

ГИНДЛЕР АННА ИГОРЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ,
ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И АКТИВНОСТЬ
ВОСПАЛЕНИЯ В ГОСПИТАЛЬНЫЙ И ПОСТГОСПИТАЛЬНЫЙ
ПЕРИОДЫ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА,
ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19**

3.1.20 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Михин Вадим Петрович.

Официальные оппоненты:

Олейников Валентин Эливич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный медицинский университет» (Медицинский институт), кафедра терапии, заведующий кафедрой;

Скородумова Елена Андреевна, доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», отдел неотложной кардиологии и ревматологии, ведущий научный сотрудник, профессор учебного центра.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «_____» _____ 20__ г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.015.01 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3; <http://www.kurskmed.com>).

Автореферат разослан «_____» _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 21.2.015.01

Маль Галина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания имеют широкое распространение и занимают первое место как причина смертности [Усачева Е.В. с соавт., 2021]. По прогнозам ВОЗ в 2030 году от сердечно-сосудистых заболеваний, преимущественно от инсультов и болезней сердца, в мире умрет около 23,6 млн. чел. В ряде публикаций, отражающих влияния пандемии COVID-19 на показатели смертности, отмечалось увеличение смертности преимущественно за счет болезней системы кровообращения [Wu J et al., 2021]. До сих пор остается открытым вопрос, насколько увеличение в ряде стран сердечно-сосудистой смертности после пандемии COVID-19 ассоциировано непосредственно с перенесенной ковидной инфекцией. Инфаркт миокарда (ИМ) является не ведущей причиной в структуре сердечно-сосудистой смертности (13% по данным Росстата), однако ИМ наряду с артериальной гипертонией является одной из главных причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), занимающей в структуре смертности от болезней системы кровообращения лидирующую позицию (более 70%) [Бойцов С.А. с соавт., 2021]. Тем не менее последствия инфаркта миокарда, обусловленные remodelированием ЛЖ, нарушением ритма и проводимости, дисбалансом симпатико-парасимпатической системы, ведущей к нарушениям variability сердечного ритма, интенсифицируют прогрессирование сердечной недостаточности, инициируют стойкие нарушения сердечного ритма, ускоряют прогрессирование системного атеросклеротического процесса, что в итоге увеличивает частоту фатальных осложнений. Прошедшая пандемия COVID-19, сопровождающаяся в большинстве случаев поражением сосудистого эндотелия, сердечной мышцы, оказала существенное влияние на течение сердечно-сосудистой патологии, что проявлялось в увеличении числа смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) после перенесенного COVID-19 [Бойцов С.А. с соавт., 2023].

На сегодняшний день COVID-19 рассматривают в качестве мощного фактора сердечно-сосудистого риска, ухудшающего течение ИБС, что проявляется увеличением частоты развития острого коронарного синдрома (ОКС) [Фисун А.Я. с соавт., 2021], гемодинамически значимых нарушений ритма. Одним из ключевых механизмов инициации сердечно-сосудистых заболеваний в постковидный период является поражение сосудистого эндотелия с активацией воспалительных процессов [Мартынов М.Ю. с соавт., 2021] и вовлечением цитокиновых механизмов на фоне угнетения антиоксидантных систем и активации свободнорадикальных процессов, что индуцирует гиперкоагуляцию и развитие коронарного тромбоза [Плешко А.А. с соавт., 2022]. Указанные факторы, безусловно, оказывают влияние на процессы постинфарктного remodelирования миокарда и эффективность постинфарктной реабилитации. В этой связи коррекция факторов риска и патогенетических механизмов поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) вследствие перенесенного COVID-19 в настоящее время приобретает важное практическое значение.

Однако вопрос о характере течения постинфарктного реабилитационного периода на фоне предшествующего COVID-19, представляется крайне малоизученным. Остается неясной интенсивность процессов воспаления в постковидный период у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) [Чащин М. Г., 2022]. Установлено, что дисфункция сосудистого эндотелия в постковидный период, продолжающаяся до 16 мес и более, зависит от числа факторов сердечно-сосудистого риска и наиболее ярко проявляется у лиц с 3-мя и более факторами риска, но не зависит от их характера [Roitman E.V., 2021]. Имеются отдельные предварительные данные, свидетельствующие об увеличении частоты тромбозов как интактных, так и пораженных атеросклерозом, в том числе и стентированных коронарных артерий, более низкой ФВ ЛЖ у пациентов с ОИМ, развившихся на фоне активного COVID-19, а также о более частых летальных исходах при комбинации указанных состояний [Thakker R.A. et al., 2022]. Остаются неясными продолжительность активации

воспалительных процессов вследствие перенесенного COVID-19 в сосудистой стенке и миокарде. Малоизученными представляются особенности указанных процессов на фоне перенесенного ОИМ. Работы по указанной проблеме единичны, носят предварительный характер и посвящены преимущественно больным с ОИМ, развившимся на фоне COVID-19 как осложнение инфекции [Hamadeh A et al., 2020], или описывают коронарные события на фоне раннего постковидного синдрома [Rus M et al., 2024]. При этом течение ОИМ в отдаленный период после перенесенной ковидной инфекции и последующего клинического выздоровления фактически не изучалось. В то же время установлено, что в 5-20% случаев у больных, перенесших COVID-19, имеется постковидное поражение миокарда как проявление перенесенного миокардита, который в 25-50% случаев на фоне коронавирусной инфекции остается не диагностированным [Благова О.В. с соавт., 2021]. В результате перенесенного COVID-19 повышается чувствительность миокарда к ишемии, снижается уровень антиоксидантной защиты кардиомиоцитов, что при окклюзии коронарных артерий может приводить к более обширному поражению миокарда в зоне инфаркт-ответственной артерии. Не определены параметры, характеризующие специфику течения ОИМ у лиц, перенесших COVID-19, которые в последующем необходимо учитывать при модификации персонафицированной терапии и оценки ее эффективности у таких больных. Остается не изученным влияние перенесенного в анамнезе COVID-19 на эффективность традиционной терапии при ОИМ.

В этой связи поиск и верификация особенностей течения госпитального и постгоспитального периода ОИМ у больных, перенесших COVID-19 до развития ОКС, а также необходимость модификации персонафицированной терапии представляется крайне актуальной задачей для практической кардиологии.

Степень разработанности темы

Имеющиеся на сегодняшний день публикации посвящены преимущественно изучению течения ОИМ на фоне COVID-19 или раннего постковидного периода, и включают описание клинической картины инфаркта и рассмотрение патогенетических механизмов воздействия COVID-19 на сердечно-сосудистую систему в условиях острой коронарной патологии. На сегодняшний день установлено, что наиболее частой коморбидной патологией при COVID-19 являются ССЗ, при этом COVID-19 не только ухудшает течение уже имеющейся сердечно-сосудистой патологии, но и служит триггером развития или обострения ССЗ. В то же время влияние последствий перенесенного COVID-19 в отдаленный период (от 3-х и более мес) на течение ОИМ, состояние органов-мишеней в системе сердечно-сосудистого континуума остаются фактически не исследованными.

Комплексных исследований, направленных на оценку особенностей центральной и внутрисердечной гемодинамики, параметров сердечного ритма и его вариабельности, маркеров воспаления у пациентов с ОИМ, перенесших COVID-19, ранее не проводилось. В этой связи изучение особенностей течения ОИМ у лиц, перенесших COVID-19, с целью дальнейшей модификации персонафицированной терапии является практически важной и актуальной задачей.

Цель исследования: определить особенности центральной и внутрисердечной гемодинамики, вариабельности ритма сердца (ВРС), содержание в крови маркеров воспаления и установить взаимосвязь указанных параметров с ранним (1 мес) и поздним (6 мес) исходами лечения у больных с острым инфарктом миокарда с подъёмом ST (ОИМпST), перенесших COVID-19.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительную оценку состояния центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных с ОИМпST в госпитальный и постгоспитальный периоды у лиц, перенесших COVID-19 и не болевших коронавирусной инфекцией.

2. Оценить характер нарушений сердечного ритма у больных, перенесших COVID-19, с ОИМпСТ в госпитальный и постгоспитальный периоды лечения.
3. Определить состояние variability ритма сердца у пациентов с ОИМпСТ в госпитальный и постгоспитальный периоды, перенесших COVID-19 и без предшествующей коронавирусной инфекции.
4. Провести сравнительную оценку содержания в крови маркеров воспаления у пациентов с ОИМпСТ со своевременным стентированием инфаркт-связанной артерии (ИСА) в госпитальный и постгоспитальный периоды у лиц, перенесших COVID-19 и без предшествующей коронавирусной инфекции.
5. Определить состояние параметров физической толерантности в ранний (госпитальный) и поздний (до 6 мес) постинфарктные периоды у больных с ОИМпСТ, перенесших коронавирусную инфекцию и без предшествующей COVID-19.

Научная новизна исследования

В работе впервые определены особенности состояния центральной и внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ОИМпСТ, перенесших COVID-19 за 1,5 – 6 мес до развития ОКС. Установлено наличие более выраженных нарушений систоло-диастолической функции миокарда ЛЖ в острый период ОИМпСТ. В частности, в сравнении с лицами, не болевшими COVID-19 и имеющими аналогичный объем поражения ЛЖ при ОИМпСТ (группа сравнения), установлено наличие более низких значений ФВ ЛЖ (на 8,5%, $p < 0,05$), Sm (на 7,2%, $p < 0,05$), E' (на 24,5%, $p < 0,05$) и более высоких значений E/E' (на 11,5%, $p < 0,05$), WMSI (на 21,8%, $p < 0,05$), что соответствует более выраженному нарушению диастолической и систолической функции миокарда ЛЖ. Впервые установлено, что у лиц с ОИМпСТ, перенесших COVID-19, замедляется восстановление внутрисердечной гемодинамики в период госпитальной реабилитации - ФВ ЛЖ в сравнении с контрольной группой к 9-11 сут была ниже на 11%, Sm на 12% и E' на 20% ($p < 0,05$), а величины E/E' на 27% и WMSI на 25 % ($p < 0,05$) были выше. Впервые доказано наличие крайне выраженного замедления восстановления большинства указанных параметров к 6-му мес постгоспитального периода.

Впервые у пациентов с ОИМпСТ, перенесших COVID-19, зарегистрировано увеличение числа эпизодов желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) IV А градации по Lown (25,0% против 7,9% в группе сравнения) на 2-3 сут, преобладание наджелудочковой экстрасистолии (90,4% против 76,1%), синусовой аритмии (48,1% против 29,5%), миграции водителя ритма по предсердиям (15,3 % против 0,0%) на 9-11 сут, увеличение случаев регистрации ЖЭ IV А градации по Lown (7,6% против 0,0%) к 6 мес.

Установлено, что у лиц с ОИМпСТ, перенесших COVID-19, имеются особенности нарушений variability сердечного ритма, свидетельствующие о более выраженной симпатикотонии как на 2-3 сут, так и к 6-му мес наблюдения. По ряду параметров (SDNN, RMSSD, SDANN, VLF, LF) сохранялись отличия от группы сравнения и после 6 мес с момента развития ОКС.

Впервые установлено, что у пациентов с ОИМпСТ, перенесших COVID-19, имеется замедление восстановления физической толерантности к 1-му мес лечения, а по отдельным параметрам и к 6-му мес (Т6Х). Различия между результатами восстановления физической толерантности между параметрами Т6Х и тредмил-теста может свидетельствовать о более низкой самооценке пациента в отношении своих физических возможностей и более выраженном нарушении самочувствия у данных пациентов.

Доказано, что у пациентов с ОИМпСТ, перенесших COVID-19, присутствует более выраженная активность воспалительного процесса, о чем свидетельствует более высокая концентрация в крови СРБ, в частности его мономера (мСРБ): более выраженная воспалительная реакция исходно (2-3 сут), а также более значимая активация воспалительных процессов в ответ на ОИМпСТ на 9-11 сут, которая сохраняется на повышенном уровне до 6 мес (мСРБ). Определено, что мСРБ в сравнении с вСРБ

является более информативным показателем, отражающим активность воспалительного процесса при ОИМпСТ, развившемся через 1,5 - 6 мес после перенесенного COVID-19.

Впервые установлено негативное влияние перенесенного COVID-19 на ключевые параметры функциональной активности миокарда и их восстановление в госпитальный и постгоспитальный периоды (до 6-го мес).

Теоретическая и практическая значимость

В ходе исследования были оценены различия изменений параметров систолической и диастолической функции ЛЖ, показателей сердечного ритма, активности биомаркеров воспаления, физической толерантности у больных с ОИМпСТ, перенесших и не перенесших COVID-19, на протяжении полугодового наблюдения. Определено наличие существенных различий как в значениях ключевых параметров состояния ССС, так и их динамики в процессе госпитального и постгоспитального периодов лечения. Установлены наиболее значимые параметры, определяющие как характер указанных нарушений, так и степень их выраженности. Полученные результаты позволяют выделить наиболее важные параметры, ассоциированные с прогнозом характера течения и возможных нарушений со стороны ССС у пациентов с ОКС, перенесших COVID-19 в анамнезе.

Полученные результаты позволят в дальнейшем определить фармакологические подходы к коррекции указанных нарушений и учесть их при формировании персонализированной программы госпитальной и постгоспитальной реабилитации таких больных.

Методология и методы исследования

Проведено открытое рандомизированное исследование 140 пациентов с ОИМпСТ, стратифицированных в группы по факту перенесенного или не перенесенного COVID-19, которым выполнялось ЧКВ со стентированием ИСА, и многократно оценивались параметры центральной и внутрисердечной гемодинамики (ФВ ЛЖ, WMSI), аритмическая активность и ВРС (SDNN, RMSSD, SDANN, VLF, LF), состояние процессов воспаления (мСРБ), состояние физической толерантности (тредмил-тест, Т6Х) в первые 6 мес после ОИМпСТ.

Полученные результаты подвергались детальной статистической обработке с использованием параметрических и непараметрических методов статистики, включая многофакторный регрессионный и корреляционный анализ.

Настоящее исследование выполнено в соответствии с этическими принципами согласно Хельсинской декларации, одобрено комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №11 от 10.12.2018 г., протокол № 10 от 23.12. 2024 г.).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с ОИМпСТ, перенесших за 1,5-6 мес до ОКС COVID-19, в отличие от группы сравнения, отмечается более выраженное нарушение систоло-диастолической функции ЛЖ с замедлением ее восстановления вплоть до 6 мес наблюдения.

2. У пациентов с ОИМпСТ, перенесших COVID-19, имеет место увеличение частоты и продолжительности желудочковых и суправентрикулярных нарушений ритма в первые 6 мес (наджелудочковая экстрасистолия, СВТ и желудочковая экстрасистолия IVA градации по Lown) и более редкая, в сравнении с контрольной группой, регистрация СА и АВ блокад.

3. Лица с ОИМпСТ, перенесшие COVID-19, характеризуются более выраженной симпатикотонией и замедлением нормализации показателей ВРС до 6 мес после коронарного события (более низкие абсолютные значения параметров ВРС: SDNN, RMSSD, SDANN, VLF, LF).

4. Перенесенный COVID-19 у пациентов с ОИМпСТ ассоциируется с более выраженной активностью воспалительного процесса и более значимым повышением концентрации вЧСРБ, в частности, его мономера мСРБ, в стационарный и последующий постгоспитальный период (до 6 мес).

5. Восстановление физической толерантности у пациентов с ОИМпST, имеющих COVID-19 в анамнезе, в первые 6 мес после коронарного события характеризуется более медленным темпом, в сравнении с лицами, не переносившими COVID-19.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

По содержанию диссертационная работа полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.20 - кардиология.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов и выводов диссертационной работы обусловлена достаточным объемом репрезентативной выборки, включенных в открытое рандомизированное комплексное исследование больных с ОИМпST (140 пациентов) на этапах госпитального и постгоспитального наблюдения), использованием современных и адекватных поставленным задачам методов статистической обработки (включая корреляционный и многофакторный регрессионный анализы), позволивших провести сравнительный анализ показателей центральной и внутрисердечной гемодинамики, аритмической активности и ВРС, физической толерантности, содержания маркеров воспаления и их динамики у пациентов с ОИМпST на различных этапах наблюдения. При формировании групп соблюдались строгие критерии включения – исключения, стратификационные критерии рандомизации.

Полученные первичные данные прошли детальную статистическую обработку с использованием современных статистических компьютерных программ. Выводы и практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из полученных результатов.

Предварительная экспертиза диссертации состоялась 14.01.2025 г. на открытом расширенном межкафедральном заседании кафедр терапевтических специальностей ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ России. Диссертация рекомендована к защите. Результаты работы докладывались на 15 конференциях, включая международные (Кардиологический форум «Практическая кардиология: достижения и перспективы в рамках VI Всероссийской научно-практической конференции РКО «Нижегородская зима» с международным участием, Н. Новгород, 2022 г.; 19 национальный конгресс терапевтов, Москва, 2024 г; Международный конгресс, посвященный А.Ф. Самойлову Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы современной медицины, Казань, 2024 г.; 2025 г.) и всероссийские (Всероссийская конференция «Кардиология на Марше», Москва, 2023 г.; 2024 г.; 2025 г.; Российский национальный конгресс кардиологов, С. Петербург, 2024 г., Казань 2025 г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику и используются в повседневной работе врачами-кардиологами для лечения больных с ОКС и инфарктом миокарда в кардиологическом отделении для лечения больных с острым коронарным синдромом и острым инфарктом миокарда регионального сосудистого центра №2 ГУЗ «Липецкой городской больницы скорой медицинской помощи №1», ГУЗ «Липецкой поликлиники №1», БУЗ ВО «Воронежская городская поликлиника №3 (поликлиника №11)», ОБУЗ «Курской городской клинической больницы скорой медицинской помощи» г. Курска, ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», внедрены в учебный процесс клинических кафедр терапевтического профиля ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ.

Публикации по материалам исследования

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 12 печатных работах, из которых 4 статьи опубликованы в журналах, определенных перечнем Высшей

аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, одна из которых в журнале, индексируемом в базе данных SCOPUS.

Личный вклад автора в исследование

Автором было выбрано направление исследования, проведен анализ российских и зарубежных работ по теме диссертации, разработан дизайн исследования. В большей части исследований автор выступал в качестве основного участника и организатора. Диссертантом самостоятельно проведен набор 140 участников исследования, выполнена рандомизация пациентов и их клиническое наблюдение в течение 6 мес с анализом медицинской документации, результатов ЭхоКГ, ЭКГ-мониторирования, нагрузочного тестирования, подготовлены материалы для проведения лабораторных анализов, заполнены регистрационные карты у 140 пациентов. Выполнена статистическая обработка, анализ и трактовка полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации. В материалах статей и тезисов, опубликованных по теме диссертации, в том числе в изданиях, определенных ВАК, личный вклад автора составил 85 %.

Объем и структура диссертации

Диссертация содержит 140 стр., включает: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений, список литературы. Работа проиллюстрирована 37 рисунками, 15 таблицами, 5 приложениями. Список литературы содержит 130 литературных источников, из которых 78 отечественных и 52 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включено 140 больных в возрасте от 42 до 66 лет ($55,1 \pm 8,95$ лет; мужчин – 121, женщин - 19) с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) в период с октября 2019 г по октябрь 2021 г. Всем пациентам в первые 24 часа от начала ангинозных болей выполнялось ЧКВ со стентированием единственной ИСА. Диагноз ОИМпST устанавливался по наличию характерной клинической картины, типичных изменений ЭКГ, присутствию маркеров некроза миокарда и их динамике в крови (тропонин Т, КФК-МВ). У всех больных, перенесших COVID-19, регистрировалась COVID-19-пневмония с лучевой характеристикой КТ 1 – 2, в период от 1,5 до 6 мес до начала ОКС. Диагностика и лечение COVID-19 проходили в соответствии с временными методическими рекомендациями МЗ РФ, 8-9 версии. Факт наличия COVID-19 был подтвержден в период заболевания методом ПЦР. По данным анамнеза и записям в амбулаторной карте у пациентов, перенесших COVID-19 до развития ОКС, отсутствовали признаки как перенесенного, так и активного миокардита в соответствии с критериями клинических рекомендаций МЗ РФ (2021 г), а также не регистрировались явления постковидного синдрома [Rajan S et al., 2021].

Пациенты были стратифицированы на 2 группы: I – основная, включающая пациентов с ОИМпST, перенесших COVID-19 (52 человека), II - группа сравнения (контрольная группа, 88 человек), в которую вошли пациенты, отвечающие критериям включения/исключения, но не имеющие COVID-19 в анамнезе, что подтверждалось отсутствием информации о пациенте в федеральном регистре лиц, больных COVID-19, отсутствием в амбулаторной карте упоминания о перенесенном COVID-19 и отсутствие IgG к SARS-CoV-2 в крови. Стратифицирующими факторами были возраст пациентов (до 50 лет, 50-59 лет, 60 и более лет) и пол (женский и мужской), что позволило выделить 6 различных комбинаций и сформировать 6 виртуальных стратифицированных групп. Продолжительность госпитального периода составляла 10-13 сут.

Критерии включения в исследование: ОИМпST давностью до 24 часов, синусовый ритм, ЧКВ со стентированием исключительно единственной ИСА. Критерии исключения из исследования: наличие острого COVID-19 и положительного ПЦР теста на COVID-19, перенесенный ОНМК, заболевания опорно-двигательной системы, операция АКШ в анамнезе, повторный ОИМ, ХОБЛ, бронхиальная астма, тяжелые заболевания печени и почек, сопровождающиеся ХБП 3-5, сахарный диабет I типа, ХСН II-III стадии, предшествующая развитию ОКС (клинические рекомендации по ХСН 2016,2020 гг.). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Дизайн исследования



Рисунок 1. Дизайн исследования

С целью реализации поставленных задач, у всех пациентов, кроме общеклинических и лабораторных методов исследования, оценивали уровень вчСРБ и мСРБ. Коронарографию проводили всем пациентам в день поступления в стационар на ангиографической установке INNOVA 3100 IQ (GE Medical Systems S.C.S., США). Для оценки наличия нарушений сердечного ритма и проводимости, ВРС выполняли суточное ЭКГ-мониторирование с использованием носимого трехканального кардиомонитора «Кардиотехника-04-3» (ЗАО «Инкарт», Россия, программа анализа KTResult2), с регистрацией параметров: SDNN, RMSSD, SDANN, pNN50, Var, VLF, HF, LF; с оценкой частоты, продолжительности и характера нарушений ритма: наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭС), синусовая аритмия, миграция водителя ритма по предсердиям, суправентрикулярная тахикардия (СВТ), желудочковая экстрасистолия (ЖЭС; верифицировалась по Lown), выделяли наличие синоаурикулярной (СА), атриовентрикулярной (АВ) блокады и характеристику скорректированного интервала QT. ЭхоКГ исследование проводили на ультразвуковом аппарате «SonoSite M-Turbo» (США) с оценкой систолической функции (ФВ по Симпсону, WMSI, Sm) и диастолической функции ЛЖ (E', E/E'). Тредмил-тест с регистрацией метаболических эквивалентов (Mets) проводили по протоколу M. Bruce до достижения 70% от субмаксимальной ЧСС. Т6Х выполняли по стандартной методике с регистрацией пройденного пути [Guyatt GH et al, 1985]. Оценивали уровень вчСРБ методом количественной иммунонефелометрии (BN ProSpec, Dade-Behring, Германия; CardioPhase, Siemens, Германия). Оценивали уровень

мСРБ с использованием полистироловых микросфер Cytometric Beads Array (Becton-Dickinson, США), конъюгированные с моноклональными антителами против мСРБ клона CRP-8 (Sigma-Aldrich, США). Связывание антител с микросферами выполнялось с помощью Sulfo-SMCC (Sigma-Aldrich, США) и дитиотреитола (Thermo Fisher, США) по протоколу производителя. Детекцию проводили поликлональными антителами против СРБ, меченые FITC (Фирма ИмТек, Россия). Реабилитация пациентов после ОИМ проводилась традиционно в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по реабилитации и вторичной профилактике у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST [Аронов Д.М. с соавт., 2018].

Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием Statistica 12.0. Характер распределения выборки оценивался по критерию Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. При статистической обработке использовались методы как параметрической, так и непараметрической статистики. Уровень статистической значимости различий между частотами бинарных и других качественных показателей в сравниваемых группах определяли с помощью специальной модификации параметрического t-критерия Стьюдента с учетом arcsin-преобразования Фишера. Достоверность различий между количественными признаками в сравниваемых группах оценивалась по критерию Манна-Уитни, критерию Вилкоксона (для парного сравнения групп) с учетом поправки Бонферрони. Статистическую оценку достоверности динамики показателей, отвержения нулевой гипотезы об отсутствии различий между изучаемыми группами, определяли по t-критерию Стьюдента для парных измерений. Уровнем критической значимости (p) считали значения $<0,05$.

Накопление и первичный анализ данных проводились в табличном процессоре Microsoft Excel, после чего выполняли сравнительный анализ по исследуемым функциональным и биохимическим параметрам.

Статистический анализ данных ряда биохимических исследований (мСРБ, вчСРБ) осуществлялся с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 27.0. Описательная статистика включала в себя использование основных показателей для характеристики имеющихся выборок (минимум, максимум, среднее, 25, 50 (медиана) центили, 75 центиль, стандартное отклонение). Визуализация данных включала построение box-plot графиков для оценки выборки для каждого показателя. Нормальность распределения результатов оценивалась по критерию Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилиефорса. Использовался многофакторный регрессионный анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке исходного состояния внутрисердечной и центральной гемодинамики в основной группе и группе сравнения установлено, что величина ФВ ЛЖ на 7,1% ($p=0,0005$; рис.2), Sm на 30,8% ($p=0,0001$; рис.3) и E' на 30,7% ($p=0,0003$, рис.4) были ниже, чем в группе сравнения, соответственно. Значение E/E' на 17,1% ($p=0,0008$; рис.5), WMSI на 39,3% ($p=0,0004$) были выше в основной группе, чем в группе сравнения. Уровень WMSI был повышен в обеих группах (нормальное значение - 1), что обусловлено наличием зон нарушения сократимости миокарда ЛЖ в острую стадию ОИМпST как в основной группе, так в группе сравнения. У пациентов обеих групп регистрировалась диастолическая дисфункция ЛЖ 1 типа ($E/A <1$), которая сохранялась на протяжении всего периода наблюдения.

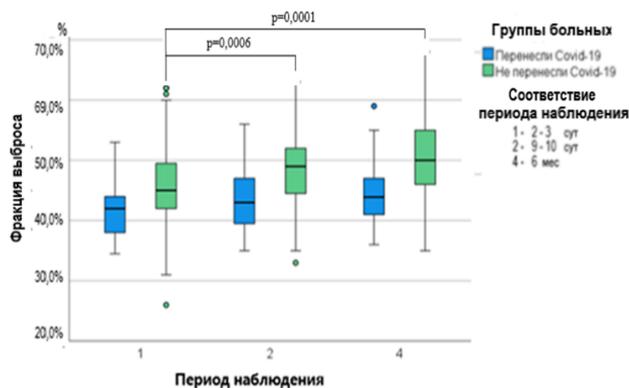


Рисунок 2. Динамика ФВ ЛЖ (%) у пациентов с ОИМпСТ в период наблюдения

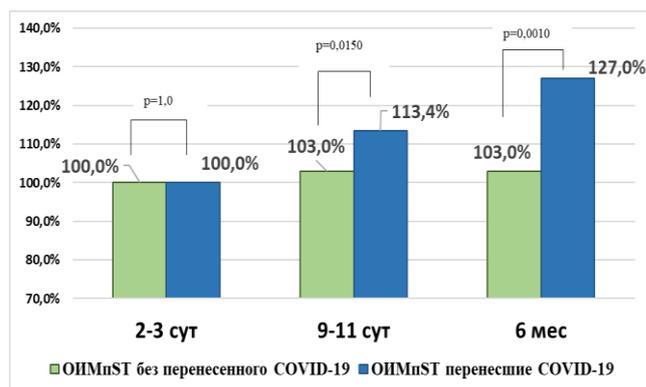


Рисунок 3. Динамика скорости систолического смещения левого фиброзного кольца (Sm) у пациентов с ОИМпСТ (%).

В период госпитального наблюдения (к 9-11 сут) величина ФВ ЛЖ в основной группе не изменялась, в группе сравнения прирост ФВ ЛЖ составил 8,9 % ($p=0,0006$, рис.2). На фоне госпитального лечения отмечено повышение значения Sm на 13,4% ($p=0,0005$; рис.3), E' на 10,6% ($p=0,0002$, рис.4), E/E' на 12,8 % ($p=0,0001$; рис.5) и снижение WMSI на 9,9% ($p=0,0006$) в основной группе в сравнении с исходным уровнем, тогда как в группе сравнения указанные параметры достоверно не изменялись. Обращает внимание, что абсолютные значения WMSI у лиц, перенесших COVID-19, были выше, чем в контрольной группе ($p=0,0005$).

Установлено, что в основной группе через 6 мес после ОИМпСТ значения ФВ ЛЖ, WMSI не изменялись, тогда как в группе сравнения регистрировалось увеличение ФВ ЛЖ на 11,1% ($p=0,0001$; рис.2) и снижение WMSI на 12,5% ($p=0,0004$) относительно исходного уровня. Отмечался прирост величины WMSI у пациентов основной группы на 7% ($p=0,0001$; по сравнению со 2-й контрольной точкой), что фактически соответствовало исходному уровню и свидетельствовало об усугублении нарушения сократимости ЛЖ на фоне расширения двигательной активности в постгоспитальный период реабилитации. Наблюдались существенные различия в величине абсолютного значения WMSI в основной и группе сравнения (1,83 против 1,2, $p=0,0004$) и в величине ФВ ЛЖ (43,9 против 50,0, $p=0,0007$, рис.2).

В постгоспитальный период отмечена положительная динамика отдельных параметров систоло-диастолической функции ЛЖ в основной группе: уровень Sm увеличивался на 27,0% ($p=0,0009$; рис.3), значение E' на 37,2% ($p=0,0002$, рис.4), величина E/E' снижалась на 17,8 % ($p=0,0003$; рис.5) в сравнении с исходным значением. В группе сравнения E' и Sm не изменялись, значение E/E' снизилось на 10,5 % ($p=0,0005$).

Только к 6 мес постгоспитального периода абсолютные значения Sm, E' и E/E' в основной группе достигли уровня группы сравнения, что свидетельствует о существенном замедлении восстановления систоло-диастолической функции ЛЖ у лиц, перенесших COVID-19. У больных с ОИМпСТ, как перенесших COVID-19, так и без COVID-19 в анамнезе, наблюдалась однонаправленная положительная динамика параметров систоло-диастолической функции ЛЖ в госпитальный и постгоспитальный периоды наблюдения. Однако у пациентов, перенесших COVID-19, присутствовало более выраженное нарушение систоло-диастолической функции на 2-3 сут и менее выраженная, замедленная положительная динамика указанных параметров в процессе госпитального и постгоспитального периодов лечения.

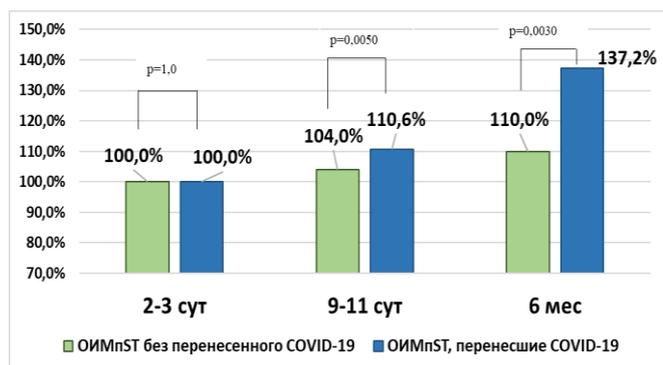


Рисунок 4. Динамика скорости движения фиброзного кольца (E) у пациентов с ОИМnST (%). Исходный уровень параметра принят за 100 %.

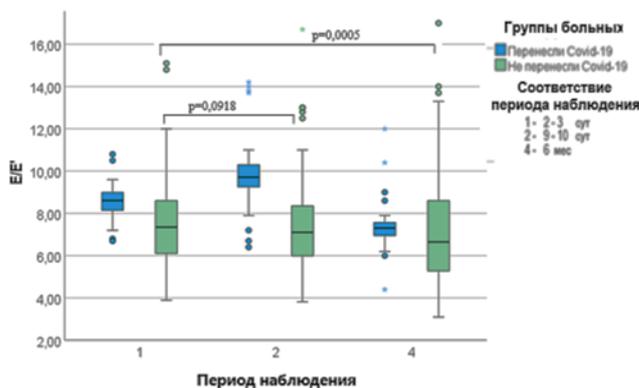


Рисунок 5. Динамика E/E' у пациентов с ОИМnST в период наблюдения

Исходная величина ряда параметров ВРС (SDNN, SDANN, pNN50%, LF) не имели достоверных различий, в то время как уровень RMSSD на 21% ($p=0,027$), HF на 33% ($p=0,001$) в основной группе были ниже, чем в контрольной, а величина VLF на 8% ($p=0,003$), Var на 48,5% ($p=0,029$) были выше в основной группе, соответственно. В госпитальный период наблюдения увеличение значения ряда параметров ВРС - SDNN (рис.6), RMSSD, LF (рис.7), VLF (рис.9) у пациентов ОИМnST, перенесших COVID-19, был более выражен в сравнении с группой больных без COVID-19 в анамнезе. Однако, величина Var в наибольшей степени возрастала в контрольной группе. Различий в динамике SDANN в исследуемых группах не наблюдалось, в то время как изменения величины HF носили разнонаправленный характер.

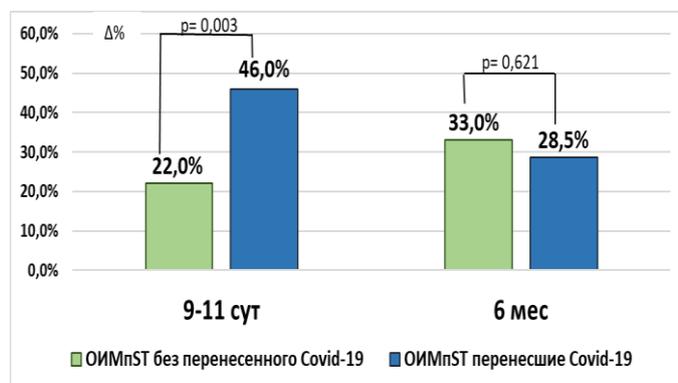


Рисунок 6. Динамика SDNN у пациентов с ОИМnST (Δ%). Исходный уровень принят за 100%.

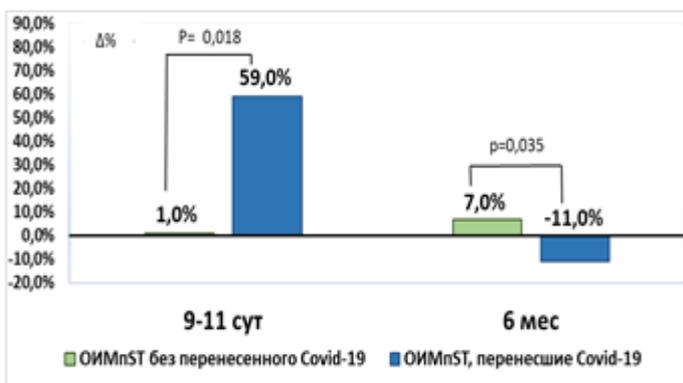


Рисунок 7. Динамика LF у пациентов с ОИМnST (Δ%). Исходный уровень принят за 100%.

В постгоспитальный период в контрольной и основной группах регистрировалась разнонаправленная динамика большинства параметров ВРС: RMSSD, Var, VLF (рис.9), LF (рис.7), а также более выраженный прирост величины HF (рис.8) в основной группе, в то время как наибольший прирост SDANN отмечался в контрольной группе.

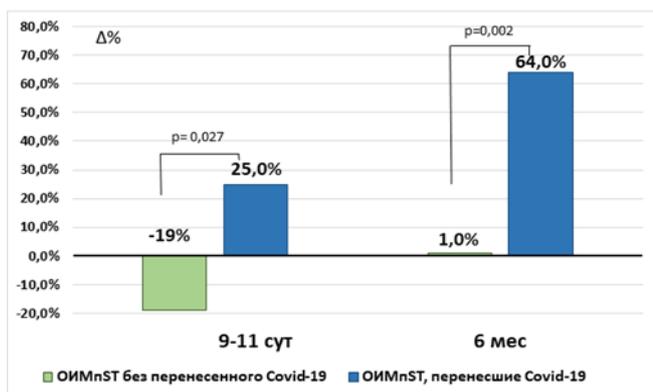


Рисунок 8. Динамика HF у пациентов с OIMnST (Δ%). Исходный уровень принят за 100%.

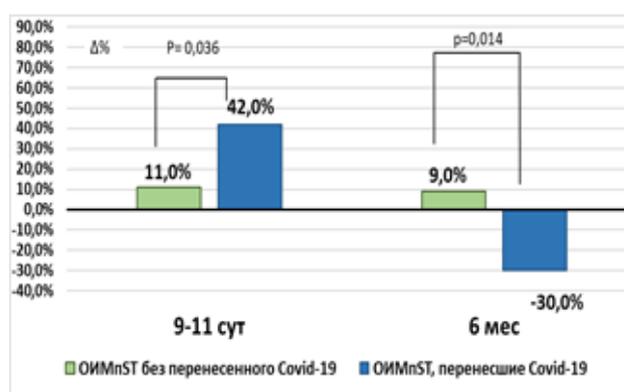


Рисунок 9. Динамика VLF у пациентов с OIMnST (Δ%). Исходный уровень принят за 100%.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что перенесенный COVID-19 у пациентов с OIMnST оказывал влияние на характер изменения ВРС при OIM, что, вероятно, обусловлено выраженным вегетативным дисбалансом с преобладанием симпатикотонии и снижением парасимпатического влияния, более значимой активацией гуморальных механизмов, включая ренин-ангиотензиновую систему. Подтверждением симпатикотонии в этом случае служат более выраженные увеличения соответствующих параметров ВРС в ранний госпитальный период у пациентов с OIMnST с перенесенным COVID-19: SDNN на 46 % (рис.6), LF на 59% (рис.7). У больных основной группы в отличие от контрольной регистрируется более значимое увеличение VLF (до 42%, рис.9), что свидетельствует о более выраженной реакции ренин-ангиотензиновой системы. Отсутствие значимого увеличения Var в основной группе в госпитальный период свидетельствует о выраженной монотонности сердечного ритма. Полученные в ходе работы результаты говорят о снижении парасимпатической активности у пациентов с OIMnST с перенесенным COVID-19 - более низкое абсолютное значение HF и pNN50% на 2-3 сут OIMnST. У лиц, перенесших COVID-19, величина SDNN и LF на 9-11 сут возрастает в значительно большей степени, превышая референтные значения, в сравнении с динамикой указанных параметров в контрольной группе, где их величины имеют однонаправленный, но менее выраженный прирост с достижением лишь референтных значений. Однако, величина SDANN, так же характеризующая уровень симпатикотонии, в равной степени возрастала как в контрольной, так и в основной группах, достигая только уровня референтных значений. Примечательно, что, в отличие от контрольной группы, в основной группе на 9-11 сут отмечалась более выраженная активация парасимпатического тонуса, что подтверждается более высокими значениями RMSSD и более выраженным увеличением HF.

Несмотря на более существенную динамику показателей ВРС на 9-11 сут и к 6-му мес наблюдения величина большинства параметров (SDNN, RMSSD, SDANN, VLF, LF) у лиц, перенесших COVID-19, достоверно отличалась от значений указанных показателей у лиц, не переносивших COVID-19. Исключение составляли величины pNN50% и Var, которые как в основной группе, так и в контрольной группе были сопоставимы.

Таким образом, у пациентов с OIMnST, перенесших COVID-19, обнаруживался выраженный дисбаланс ВНС: в госпитальный период в сравнении с контрольной группой у этих пациентов определялась более выраженная активация симпатической ВНС (увеличение LF и VLF) и общей variability (SDNN), тогда как в постгоспитальный период (6 мес) этот компенсаторный резерв истощался, что проявлялось снижением большинства параметров ВРС: уменьшение уровня общей variability (SDNN), параметров, отражающих парасимпатическую активность (RMSSD, pNN50%) и уменьшением LF, VLF.

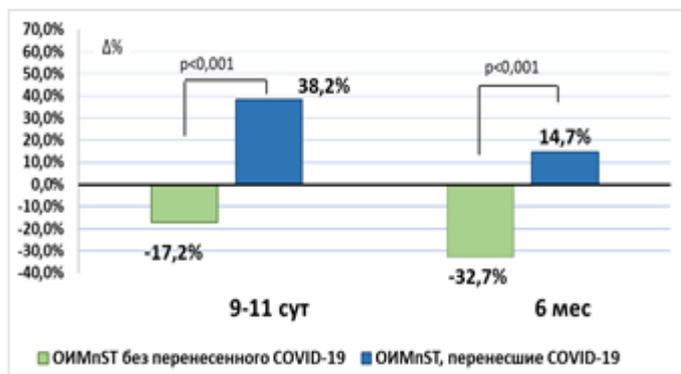


Рисунок 10. Изменение количества пациентов с ОИМnST с наджелудочковой экстрасистолией в период наблюдения (Δ %).

Оценка структуры исходной аритмической активности у пациентов с ОИМnST в каждой из исследуемых групп показала, что в основной группе чаще регистрировалось укорочение интервала QT (7,7% против 0,0%, $p=0,0016$) и ЖЭ IV A градации по Lown (25,0% против 7,9%, $p=0,0071$).

Примечательно, что в группе сравнения на 2-3 сут чаще регистрировалась наджелудочковая экстрасистолия (92,0% против 65,4%, $p=0,0001$), синусовая аритмия (37,5% против 0,0%, $p=0,0001$), суправентрикулярная тахикардия (СВТ; 7,9% против 0,0%, $p=0,0014$). Следует отметить, что регистрируемые нарушения ритма и проводимости у больных не потребовали назначения дополнительных антиаритмических препаратов и/или имплантации ЭКС как в основной, так и в контрольной группах ни в госпитальный период, ни через 6 мес после ОИМ.

В госпитальный период наблюдения в основной группе регистрировалось большее число случаев укорочения интервала QT в отличие от группы сравнения (7,7% против 0,0%, $p=0,0016$), чаще определялась НЖЭ (90,4% против 76,1%, $p=0,0267$, рис.10), синусовая аритмия (48,1% против 29,5%, $p=0,0296$), миграция водителя ритма по предсердиям (15,3 % против 0,0%, $p=0,00001$), ЖЭ IV A градации по Lown (9,6 % против 0,0%, $p=0,0004$, рис.11). Напротив, в группе сравнения чаще определялась АВ блокада 1 ст. (15,9% против 3,8%, $p=0,0156$, рис.12), АВ блокада 2 ст. (4,5% против 0,0%, $p=0,0157$), СА блокада (3,4% против 0,0%, $p=0,0357$), удлинение QT (12,5% против 0,0%, $p=0,00006$). В обеих группах с ОИМnST на 9-11 сут не регистрировалось достоверных различий в частоте встречаемости АВ блокады 3 ст., СВТ, ЖЭ I (рис.13), ЖЭ II градации по Lown и нормального интервала QT.

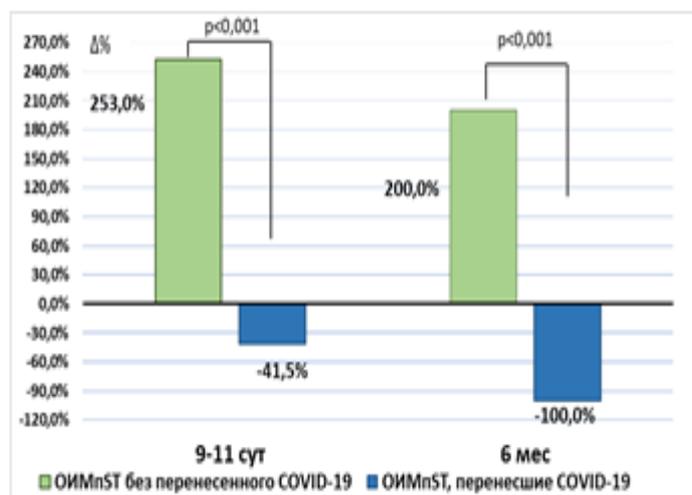


Рисунок 12. Изменение количества пациентов с ОИМnST с АВ блокадой 1 степени в период наблюдения (Δ %)

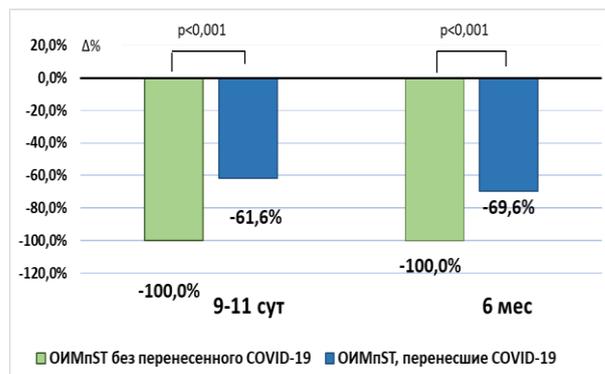


Рисунок 11. Изменение количества пациентов с ОИМnST с желудочковой экстрасистолией IV A градации в период наблюдения (Δ %)

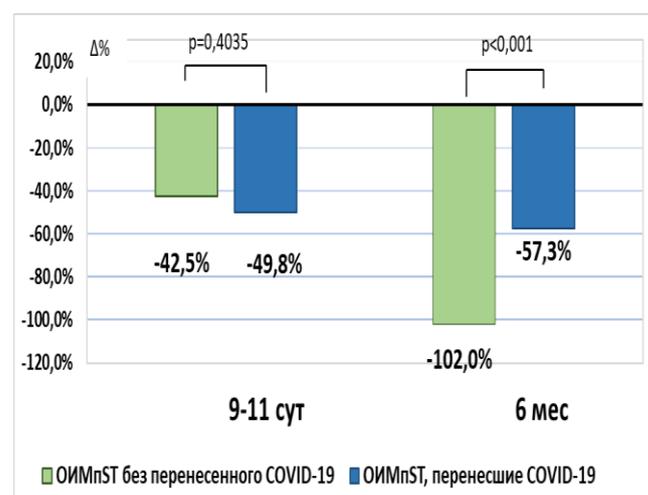


Рисунок 13. Изменение количества пациентов с ОИМnST с желудочковой экстрасистолией I градации (Lown) в период наблюдения (Δ %)

Через 6 мес после перенесенного ОИМпСТ большинство изучаемых параметров нарушения проводимости и НРС в обеих группах достоверно не различались, однако, у пациентов основной группы чаще регистрировалась СВТ (9,6% против 0,0%, $p=0,0004$) и ЖЭ IV А градации по Lown (7,6% против 0,0%, $p=0,0017$, рис.11). В группе сравнения регистрировались АВ блокада 1 степени (9,0 % против 0,0%, $p=0,0006$, рис.12), СА блокада (3,4% против 0,0%, $p=0,0357$).

Таким образом сравнительный анализ распространенности нарушений ритма и проводимости у пациентов с ОИМпСТ с перенесенным COVID-19 и не переносивших COVID-19 показал преобладание в ранний госпитальный период желудочковых нарушений ритма более высоких градаций (ЖЭ IV А градации по Lown), в поздний госпитальный период – наджелудочковых нарушений ритма (НЖЭ, синусовая аритмия, миграция водителя ритма по предсердиям), в постгоспитальный период – как наджелудочковых (СВТ), так желудочковых нарушений ритма более высоких градаций (ЖЭ IV А градации по Lown).

Тогда как в контрольной группе в ранний госпитальный период (2-3 сут) регистрировалось преобладание наджелудочковых нарушений ритма (НЖЭ, синусовая аритмия, СВТ), в поздний госпитальный период - преобладание нарушений проводимости (СА блокада, АВ блокада 1 и 2 ст., удлинение QT), в постгоспитальный период доминирование нарушений проводимости (СА блокада и АВ блокада 1 степени).

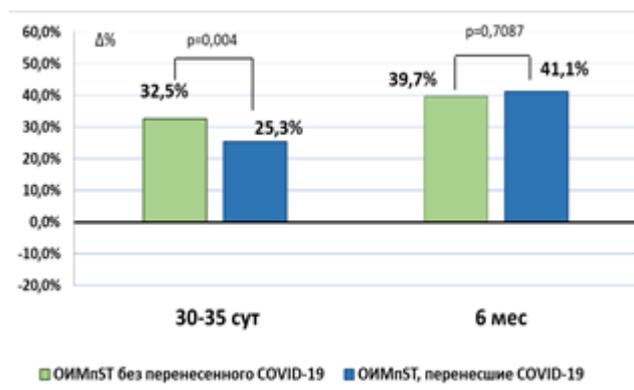


Рисунок 14. Динамика прироста пройденного пути при Т6Х у пациентов с ОИМпСТ в период наблюдения (в сравнении с исходным уровнем, Δ %).

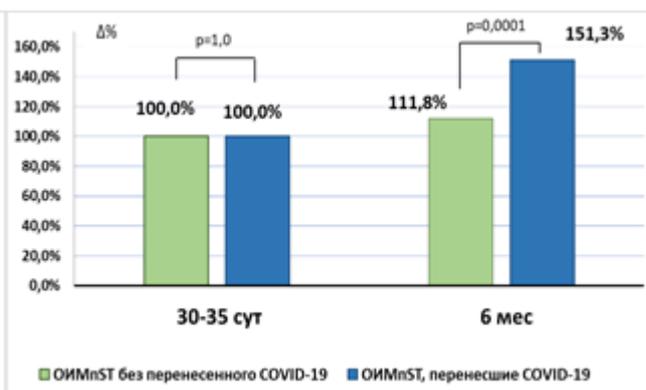


Рисунок 15. Изменение физической толерантности при тредмил-тесте у пациентов с ОИМпСТ в период наблюдения (Δ %). Исходный уровень принят за 100%.

В обеих группах в поздний госпитальный период толерантность к физической нагрузке (ТФН) была снижена, что обусловлено острой коронарной патологией, перенесённой 11-13 сут назад. Сравнительная оценка исходного состояния ТФН на 11-13 сут показала наличие различий по параметрам, характеризующим физическую толерантность, между группами. Величина дистанции при Т6Х основной группы была на 12,5% ($p=0,0016$) меньше, чем в группе сравнения. Динамика результатов Т6Х в период с 30-35 сут по 6 мес после ОИМпСТ носила однонаправленный положительный характер в обеих группах. Абсолютные значения дистанции при Т6Х в основной группе, в сравнении с группой сравнения, были меньше на 20,7% ($p=0,0009$) на 30-35 сут и на 10,7% ($p=0,0015$) через 6 мес. Прирост дистанции при Т6Х в основной группе в постгоспитальный период был менее выражен, чем в группе сравнения: к 30-35 дню- 25,3% против 32,5% ($p=0,004$, рис. 14), соответственно; увеличение дистанции при Т6Х к 6 мес в основной группе и группе сравнения были равнозначными - 41,1 % и 39,7 % ($p=0,7087$, рис.14), соответственно.

Оценка исходной ТФН на 30-35 сут после ОИМпСТ по результатам тредмил-теста (рис.15) показала наличие различий между группами: в основной группе значения Mets было на 46,2 % ($p=0,0002$) ниже, чем в группе сравнения. Через 6 мес определялось однонаправленное, но не равнозначное увеличение ТФН (рис.15) при тредмил-тесте: в основной на 51,3%, в группе сравнения – лишь на 11,8 % ($p=0,0001$). Примечательно, что абсолютные значения результатов тредмил-теста в основной и группе сравнения не различались.

При сравнительной оценке содержания вчСРБ и мСРБ у пациентов с ОИМпСТ, перенесших COVID-19, обращает внимание значительные различия в концентрации мСРБ и вчСРБ на 3 сут наблюдения: уровень мСРБ превышал вчСРБ в 4,25 раза, и если уровень вчСРБ к 10 сут не изменялся, существенно уменьшался к 1 мес, достигая референтных значений и сохранялся на достигнутом уровне до 6 мес (рис.16), то концентрация мСРБ к 10 сут увеличивалась в 1,4 раза, после чего существенно (в 5 раз) снижалась к 1 мес, затем уменьшалась в 2 раза к 6-му мес и значительно превышала концентрацию вчСРБ к 6 мес наблюдения (в 6,7 раз).

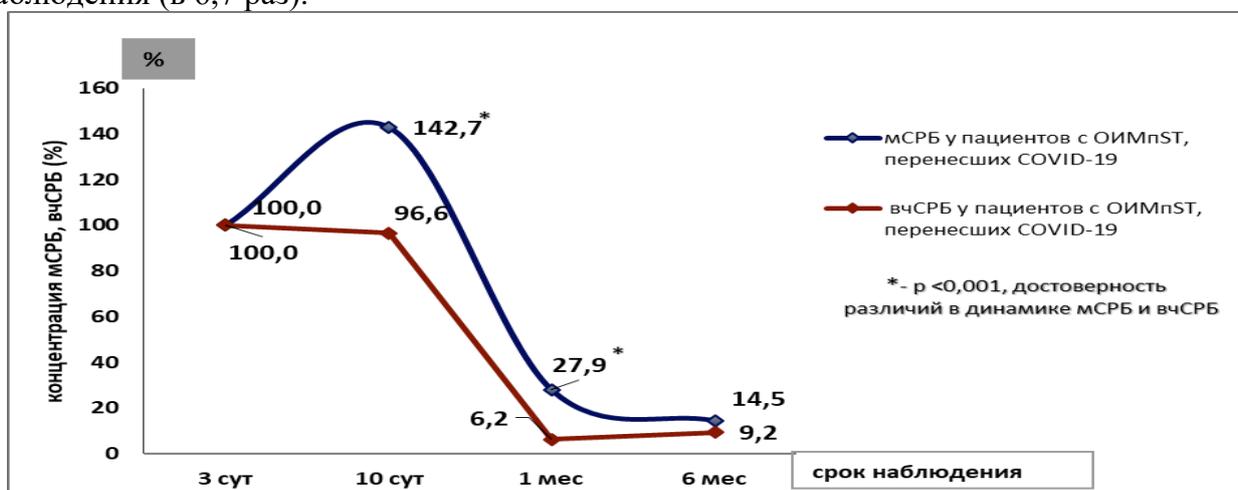


Рисунок 16. Динамика содержания мСРБ, вчСРБ у пациентов с ОИМпСТ, перенесших COVID-19, в период наблюдения (%). Уровни мСРБ и вчСРБ на 3-и сутки приняты за 100%.

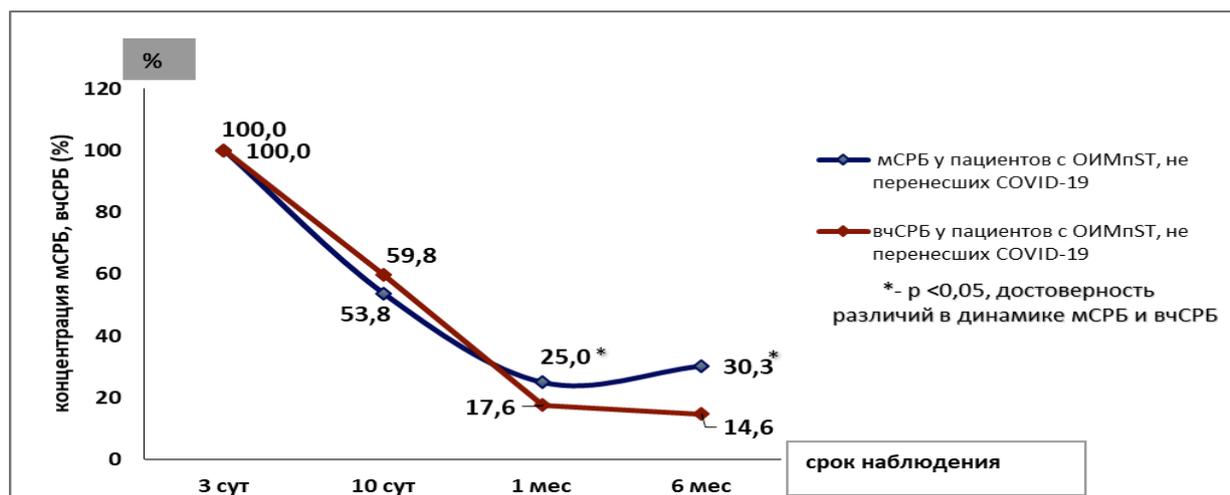


Рисунок 17. Динамика содержания мСРБ, вчСРБ у пациентов с ОИМпСТ, не перенесших COVID-19, в период наблюдения (%). Уровни мСРБ и вчСРБ на 3-и сутки приняты за 100%.

При оценке содержания вЧСРБ и мСРБ у больных с ОИМпСТ, не перенесших COVID-19, уровень мСРБ превышал концентрацию вЧСРБ в 1,7 раза (рис.17). При этом оба параметра монотонно снижались к 10 сут и 1 мес. К 6 мес вЧСРБ продолжил снижение, оставаясь на референтном уровне, в тот время как мСРБ несколько увеличивался на 21% в сравнении (рис.17) с 3-й контрольной точкой (1 мес).

У лиц с ОИМпСТ, перенесших COVID-19, уровень мСРБ на 3 сут значительно превышал уровень мСРБ у лиц с ОИМпСТ, не перенесших COVID-19, и существенно снижался лишь к 1 мес терапии, но сохранялся на уровне превышающем величину мСРБ у лиц, не перенесших COVID-19. Динамика концентрации мСРБ и вЧСРБ у пациентов с ОИМпСТ, перенесших COVID-19, к 10 сут носила разнонаправленный характер: содержание мСРБ возрастало, вЧСРБ находилось на прежнем уровне (рис.16), а в контрольной группе в эти сроки оба параметра снижались (рис.17). К исходу 1 мес и через 6 мес динамика концентрации мСРБ и вЧСРБ в каждой группе носила однонаправленный характер, при этом абсолютное значение концентрации мСРБ в основной группе было существенно выше, чем в контрольной, что свидетельствовало о более выраженной воспалительной реакции у пациентов с ОИМпСТ, перенесших COVID-19.

К 6-му мес абсолютное значение уровня вЧСРБ достоверно не различалось в обеих группах. Такие особенности в содержании и динамике концентрации мСРБ и вЧСРБ в постковидный период свидетельствуют о сохранении высокого уровня воспалительного потенциала, который проявляется значительно более выраженной воспалительной реакцией, о чем свидетельствуют, прежде всего, специфические отличия в динамике мСРБ.

Учитывая наличие представленных выше различий между пациентами с ОИМпСТ с COVID-19 в анамнезе и без него, был проведен анализ статистической «выживаемости» по параметру ФВ ЛЖ (табл.1) с учетом степени прироста этого показателя, представленного в виде качественного признака соответствующего наличию или отсутствию фиксированного значимого прироста параметра (достижение значения ФВ ЛЖ до 50% или выше). Использовались понятие «дожития» пациента и метод его расчета, под которым подразумевалось время достижения заданного показателя или факт «потери» заданного значения параметра (выход за пределы заданного допустимого интервала, табл.1). Для расчета вероятности «дожития» (достижение параметра до определенного уровня или его потеря) пациента, использовали метод построения графиков выживаемости Каплана-Майера (рис.18,19). Оценка вероятности и расчет статистически значимых различий по времени «дожития» пациентов до определенного исхода (события) производился с использованием Log-Rank критерия.

Таблица 1

Число пациентов с ОИМпСТ достигших («доживших») ФВ ЛЖ до 50% или выше в 4-ой контрольной точке. Среднее виртуальное время «дожития» до события по группам у пациентов с ОИМпСТ.

Факт перенесенного COVID-19	Всего	Число «доживших» (ФВ ЛЖ >50%, %)	Число не «доживших» (ФВ ЛЖ <50%, %)	Средние значения времени «дожития» в контрольных точках			
				Оценка	Стандартная ошибка (SE)	95% доверительный интервал	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Переболели COVID-19	52	8 (15,4%)	44 (84,6%)	3,667 *	0,108	3,456	3,878
Не болели COVID-19	88	37 (42,1%)	51 (57,9%)	3,295	0,126	3,048	3,543
Всего	140	45 (32,1%)	95 (67,9%)	3,458	0,087	3,286	3,629

*- $p < 0,05$ при сравнении переносивших и не переносивших COVID-19

Пациенты с ОИМпСТ, переболевшие COVID-19, имеют более продолжительный период до достижения ФВ ЛЖ 50% и более (времени «дожития», табл.1). Подтверждение значимости различий по времени «дожития» представлено в табл.2.

Таблица 2

Анализ Log-Rank критерия у пациентов с ОИМпСТ

Полные сравнения			
Log-Rank	Хи-квадрат	Степень свободы	Значимость
Группа ОИМпСТ+COVID-19 в анамнезе – Группа ОИМпСТ	10,326	1	0,001*

* выявлены статистически значимые различия между группами

Результаты статистического анализа доказали влияние перенесенного COVID-19 на увеличение вероятности у пациентов с ОИМпСТ не достижения нормальных значений показателя ФВ ЛЖ при сравнении с пациентами, не переносивших COVID-19 (рис.18,19).

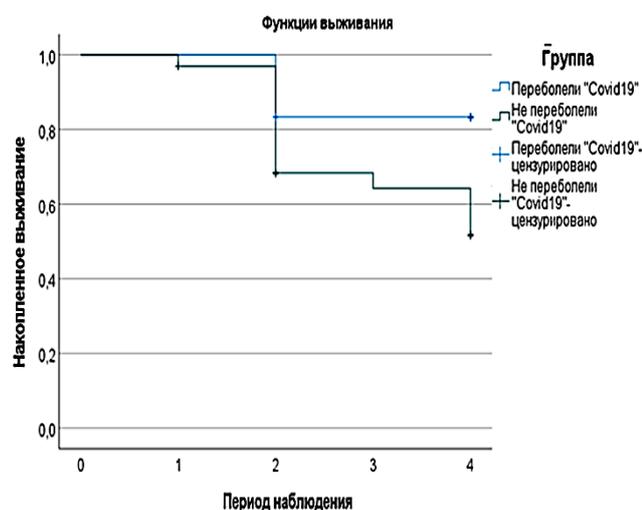


Рисунок 18. Кривая Каплана-Майера по уровню накопленного «выживания» в постинфарктный период.

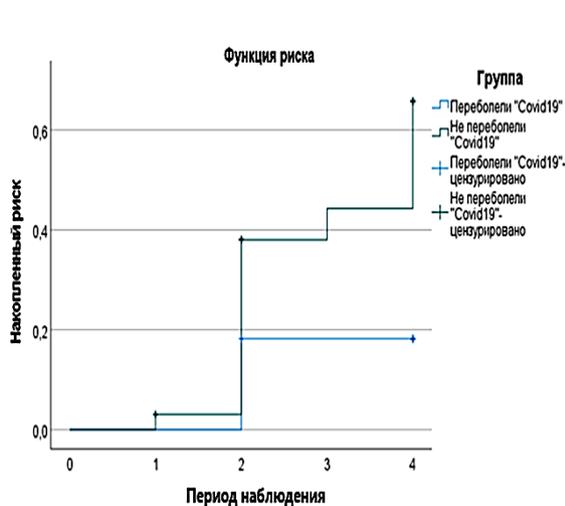


Рисунок 19. Кривая Каплана-Майера по уровню накопленного «риска» в постинфарктный период.

Таким образом, у больных с ОИМпСТ, перенесших COVID-19, диастолическая функция и сократительная способность миокарда ЛЖ снижена более чем на 20% (значение медианы показателя WMSI по всем точкам съема больше значения 1,7 и снижен показатель ФВ ЛЖ). Доказано, что факт перенесенного COVID-19, является фактором, оказывающим негативное влияние на восстановление систоло-диастолической функции ЛЖ (рис.18,19).

Корреляционный анализ параметров у больных с ОИМпСТ, как перенесших, так и не перенесших COVID-19, показал наличие достаточно значимых корреляционных связей между уровнем мСРБ и E' ($-0,661$, $p < 0,01$), мСРБ и E/E' ($0,310$, $p < 0,01$), мСРБ и параметрами Т6Х ($-0,312$, $p < 0,01$), Sm и Mets ($-0,577$, $p < 0,01$), E' и Mets ($-0,704$, $p < 0,01$), E/E' и параметрами Т6Х ($-0,592$, $p < 0,01$) в постгоспитальный период в 3-ей контрольной точке, что свидетельствует о тесной взаимосвязи активности воспаления со степенью нарушения внутрисердечной гемодинамики и параметрами физической толерантности. Отмечено присутствие значимой корреляционной связи между параметрами ВРС и их производными, что представляется очевидным. Несмотря на наличие устойчивых корреляционных связей между уровнем мСРБ и отдельными параметрами, характеризующими состояние диастолической функции ЛЖ (E' , E/E') и физической толерантности (Т6Х) при проведении многофакторного регрессионного анализа выявить значимые прогностические крите-

рии (из исследуемых параметров), характеризующих состояние центральной и внутрисердечной гемодинамики, физической толерантности, ВРС и аритмической активности в поздний постгоспитальный период (3-я и 4-я контрольная точка) выявить не удалось.

Полученные в процессе настоящего исследования результаты показали, что при условии равнозначного распределения больных по степени тяжести (по Killip) и локализации ОИМ в контрольной и основной группах, а так же с учетом условий рандомизации пациентов (пол и возраст), больные с ОИМпST, перенесшие COVID-19, имели, начиная со 2-3 сут болезни, более выраженные нарушения систоло-диастолической функции ЛЖ, автоматизма и проводимости, вариабельности сердечного ритма, а так же замедление восстановления физической толерантности на фоне значительной активации процессов воспаления, сохраняющиеся до 6 мес терапии. Вышеуказанные результаты следует учитывать при выборе тактики персонифицированной медикаментозной терапии в госпитальный и постгоспитальный периоды лечения больных с ОИМпST, перенесших COVID-19, с целью оптимизации лечебной программы и профилактики предполагаемых нарушений со стороны ССС.

ВЫВОДЫ

1. У больных с ОИМпST, перенесших COVID-19 за 1,5-6 мес до коронарного события, регистрировались более выраженные нарушения центральной и внутрисердечной гемодинамики, замедление восстановления систоло-диастолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ, WMSI не изменялись до 6 мес в основной группе, в группе сравнения увеличение ФВ ЛЖ на 11,1%, снижение WMSI на 12,5%) в период реабилитации до 6 мес, в сравнении с лицами с ОИМпST, не переносившими COVID-19, что свидетельствует о длительном негативном влиянии перенесенного COVID-19 на функциональную активность миокарда и характер его деремоделирования у больных с ОИМпST.

2. У больных с ОИМпST, перенесших COVID-19 за 1,5-6 мес до коронарного события, в сравнении с пациентами с ОИМпST, не перенесших COVID-19, наблюдалась более выраженная симпатикотония (более высокий уровень SDNN, LF, VLF), разнонаправленная динамика показателей ВРС в госпитальный период и замедление нормализации показателей ВРС (более низкие абсолютные значения параметров ВРС: SDNN, RMSSD, SDANN, VLF, LF) в первые 6 мес.

3. Перенесенный COVID-19, у пациентов с ОИМпST ассоциирован с увеличением частоты и продолжительности желудочковых и наджелудочковых НРС в первые 6 мес от момента коронарного события (наджелудочковая экстрасистолия, СВТ и желудочковая экстрасистолия IVA градации по Lown) и более редкими эпизодами СА и АВ блокад.

4. У больных с ОИМпST, перенесших COVID-19, в госпитальный (11-13 сут) и постгоспитальный периоды (30-35 сут) в отличие от пациентов с ОИМпST, не болевших COVID-19, отмечалось замедление восстановления параметров физической толерантности по данным Т6Х и тредмил-теста. Описанные различия между группами исчезали к 6-му мес после перенесенного ОИМ.

5. У пациентов с ОИМпST, перенесших COVID-19, в отличие от больных с ОИМпST без перенесенного COVID-19, имеет место выраженная активность воспалительного процесса, что проявляется существенным увеличением мСРБ, вчСРБ в госпитальный период (2-3 сут, 9-11 сут), с сохранением повышенного содержания мСРБ вплоть до 6 мес наблюдения, что позволяет предположить о более выраженной прогностической значимости уровня мСРБ для оценки состояния воспаления у этой категории больных.

6. У больных с ОИМпST, перенесших COVID-19, доказана прямая корреляционная взаимосвязь активности воспаления (мСРБ) с нарушением восстановления диастолической функции ЛЖ (E', E/E') и снижением сократительной способности миокарда ЛЖ (Sm). Доказано, что факт перенесенного COVID-19, является фактором, оказывающим негативное влияние на восстановление систоло-диастолической функции ЛЖ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациенты с ОИМпST, перенесшие COVID-19, начиная со 2-3 сут заболевания имеют более выраженное нарушение систоло-диастолической функции (ФВ, WMSI, Sm, E/E'), более значимые нарушения автоматизма, проводимости, вариабельности сердечного ритма, а так же определяется замедление восстановления физической толерантности на фоне значительной активации процессов воспаления, сохраняющихся до 6 мес с момента коронарного события. Указанные нарушения следует учитывать при выборе персонализированной фармакотерапии и программы реабилитации пациента с ОИМпST, перенесшего COVID-19 за 1,5-6 мес до развития ОКС, с целью эффективной коррекции указанных нарушений, профилактики развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности, фатальных и нефатальных нарушений ритма, восстановления физической толерантности. В частности, учитывая склонность к тахисистолическим нарушениям ритма у пациентов с ОИМпST, перенесших COVID-19, представляется целесообразным рассмотреть возможность применения более высоких доз селективных β -блокаторов (при отсутствии противопоказаний) для стабилизации сердечного ритма в госпитальный и постгоспитальный периоды.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты работы, полученные в ходе диссертационного исследования, свидетельствуют о перспективности изучения возможности использования в кардиологической практике показателей вариабельности сердечного ритма, систоло-диастолической функции ЛЖ, маркеров воспаления с целью оценки эффективности течения реабилитационного периода и проводимых лечебно-профилактических мероприятий на этапах полугодового наблюдения. Одним из направлений дальнейших исследований может стать продление наблюдения пациентов с ОИМ, перенесших COVID-19, до 12-24 мес и определение особенностей показателей вариабельности сердечного ритма, аритмической активности, систоло-диастолической функции ЛЖ, маркеров воспаления, восстановления физической толерантности с целью обоснования выбора и оценки эффективности конкретных фармакологических средств для коррекции указанных нарушений и профилактики осложнений. Полученные в диссертации результаты позволяют обосновать перспективность исследования возможности использования значений вариабельности сердечного ритма, показателей систоло-диастолической функции миокарда ЛЖ и маркеров воспаления для разработки прогнозирования различных исходов реабилитации пациентов с ОИМ, не переносивших COVID-19 и лиц с ОИМ, переболевших коронавирусной инфекцией.

Целесообразны дальнейшие исследования для обоснования использования мСРБ как наиболее информативного маркера состояния воспалительного процесса и его взаимосвязи с параметрами функциональной активности миокарда при лечении больных с ОИМпST, перенесших COVID-19 за 1,5-6 мес до ОКС.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности variability сердечного ритма у пациентов с острым инфарктом миокарда и их влияние на позднюю постгоспитальную реабилитацию / А.И. Гиндлер, В.П. Михин, Н.В. Заикина, М.П. Заикина // *Материалы VI Всероссийской науч.-практ. конф. РКО «Нижегородская зима» с международным участием Кардиологический форум «Практическая кардиология: Достижения и перспективы» (22-23 апреля 2022 г.)*. – Н. Новгород, 2022. – С.20-21.

2. Состояние центральной и внутрисердечной гемодинамики в постинфарктный период у пациентов, перенесших COVID-19 / А.И. Гиндлер, В.П. Михин, Н.В. Заикина, М.П. Заикина // *Материалы ежегодной всероссийской науч.-практ. конф. «Кардиология на марше 2023» и 63-я сессия ФГБУ «НМИЦК ИМ. АК. Е.И. ЧАЗОВА» МЗ РФ (6-8 июня 2023 г.)*. – Москва, 2023. – С. 39.

3. Особенности внутрисердечной гемодинамики у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, перенесших COVID-19 / В. П. Михин, А.И. Гиндлер, Н.В. Заикина [и др.]. – DOI 10.21626/vestnik/2023-2/03 // Человек и его здоровье. – 2023. – Т. 26, № 2. –С. 20-30. (Перечень ВАК)

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

5. Особенности нарушений сердечного ритма у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, перенесших COVID-19 / В. П. Михин, А.И. Гиндлер, Н.В. Заикина [и др.]. – DOI 10.21626/vestnik/2023-4/01 // Человек и его здоровье. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 4-19. (Перечень ВАК)

6. Состояние аритмической активности у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом с. ST, перенесших COVID-19 / А.И. Гиндлер, В.П. Михин, Н.В. Заикина, М.П. Заикина // *Материалы VIII Всероссийской науч.-практ. конф. РКО «Нижегородская зима» Кардиологический форум «Практическая кардиология: Достижения и перспективы» (2-3 февраля 2024 г.)* - Н. Новгород, 2024. – С.15.

7. Состояние variability сердечного ритма в госпитальный и постгоспитальный периоды у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, COVID-19 / А.И. Гиндлер, В.П. Михин, Н.В. Заикина, М.П. Заикина // *Материалы ежегодной всероссийской науч.-практ. конф. «Кардиология на марше 2024» и 64-я сессия ФГБУ «НМИЦК ИМ. АК. Е.И. ЧАЗОВА» МЗ РФ (4-6 июня 2024 г.)*. – Москва, 2024. – С. 45-46.

8. Особенности восстановления толерантности к физической нагрузке у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, перенесших COVID-19 / В. П. Михин, А.И. Гиндлер, Н.В. Заикина [и др.]. – DOI 10.21626/vestnik/2024-2/012024 // Человек и его здоровье. – 2024. – Т. 27, № 2. –С. 4-13. (Перечень ВАК)

9. Активность воспаления (мСРБ) и параметры внутрисердечной гемодинамики у больных с инфарктом миокарда, перенесших COVID-19 / А.И. Гиндлер, В.П. Михин, И.С. Мельников, О.С. Сабурова, З.А. Габбасов // *Материалы ежегодной всероссийской науч.-практ. конф. «Кардиология на марше 2025» и 65-я сессия, посвященные 80-летию ФГБУ «НМИЦК ИМ. АК. Е.И. ЧАЗОВА» МЗ РФ (4-6 июня 2025 г.)*. – Москва, 2025. – С. 34.

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АВ блокада – атриовентрикулярная блокада
 АКШ – аорто-коронарное шунтирование
 ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
 ВРС – вариабельность ритма сердца
 ЖЭ – желудочковая экстрасистолия
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИСА – инфаркт-связанная артерия
 ЛЖ – левый желудочек
 НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия
 НРС – нарушения ритма сердца
 ОИМ – острый инфаркт миокарда
 ОИМпST – острый инфаркт миокарда с подъемом ST
 ОКС – острый коронарный синдром
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 pNN50 – отношение числа последовательных пар RR-интервалов, отличающихся более чем на 50 мс, к общему числу RR-интервалов
 COVID-19 – коронавирусная инфекция
 СА блокада – синоаурикулярная блокада
 СВТ – суправентрикулярная экстрасистолия
 вчСРБ – высокочувствительный СРБ
 мСРБ – мономер СРБ
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ССС – сердечно-сосудистая система
 Т6Х – тест с 6-ти минутной ходьбой
 ТФН – толерантность к физической нагрузке
 ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 E' – скорость движения фиброзного кольца МК
 E/E' – отношение трансмитрального потока и скорости движения фиброзного кольца МК
 HF – суммарная мощность высокочастотного компонента ВСР
 LF – суммарная мощность низкочастотного компонента ВСР
 Mets – метаболический эквивалент (единица измерения, которая показывает, насколько интенсивно работает организм во время физической активности по сравнению с состоянием покоя)
 RMSSD – корень квадратный среднеквадратических отклонений последовательных RR-интервалов
 SDANN – стандартное отклонение усредненных нормальных синусовых интервалов R-R всех 5-ти минутных периодов за все время наблюдения
 SDNN – стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов RR
 Sm – скорость систолического смещения левого фиброзного кольца
 VAR – общая вариабельность
 VLF – суммарная мощность очень низкочастотного компонента ВСР
 WMSI – индекс нарушения локальной сократимости

Научное издание

Гиндлер Анна Игоревна

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Лицензия на издательскую деятельность

ИД № 06146. Дата выдачи 26.10.01.

Сдано в набор 30.01.2026 г. Подписано в печать 03.02.2026 г.

Формат 60×84 1/16.

Гарнитура Times New Roman.

Бумага для копировальной техники.

Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экземпляров.

Заказ № 145.

Отпечатано с готового оригинал-макета на участке оперативной полиграфии
Елецкого государственного университета им. И.А. Бунина
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Елецкий государственный университет им. И.А. Бунина»
399770, г. Елец, ул. Коммунаров, 28,1

