (ВОЗ) был выделен постковидный синдром, в основе которого лежит продолжение или развитие новых симптомов в течение 3 месяцев после начала инфекции SARS-CoV-2, при пролонгации симптомов минимум 2 месяца и если симптомы не могут быть объяснены другой причиной [3]. Пусковой механизм острого коронарного синдрома у пациентов в постковидный период — это воспалительный субстрат, формирующий новый фенотип острого коронарного синдрома у пациентов с перенесенной новой коронавирусной инфекцией, связанный с системным воспалением, микроваскулярной дисфункцией, эндотелиальной дисфункцией, гиперкоагуляцией [4].

Европейское общество кардиологов указывает на необходимость клинической оценки функции эндотелия у пациентов, перенесших НКИ, для мониторинга и раннего выявления долгосрочных сердечно-сосудистых осложнений [5].

Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFLT-1) является растворимой формой рецептора-1 сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и обладает антиангиогенной активностью. Основной функцией sFLT-1 является связывание VEGF, что приводит к снижению его концентрации и ингибированию ангиогенеза, делая sFLT-1 важным регуляторным компонентом процесса образования новых кровеносных сосудов в различных тканях организма [6].

В настоящее время изучается диагностическая значимость sFLT-1 как маркера ранней диагностики заболеваний, патогенез которых связан с ангиогенезом [7–9]. Большое количество исследований посвящено sFLT-1 как диагностическому маркеру для оценки риска развития преэклампсии у беременных женщин [7]. Е. Kadife и соавт. в исследовании 2022 г. обнаружили изоформы sFLT-1 на разных стадиях воспаления, рассматривая их в качестве возможного диагностического маркера сепсиса [8]. В работе Н. Wada и соавт. (2022 г.) отмечается повышенный уровень sFLT-1 в крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической болезнью почек [9].

Ряд исследований посвящен роли sFLT-1 у больных с НКИ [10, 11]. Так, J. Eguiburu-Jaime и соавт. в 2021 г. проанализировали диагностическую значимость ряда биомаркеров в качестве предикторов дыхательной недостаточности у пациентов, госпитализированных с COVID-19 [10]. Наилучшую прогностическую точность результаты показали для sFLT-1: AUC-ROC=0,815 ([доверительный интервал — ДИ 95% 0,730–0,882];  $p<0,001$ ), чувствительность 82,7%, специфичность 72,9%. В другом исследовании отмечался высокий уровень циркулирующего в крови sFLT-1 у пациентов с тяжелым течением COVID-19, а также обнаружена корреляция между sFLT-1 и sVCAM-1 (биомаркер эндотелиальной дисфункции, растворимая молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) [11].

Антиэндотелиальные антитела (АЭАТ) — это циркулирующие аутоантитела, направленные против эндотелиальных клеток [12]. Влияя на эндотелиальные клетки, АЭАТ вызывают повышенную адгезию лейкоцитов, цитотоксичность, индукцию апоптоза и активацию коагуляции и тромбоза. Такие антитела обнаруживаются при целом ряде аутоиммунных

и воспалительных заболеваний, в основе которых лежит повреждение эндотелиальных клеток [13]. В том числе они были обнаружены при ишемической болезни сердца, связанной с нестабильной стенокардией, клиническим рецидивом и рестенозом после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики [14].

Поиск возможных предикторов развития тяжелого течения ОКС у пациентов, перенесших НКИ, является областью интереса современной медицины и имеет большое значение для здравоохранения Российской Федерации. Их обнаружение позволит осуществить переход к персонализированной, предиктивной и профилактической медицине в соответствии с Указом президента «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации» от 28.02.2024 [15].

**Цель** — оценить роль sFLT-1 и эндотелиального фактора (АЭАТ) у пациентов с острым коронарным синдромом в постковидный период.

**Материал и методы.** Проведено проспективное когортное исследование. В основную группу вошли 118 пациентов, из них 57 женщин и 61 мужчина. Все они поступили в региональный сосудистый центр посредством скорой помощи с подозрением на острый коронарный синдром. Далее, минуя приемный покой, все пациенты, по согласованию с врачом-кардиологом, врачом анестезиологом-реаниматологом и врачом — рентгенэндоваскулярным хирургом, в лежачем положении на каталке транспортировались в рентген-операционную с целью проведения операции чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики со стентированием. При тщательном сборе анамнеза в исследуемой группе был установлен перенесенный COVID-19 (доказан с помощью повышенного иммуноглобулина класса G, наличия положительного результата полимеразной цепной реакции материала мазка из носоглотки в анамнезе, установлен в соответствии с критериями ВОЗ) [16]. Средний возраст женщин составил 57,5±6,2 года, мужчин — 53,7±8,3 года. Группа сравнения — 121 пациент с ОКС без COVID-19 в анамнезе, что подтверждено мазком полимеразной цепной реакции или титром антител, из них 62 мужчин и 59 женщин. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту и объему проведенной терапии.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №152 от 25.05.2023). Каждый пациент подписывал информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с этическими требованиями Всемирной организации здравоохранения. Диагноз COVID-19 устанавливался согласно временным клиническим рекомендациям «профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 18 (26.10.2023), одобренным научно-практическим советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации [17]. Диагноз ОКС устанавливался согласно критериям, установленным Российским кардиологическим обществом, а также в соответствии с клиническими рекомендациями 2020 г. «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST кардиограммы», одобренными научно-практическим советом Министерства здравоохранения Российской Федерации [18].

В исследование не включали пациентов с терминальной почечной и печеночной недостаточностью, в алкогольном делирии, с психическими

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Группа				p	ОР [95% ДИ]
	основная с ОКС и НКИ, n=118		сравнения с ОКС без НКИ, n=121			
	абс.	%	абс.	%		
Средний возраст (M±SD)	55,6±7,5	—	56,5±7,2	—	—	—
Сроки поступления: до 2 ч/1 сут	101/17	85,6/14,4	98/23	81/19	0,341	ОР=1,194 [95% ДИ 0,812–1,756]
Тромболизис	12	10,2	16	13,2	0,464	ОР=0,853 [95% ДИ 0,545–1,336]
Предшествующая стенокардия напряжения ФК 2–3	27	22,8	21	17,3	0,287	ОР=1,181 [95% ДИ 0,883–1,579]
ОИМ в анамнезе	10	91,5	14	11,6	0,426	ОР=0,829 [95% ДИ 0,507–1,356]
ЧКВ в анамнезе	13	11,0	10	8,3	0,471	ОР=1,163 [95% ДИ 0,792–1,707]
Операция АКШ в анамнезе	3	2,5	5	4,1	0,495	ОР=0,753 [95% ДИ 0,305–1,860]
Однососудистое поражение по КАГ	72	61,0	68	56,2	0,450	ОР=1,107 [95% ДИ 0,849–1,444];
Многососудистое поражение по КАГ	46	39,0	52	43,0	0,531	ОР=0,919 [95% ДИ 0,705–1,199]
Артериальная гипертензия	104	88,1	78	64,5	<0,001	ОР=2,327 [95% ДИ 1,415–3,730]
Подтвержденный сахарный диабет 2-го типа	27	22,9	43	35,5	0,032	ОР=0,716 [95% ДИ 0,517–0,993]
Курение	44	37,3	77	63,6	<0,001	ОР=0,580 [95% ДИ 0,441–0,762]
Смерть родственников от ССЗ	27	22,9	24	19,8	0,566	ОР=1,094 [95% ДИ 0,812–1,473]
Дислипидемия	57	48,3	35	28,9	0,003	ОР=1,493 [95% ДИ 1,163–1,917]
Жизнеугрожающие нарушения ритма	26	22,0	15	12,4	0,049	ОР=1,365 [95% ДИ 1,035–1,799]
Killip > II	22	18,6	24	19,8	0,816	ОР=0,962 [95% ДИ 0,689–1,342]

расстройствами, терминальных пациентов, с онкологией III–IV стадий, наркоманией, вирусом иммунодефицита человека.

Первую запись электрокардиографии (ЭКГ) пациенту проводила бригада скорой медицинской помощи в момент приезда к больному, 2-ю — при поступлении в региональный сосудистый центр. Запись ЭКГ проводили в 12 стандартных отведениях с помощью шестиканального аппарата Megacart (Siemens-Elema AB, Германия) и по Слопаку (с целью уточнения локализации ишемии).

Селективную коронарографию проводили по методике F. M. Sones (1959) и M. Judkins (1967) на 1-е — 3-и сутки от развития симптомов острого инфаркта миокарда (ОИМ) на ангиографической установке CAS-10 фирмы General Electric optima igs 330 (США) с фиксацией изображения на компьютере. Всем пациентам ставились коронарные стенты с лекарственным покрытием эверолимус фирмы Abbot, Meril, МедИнж, система доставки быстрой смены rapid exchange (RX) с раздуваемым полуподатливым баллоном, минимально выходящим за пределы стента.

Сыворотку для sFLT-1 из образцов венозной крови выделяли с помощью метода электрохемилюминесцентного иммуноанализа, технология Roche, Elecsys

sFLT-1, оборудование Cobas 6000 (Швейцария), автоматизация процесса — полный автомат, реактив Roche (Швейцария). АЭТА определяли в сыворотки крови при помощи метода непрямой флуоресценции, оборудование микроскоп Eurostar II (Германия), реактив Euroimmun (Германия).

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS 17.0.5. С учетом нормального распределения данные представлены в виде средних значений количественных показателей (M) и их стандартных отклонений (SD). Сравнение групп по качественным параметрам проводили с использованием критериев  $\chi^2$  Пирсона и Фишера. Оценивали относительный риск (ОР) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) для каждой переменной.

**Результаты.** Клиническая и демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Пациенты в обеих группах эквивалентны по клинико-anamnestическим параметрам, полу и возрасту. В группе ОКС и НКИ статистически значимо чаще встречалась артериальная гипертензия, дислипидемия, однососудистое поражение и жизнеугрожающие нарушения ритма, в группе сравнения — курение и подтвержденный сахарный диабет 2 типа.

Таблица 2

## Уровень растворимой fms-подобной тироксинкиназы-1 и антиэндотелиальных антител у пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа		p
	основная с ОКС и НКИ, n=118, абс. (%)	сравнения с ОКС без НКИ, n=121, абс. (%)	
Растворимая fms-подобная тироксинкиназа-1 (>70)	79 (66,9)	22 (18,2)	<0,001
АЭАТ (пороговое значение более 1:40)	35 (29,6)	16 (13,5)	0,002

Таблица 3

## Конечные точки госпитального периода у пациентов с острым коронарным синдромом и новой коронавирусной инфекцией

Осложнение	Группа		p	ОР (95% ДИ)
	основная с ОКС и НКИ, n=118, абс. (%)	сравнения с ОКС без НКИ, n=121, абс. (%)		
Тромбоз стента	14 (11,8)	8 (6,6)	0,161	ОР=1,328 [95% ДИ 0,940–1,875]
Ранняя постинфарктная стенокардия	12 (10,1)	9 (7,4)	0,456	ОР=1,175 [95% ДИ 0,792–1,744]
Нарушения ритма	32 (27,1)	19 (15,7)	0,032	ОР=1,372 [95% ДИ 1,005–1,784]
Постинфарктный перикардит	2 (1,7)	1 (0,8)	0,547	ОР=1,358 [95% ДИ 0,603–3,501]
Повторный инфаркт миокарда	7 (5,9)	6 (4,9)	0,741	ОР=1,096 [95% ДИ 0,651–1,845]
Диссекция сосуда	9 (7,6)	4 (3,3)	0,141	ОР=1,435 [95% ДИ 0,975–2,113]
Повторная госпитализация по поводу ССЗ в первые 14 дней	18 (15,3)	8 (6,6)	0,032	ОР=1,475 [95% ДИ 1,100–1,977]
Госпитальная летальность	10 (8,5)	3 (2,5)	0,042	ОР=1,610 [95% ДИ 1,160–2,233]

Пороговые значения sFLT-1 были определены с помощью ROC-анализа, где значимая ассоциация с ОКС и НКИ была выявлена при значении 91 пг/мл. В среднем уровень sFLT-1 в основной группе составлял 98,9 мг/мл и 79,5 мг/мл — в группе сравнения. При этом у 79 (66,9%) человек концентрация исследуемого маркера составляла более 91 мг/мл, у 39 (33,1%) человек — менее 91 мг/мл.

Повышенный титр АЭАТ >1:40 (референсные значения <1:40), обнаружен у 35 (29,6%) человек, титр АЭАТ менее 1:40 зарегистрирован у 83 (70,4%) человек.

Вероятность обнаружить sFLT-1 в группе ОКС и перенесенным COVID-19 была в 2,7 раза больше по сравнению с группой сравнения (ОР=2,768 [95% ДИ 2,810–3,681];  $p<0,001$ ). В группе ОКС и НКИ повышенный титр антител к эндотелию встречался чаще, чем в группе ОКС без НКИ (35 человек, или 29,6%, против 16 человек, или 13,5%) (ОР=1,554 [95% ДИ 1,216–1,987];  $p=0,002$ ). Результаты приведены в табл. 2.

У всех пациентов с ОКС и перенесенной НКИ были оценены «конечные точки» госпитального периода (табл. 3): тромбоз стента отмечался у 14 человек (11,8%) больных (6 мужчин и 8 женщин), ранняя постинфарктная стенокардия выявлена у 12 (10,1%) больных (7 мужчин и 5 женщин), у 32 (27,1%) человек отмечались нарушения ритма (19 мужчин и 13 женщин), постинфарктный перикардит развился у 2 (1,7%) больных (1 мужчина и 1 женщина), повторный

инфаркт миокарда отмечался у 7 (5,9%) (4 мужчины и 3 женщины). Диссекция сосуда отмечалась у 9 (7,6%) пациентов, из них 5 женщин и 4 мужчины. Повторная госпитализация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в первые 14 дней отмечалась у 18 (15,3%) человек, из них 11 мужчин и 7 женщин. Госпитальная летальность зарегистрирована у 10 (8,5%) человек, из них 6 мужчин и 4 женщины. Следует отметить, что в группе пациентов с ОКС и перенесенной НКИ статистически значимо чаще отмечались нарушения ритма (ОР=1,372 [95% ДИ 1,005–1,784];  $p=0,032$ ), повторная госпитализация в первые 14 дней по поводу ССЗ (ОР=1,475, [95% ДИ 1,100–1,977];  $p=0,032$ ) и госпитальная летальность (ОР=1,610 [95% ДИ 1,160–2,233];  $p=0,042$ ), чем в группе сравнения.

**Обсуждение.** sFLT-1 и АЭАТ совсем недавно вошли в кардиологию и стали рассматриваться как возможные маркеры оценки функции эндотелия у пациентов, перенесших НКИ. Ведется оценка их возможной роли в качестве предикторов для раннего выявления долгосрочных сердечно-сосудистых осложнений. В нашем исследовании повышение уровня sFLT-1 и АЭАТ статистически значимо чаще наблюдалось у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших новую коронавирусную инфекцию, чем в группе сравнения. Российских и мировых исследований на эту тему крайне мало. Так, итальянскими учеными изучался уровень sFLT-1 у пациентов с COVID-19 и их связь с исходом и тромбозом

[19]. Факторами, независимо ассоциированными с COVID-19 и тромбозом, оказались возраст, уровень лейкоцитов в крови и sFLT-1. Повышенные уровни изучаемого маркера в значительной степени были связаны с тромбозом, особенно в подгруппе, не получавшей антикоагулянтную терапию [19].

В испанском исследовании оценивали влияние постковидных состояний на респираторные последствия тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома через 6 мес от развития НКИ [20]. Было выявлено, что через 6 мес после выписки из отделения интенсивной терапии у выживших после острого респираторного дистресс-синдрома, связанного с COVID-19, наблюдалось устойчивое повышение целого ряда маркеров эндотелиальной дисфункции, таких как молекула клеточной адгезии 1, интерлейкин 8, эндотелин-1, которое коррелировало с тяжестью нарушенного газообмена. Несмотря на то, что авторы изучали уровень других маркеров, работа представляет интерес в отношении оценки влияния постковидных состояний не только на сердечно-сосудистые осложнения, но и на респираторные последствия тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома путем анализа именно маркеров эндотелиальной дисфункции.

В настоящее время в литературе не представлено крупных исследований, направленных на изучение уровня sFLT-1 и АЭАТ у пациентов вне беременности, нет сравнений по гендерному признаку, по возрасту и коморбидности, а также среди пациентов «доковидной эры». Подтверждение результатов, полученных в нашей работе, требует их реплицирования на более крупные по размеру выборки пациентов, что является областью интереса наших будущих исследований. Считаем, что sFLT-1 и АЭАТ перспективны для изучения маркеры, и они могут быть полезны для стратификации рисков развития кардиоваскулярных заболеваний в постковидную эпоху, их диагностики и лечения. Обнаружение предикторов развития тяжелого течения ОКС у пациентов, перенесших НКИ, позволит снизить заболеваемость и летальность в этой группе пациентов.

**Заключение.** Таким образом, у пациентов с ОКС и перенесенной НКИ статистически значимо чаще определялось повышение уровня sFLT-1 и АЭАТ. Кроме того, в изучаемой группе пациентов статистически значимо чаще регистрировались нарушения ритма, повторная госпитализация в первые 14 дней по поводу ССЗ и госпитальная летальность. Полученные данные позволяют говорить о том, что изучаемые маркеры ассоциированы с риском развития тяжелого течения ОКС у пациентов, перенесших НКИ. Таким образом, АЭАТ и sFLT-1 могут быть перспективными маркерами для изучения их в качестве предикторов тяжелого течения ОКС и оценки прогноза.

**Вклад авторов:** все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

**Конфликт интересов** не заявляется.

#### References (Список источников)

1. Alekyan BG, Boytsov SA, Ganyukov VI, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on myocardial revascularization in patients with acute coronary syndrome in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022; (4): 411–9. (In Russ.) Алекян Б. Г., Бойцов С. А., Ганюков В. И. и др. Влияние пандемии COVID-19 на реваскуляризацию миокарда у больных с острым коронарным синдромом в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022; (4): 411–9. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-08-03

2. Shao HH, Yin RX. Pathogenic mechanisms of cardiovascular damage in COVID-19. *Mol Med*. 2024; (1): 92. DOI: 10.1186/s10020-024-00855-2

3. Jassat W, Reyes LF, Munblit D, et al. Long COVID in low-income and middle-income countries: the hidden public health crisis. *Lancet*. 2023; 402 (10408): 1115–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01685-9

4. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 2020; 24: 1–8. DOI: 10.1186/s13054-020-03062-7

5. Evans PC, Rainger GE, Mason J C. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: A position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res*. 2020; 116 (14): 2177–84. DOI: 10.1093/cvr/cvaa230

6. Selvarajan S, Ramalingam J, Venugopal V. Soluble FMS-like tyrosine kinase-1: An overview. *Int J Med Biochem*. 2023; 6 (2):117–23. DOI: 10.14744/ijmb.2023.66933

7. Dröge LA, Perschel FH, Stütz N, et al. Prediction of preeclampsia-related adverse outcomes with the sFLT-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1)/PlGF (placental growth factor) — ratio in the clinical routine: A real-world study. *Hypertension*. 2021; 77 (2): 461–71. DOI: 10.1161/hypertensionaha.120.15146

8. Kadife E, Hannan N, Harper A, et al. Hydroxychloroquine reduces soluble Flt-1 secretion from human cytotrophoblast, but does not mitigate markers of endothelial dysfunction in vitro. *PLoS One*. 2022; 17 (11): e0271560. DOI: 10.1371/journal.pone.0271560

9. Wada H, Shinozaki T, Suzuki M, et al. Impact of chronic kidney disease on the Associations of Cardiovascular Biomarkers with adverse outcomes in patients with suspected or known coronary artery disease: The EXCEED-J Study. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11 (3): e023464. DOI: 10.1161/JAHA.121.023464

10. Eguiburu-Jaime JL, Delmiro A, Lalueza A, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1: A potential early predictor of respiratory failure in COVID-19 patients. *Clin Chem Lab Med*. 2021; 59 (7): e289–92. DOI:10.1515/cclm-2021-0126

11. Dupont V, Kanagaratnam L, Goury A, et al. Excess soluble fms-like tyrosine kinase 1 correlates with endothelial dysfunction and organ failure in critically ill coronavirus disease 2019 patients. *Clin Infect Dis*. 2021; 72 (10): 1834–7. DOI: 10.1093/cid/ciaa1007

12. Servettaz A, Guilpain P, Tamas N, et al. Natural anti-endothelial cell antibodies. *Autoimmun Rev*. 2008; 7 (6): 426–30. DOI: 10.1016/j.autrev.2008.03.010

13. Meroni P, Ronda N, Raschi E, et al. Humoral autoimmunity against endothelium: Theory or reality? *TRENDS in Immunology*. 2005; 26 (5): 275–81. DOI: 10.1016/j.it.2005.03.006

14. Farsi A, Domeneghetti MP, Brunelli T, et al. Activation of the immune system and coronary artery disease: The role of anti-endothelial cell antibodies. *Atherosclerosis*. 2001; 154 (2): 429–36. DOI: 10.1016/s0021-9150(00)00482-2

15. On the Strategy for Scientific and Technological Development of the Russian Federation: Decree of the President of the Russian Federation No. 145 dated 28.02.2024. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/408518353/?ysclid=m4mxwm76vg240414981> (28 Feb 2024). (In Russ.) О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации: Указ Президента РФ №145 от 28.02.2024. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/408518353/?ysclid=m4mxwm76vg240414981> (дата обращения: 20.10.2024).

16. Features of long-COVID infection clinical course. Therapeutic and rehabilitation measures. Methodological recommendations. *Terapiya = Therapy*. 2022; 1 (Suppl): 1–147 (In Russ.) Особенности течения long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия: метод. рекомендации. *Терапия*. 2022; 1 (Приложение): 1–147. DOI: 10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147

17. Temporary clinical guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19), version 18 (October 26, 2023). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, 2023. URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP\\_COVID-19\\_V18.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf) (20 Oct 2024). (In Russ.) Временные клинические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 18 (26.10.2023). Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023.

URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/064/610/original/BMP\\_COVID-19\\_V18.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf) (дата обращения: 20.10.2024).

18. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateyshchikov DA, et al. Acute coronary syndrome without ST segment elevation of the electrocardiogram. Clinical recommendations 2020. Russ J Cardiol. 2021; 26 (4): 149–202. (In Russ.) Барбараш О. Л., Дупляков Д. В., Затеищиков Д. А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические

рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021; 26 (4): 149–202. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4449

19. Negro A, Fama A, Penna D, et al. SFLT-1 levels in COVID-19 patients: Association with outcome and thrombosis. Am J Hematol. 2021; (2): 41–43. DOI: 10.1002/ajh.26037.

20. Alfaro E, Díaz-García E, García-Tovar S, et al. Endothelial dysfunction and persistent inflammation in severe post-COVID-19 patients: Implications for gas exchange. BMC Med. 2024; (1): 242. DOI: 10.1186/s12916-024-03461-5

Статья поступила в редакцию 29.10.2024; одобрена после рецензирования 21.11.2024; принята к публикации 22.11.2024. The article was submitted 29.10.2024; approved after reviewing 21.11.2024; accepted for publication 22.11.2024.

#### Информация об авторах:

**Валентина Александровна Козик** — ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, кандидат медицинских наук, [valiya90@mail.ru](mailto:valiya90@mail.ru), ORCID 0000-0001-7128-7887; **Любовь Анатольевна Шпагина** — заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, профессор, доктор медицинских наук, [mkb-2@yandex.ru](mailto:mkb-2@yandex.ru), ORCID 0000-0003-3446-8018; **Илья Семенович Шпагин** — профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, доктор медицинских наук, [dr.ilya.shpagin@gmail.com](mailto:dr.ilya.shpagin@gmail.com), ORCID 0000-0002-3109-9811; **Локтин Евгений Михайлович** — профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета, доктор медицинских наук, [emloktin@gbuzgkb2.ru](mailto:emloktin@gbuzgkb2.ru), ORCID 0000-0002-7370-6958.

#### Information about the authors:

**Valentina A. Kozik** — Instructor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, PhD, [valiya90@mail.ru](mailto:valiya90@mail.ru), ORCID 0000-0001-7128-7887; **Lyubov A. Shpagina** — Head of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Professor, DSc, [mkb-2@yandex.ru](mailto:mkb-2@yandex.ru), ORCID 0000-0003-3446-8018; **Ilya S. Shpagin** — Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, DSc, [dr.ilya.shpagin@gmail.com](mailto:dr.ilya.shpagin@gmail.com), ORCID 0000-0002-3109-9811; **Evgeny M. Loktin** — Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of Faculty of Medicine, DSc, [emloktin@gbuzgkb2.ru](mailto:emloktin@gbuzgkb2.ru), ORCID 0000-0002-7370-6958.

УДК 612.067+530.182

EDN: INQZPV

<https://doi.org/10.15275/ssmj419>

Оригинальная статья

## ИЗМЕНЕНИЯ МЕЖ- И ВНУТРИПОЛУШАРНОЙ СВЯЗНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИ ОБСТРУКТИВНОМ АПНОЭ СНА

**А. А. Орлова, М. В. Агальцов, А. Р. Киселев, М. О. Журавлев, О. М. Драпкина**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

## CHANGES IN INTER- AND INTRAHEMISPHERIC CONNECTIVITY IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

**A. A. Orlova, M. V. Agaltsov, A. R. Kiselev, M. O. Zhuravlev, O. M. Drapkina**

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

**Для цитирования:** Орлова А. А., Агальцов М. В., Киселев А. Р., Журавлев М. О., Драпкина О. М. Изменения меж- и внутриполушарной связности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями при обструктивном апноэ сна. Саратовский научно-медицинский журнал. 2024; 20 (4): 419–424. EDN: INQZPV. <https://doi.org/10.15275/ssmj419>.

**Аннотация.** Цель: анализ меры синхронизации электроэнцефалографических (ЭЭГ) сигналов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и при различных степенях тяжести обструктивного апноэ сна (ОАС). **Материал и методы.** Проанализировано 133 полисомнографических записей пациентов кардиологического профиля. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от индекса апноэ — гипопноэ (ИАГ). На основе метода вейвлетной бикогерентности по записям полисомнографии независимо рассчитывался уровень связности электрической активности головного мозга между всеми парами ЭЭГ-каналов за всю общую продолжительность ночной записи. **Результаты.** Среднее значение межполушарной синхронизации практически на всех частотных диапазонах при увеличении ИАГ выражено снижается. Средние значения меры синхронизации затылочных ЭЭГ-сигналов по мере увеличения ИАГ в  $\Delta f_6$  [4,0–8,0 Гц] демонстрируют обратнопропорциональный тренд: 0,472 [0,391; 0,585], 0,439 [0,402; 0,509], 0,418 [0,384; 0,483], 0,395 [0,359; 0,433] ( $p=0,012$ ). Внутриполушарная связность как в левом, так и в правом полушариях превосходит межполушарную связность у пациентов, страдающих обструктивным апноэ сна, и достоверно не связана со степенью тяжести ОАС. **Заключение.** При росте ИАГ снижается межполушарная, а также избирательно повышается внутриполушарная связность. В группе пациентов с ИАГ < 10 эп/ч данная закономерность нарушается, и их показатели ЭЭГ-связности соответствуют наиболее тяжелой степени ОАС.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, обструктивное апноэ сна, полисомнография, вейвлет-анализ

**For citation:** Orlova AA, Agaltsov MV, Kiselev AR, Zhuravlev MO, Drapkina OM. Changes in inter- and intrahemispheric connectivity in patients with cardiovascular diseases and obstructive sleep apnea. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2024; 20 (4): 419–424. (In Russ.) EDN: INQZPV. <https://doi.org/10.15275/ssmj419>.

**Abstract.** Objective: to analyse the measure of EEG connectivity in patients with cardiovascular diseases and obstructive sleep apnea. **Material and methods.** The patients ( $n=133$ ) underwent polysomnography and were divided into