

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования

Первый Московский государственный медицинский университет имени
И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

На правах рукописи

СЕРЕБРЕННИКОВ ИГОРЬ ИВАНОВИЧ

**КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА,
СОЧЕТАЮЩЕГОСЯ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
(SARS-COV-2)**

3.1.15 – сердечно – сосудистая хирургия

3.1.20 – кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Комаров Роман Николаевич

доктор медицинских наук, профессор

Копылов Филипп Юрьевич

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Частота повреждения миокарда при COVID-19	14
1.2 Патофизиология повреждения миокарда при COVID-19	15
1.3 Госпитализация пациентов с острым коронарным синдромом в период пандемии COVID-19	16
1.4 Дифференциальная диагностика COVID-19	18
1.5 Подходы к лечению острого коронарного синдрома во время пандемии COVID-19	21
1.6 Медикаментозное лечение COVID-19 в сочетании с острым коронарным синдромом	23
1.7 Краткосрочные и долгосрочные последствия острого коронарного синдрома	27
1.8 Локальные протоколы госпитализации и лечения пациентов с острым коронарным синдромом в период пандемии COVID-19 в России	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	31
2.1 Дизайн исследования	31
2.2 Общая характеристика пациентов	36
2.3 Протокол ведения пациентов	43
2.4 Методы исследования	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	56
3.1 Первый этап исследования	56
3.2 Второй этап исследования	64
3.3 Третий этап исследования	70
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	74
ВЫВОДЫ	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	86

ПРИЛОЖЕНИЕ 101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В декабре 2019 г. в Ухане, провинция Хубэй Китайской Народной Республики, произошла вспышка пневмонии, вызванная новым штаммом коронавируса Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2), которая быстро распространилась в Китае, Западной Европе, Соединенных Штатах Америки с последующим быстрым распространением по остальному миру [9, 113] и к ноябрю 2021 г. число подтвержденных случаев пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 достигло 250 млн. случаев. Было определено, что основными симптомами при заражении SARS-CoV-2 являются лихорадка, кашель и одышка, манифестирующие в течение 2-х – 14-ти дней после контакта с ранее инфицированным SARS-CoV-2 человеком, но одновременно эти симптомы зачастую являлись и проявлением SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии [9, 52]. Учитывая сложную эпидемиологическую ситуацию, связанную как с тяжестью респираторных проявлений и осложнений, так и высокой контагиозностью инфекции Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 30-го января 2020 г. вспышка пневмонии, вызванная SARS-CoV-2 была объявлена чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. Данные стран-участниц ВОЗ показали, что помимо респираторных проявлений у инфицированных SARS-CoV-2 развивались и тяжелые сердечно-сосудистые осложнения, связанные с нарушением коагуляции [9, 47]. 11 февраля 2020 г. ВОЗ было определено, что симптомокомплекс, связанный с SARS-CoV-2 не ограничивается только поражением респираторных путей и легких, а также сопровождается поражением других органов и систем в связи с чем появилось понятие нового заболевания – COronaVirus Disease-19 (COVID-19). Учитывая продолжающееся широкое распространение по миру COVID-19 ВОЗ 12 марта 2020 г. анонсирована пандемию COVID-19.

Вспышка COVID-19 перегрузила систему здравоохранения, что особенно показательно проявилось в Северной Италии, где COVID-19 распространился очень быстро, вызвав истощение резервов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [9, 85]. С целью госпитализации максимального количества пациентов отменялись все не urgentные процедуры и полностью изменилась рутинная клиническая практика. Одновременно было отмечено значимое снижение частоты госпитализации пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в стационары несмотря на то, что ОКС по-прежнему остается основной причиной смертности во всем мире и составляет примерно 20 % в структуре всех смертей в Европе и России [43]. Эта ситуация была связана прежде всего с перегрузкой системы здравоохранения и недооценкой клиники острых форм ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне COVID-19.

Особое значение имеет тот факт, что ОКС представляет собой спектр патологических состояний, ассоциированных с острой ишемией или инфарктом миокарда (ИМ), возникающих на фоне резкого снижения коронарного кровотока [16] и связан с несоответствием между доставкой и потреблением кислорода. Клинический спектр ОКС может варьировать от ИМ с подъемом сегмента ST, который обычно связан с острой коронарной окклюзией, до ИМ без подъема сегмента ST или нестабильной стенокардии [9, 88]. Однако несоответствие между доставкой и потреблением кислорода, которые могут приводить к повреждению миокарда или ИМ возникают и при таких клинических состояниях, как дыхательная недостаточность (ДН) или инфекционное заболевание (особенно сепсис) [109]. В настоящее время хорошо известно, что инфекционные состояния являются провоцирующими факторами, которые усугубляют сердечно-сосудистые события, особенно ОКС [9, 78]. Риск острого ИМ в контексте респираторного инфекционного заболевания достигает пика в начале инфекции и пропорционален тяжести заболевания. Определено, что острая ДН с последующей тяжелой гипоксемией способствует активации симпатической системы, увеличивающей частоту сердечных сокращений, сердечный выброс и сократимость, что в итоге повышает потребность миокарда в кислороде [9, 92], а частота

недиагностированного острого ИМ у пациентов, умерших от острого респираторного заболевания находится в пределах от 5 % до 25 % [92]. Кроме того, существует и понятие провоспалительного состояния, ассоциированного с сочетанием инфекции дыхательных путей и ОКС. Данная ассоциация установлена при многих инфекциях и, существует мнение, что аутоиммунный ответ организма может играть решающую роль в возникновении воспалительного компонента, запускающего ОКС [9, 92]. Так доказано, что воспалительная реакция в коронарных артериях нарушает фибринолиз за счет ингибирования действия антитромбина, системы протеина-С и тканевого фактора [9, 68]. Кроме того, выявлено, что вирусные респираторные инфекции связаны с экспрессией генов, активирующих агрегацию тромбоцитов, что в результате повышает риск острого ИМ [9, 89].

Отдельное значение имеет проблема оказания помощи пациентам с ОКС и вирусными респираторными инфекциями, особенно COVID-19, что обусловлено рядом малоизученных аспектов [9]. Во-первых, к этим аспектам необходимо отнести определение лучшей тактики реваскуляризации миокарда, включая определение эффективности тромболизиса и первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с ОКС и COVID-19. Во-вторых – определение оптимальной антитромботической терапии в данной когорте больных и наконец – определение стратегии оказания медицинской помощи пациентам с ОКС и COVID-19, включая особенности госпитализации в стационары. Научное исследование, посвященное изучению перечисленных аспектов, представляется чрезвычайно актуальным.

Степень разработанности проблемы

Значимыми нерешенными проблемами лечения ОКС на фоне COVID-19 являются:

- отсутствие опубликованных результатов ЧКВ, выполненных по поводу ОКС, у пациентов с COVID-19;

- отсутствие данных, демонстрирующих преимущество какой -либо стратегии реваскуляризации миокарда, у пациентов с ОКС, инфицированных COVID-19;
- нет данных по влиянию COVID-19 на прогноз пациентов с ОКС в стационаре и краткосрочном периоде;
- отсутствие систематизации организационных и логистических мероприятий по лечению пациентов с ОКС и COVID-19.

Цель исследования

Улучшение госпитальных и краткосрочных результатов лечения острого коронарного синдрома у пациентов, инфицированных новой коронавирусной инфекцией.

Задачи исследования

1. Сравнить результаты применяемых стратегий первичного ЧКВ и тромболизиса в лечении пациентов с ОКС и сопутствующей новой коронавирусной инфекцией.
2. Проанализировать ангиографические результаты ЧКВ у пациентов с ОКС и сопутствующей новой коронавирусной инфекцией в сравнении с неинфицированными.
3. Оценить влияние антитромботической терапии, назначаемой пациентам с ОКС и COVID-19 на частоту и тяжесть кровотечений на госпитальном этапе и в краткосрочном периоде.
4. Определить эффективность подходов к госпитализации пациентов с ОКС и сопутствующей новой коронавирусной инфекцией в специализированные ЧКВ-центры для инфицированных COVID-19 пациентов и ЧКВ-центры для неинфицированных пациентов с последующим их переводом в инфекционные стационары после ЧКВ.

Научная новизна

Впервые на достаточном клиническом материале ($n = 153$) описаны и проанализированы вопросы эффективности различных подходов к реваскуляризации миокарда (ЧКВ/тромболизис) у пациентов с ОКС и COVID-19, а также организационные аспекты экстренной помощи пациентам с ОКС и COVID-19.

Доказано, что первичное ЧКВ у пациентов с ОКС и COVID-19 является предпочтительным методом реваскуляризации по сравнению с тромболизисом.

Выявлено, что обоснованное назначение пациентам с ОКС и COVID-19 антитромботической терапии не сопряжено с рисками значимых и жизнеугрожающих кровотечений.

Определено, что при первичном поступлении пациентов с ОКС и COVID-19 в ЧКВ-центр для неинфицированных COVID-19 пациентов нецелесообразен их перевод в специализированные ЧКВ-центры для инфицированных пациентов, так как это приводит не только к увеличению временного интервала «первый контакт с медработником – поступление в стационар», но и увеличению числа пациентов с клиникой тяжелой острой сердечной недостаточности (СН), увеличению госпитальной и краткосрочной летальности.

Теоретическая и практическая значимость

Результатом исследования послужила разработка оптимальной стратегии госпитализации пациентов с ОКС и COVID-19, а также определение наиболее эффективного метода реваскуляризации данной когорты больных. Показано, что ЧКВ у таких пациентов показывает свою эффективность в отношении краткосрочного прогноза по сравнению с тромболизисом. В то же время доказано, что кровоток в дистальном русле после ЧКВ у пациентов с ОКС и COVID-19 ниже по сравнению с неинфицированными пациентами. Продемонстрировано, что

тройная антитромботическая терапия, назначаемая пациентам перенесшим ОКС на фоне COVID-19, не повышает риск значимых кровотечений.

Разработанные автором практические рекомендации, закономерно вытекающие из результатов исследования, позволят оптимизировать госпитализацию больных и повысить эффективность лечения пациентов с ОКС, инфицированных COVID-19. Результаты диссертации могут быть использованы другими лечебно-профилактическими учреждениями страны, занимающимися оказанием urgentной помощи пациентам с ОКС и с COVID-19/без COVID-19.

Методология и методы исследования

Представленное исследование включило ретроспективный анализ данных 153 пациентов, поступивших с диагнозом ОКС и/или COVID-19 в региональные сосудистые центры Московской области [8]. Критерием включения послужил подтвержденный ОКС и подтвержденный по результатам экспресс-теста для выявления антигена SARS-CoV-2 или компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки или пневмонии вирусной этиологии COVID-19. Критерии исключения: пациенты с декомпенсированной хронической СН на фоне интактных коронарных артерий; пациенты, имеющие противопоказания к тромболитической терапии; стабильная стенокардия напряжения; пациенты с кардиогенным шоком, вызванным некоронарными причинами.

Включенные в исследование пациенты ($n = 153$) разделены на 5 групп. Формирование групп осуществлялось в соответствии с временными параметрами действия нормативных оснований госпитализации пациентов с ОКС в период пандемии COVID-19 («ПРИЛОЖЕНИЕ», стр. 101 – 103): 1-я ($n = 29$) и 2-я ($n = 31$) группы – в соответствии с протоколом госпитализации больных по распоряжению Министерства здравоохранения Московской области от 29.04.2020 № 50-Р, 3-я ($n = 54$) группа – в соответствии с протоколом госпитализации больных по распоряжению Министерства здравоохранения Московской области от 5.03.2021 № 40-Р, 4-я ($n = 39$) группа – в соответствии с протоколами госпитализации

больных по распоряжению Министерства здравоохранения Московской области от 29.04.2020 № 50-Р и 5.03.2021 № 40-Р. Формирование 5-й (n = 41) группы было осуществлено при помощи «Propensity matching scoring» с использованием программы SPSS из группы 3.

Исследование разделено на 3-ти этапа, в каждом из которых выполнен анализ непосредственных и краткосрочных (до 2-х месяцев) результатов лечения пациентов с ОКС с или без подъема ST с COVID-19/без COVID-19. На каждом этапе исследования используются оригинальные конечные точки, направленные на реализацию задач исследования. В работе использованы современные, корректные и разнообразные методы статистики, применимые к дизайну исследования и соответствующие количеству пациентов в группах. Статистический анализ проведен в программе «Statistica» (версии 8.0, «StatSoft Inc.», США).

Положения, выносимые на защиту

1. Первичное ЧКВ демонстрирует лучшие результаты в отношении улучшения краткосрочного прогноза у пациентов с ОКС и COVID-19 в сравнении с тромболизисом.
2. После ЧКВ со стентированием коронарных артерий у пациентов с ОКС и COVID-19 отмечаются более низкие показатели коронарного кровотока по TIMI в сравнении с пациентами без коронавирусной инфекции.
3. Выполнение ЧКВ пациентам с ОКС и COVID-19 в условиях ЧКВ-центров для неинфицированных COVID-19 пациентов с последующим их переводом в инфекционный стационар позволяет снизить госпитальную и краткосрочную (до 2-х месяцев) летальность.
4. При соблюдении временных интервалов оказания помощи больным с ОКС на фоне COVID-19 краткосрочные исходы проведенных ЧКВ практически не отличаются от пациентов без COVID-19.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом выборки для исследования, а также применением современных методов статистического анализа. Результаты, выводы и практические рекомендации подкреплены статистическими расчетами и данными, представленными в таблицах и рисунках. Автор принимал непосредственное личное участие во всех этапах исследования, включая этап госпитализации больных, анализ мировой литературы по теме исследования, разработку задач и дизайна диссертации, сборе данных и выполнении статистического анализа.

Диссертационная работа апробирована 05.12.2023 (протокол № 5) на совместной учебно-методической конференции кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедры факультетской хирургии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедры сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научные положения и практические рекомендации, сформированные по результатам диссертационного исследования, внедрены в клиническую практику лечебно-профилактических учреждений Московской области, занимающихся оказанием ургентной помощи пациентам с ОКС, в частности, в Государственных бюджетных учреждениях здравоохранения Московской области (ГБУЗ МО) «Егорьевская центральная районная больница» и «Сергиево-Посадская районная больница». Кроме того, полученные данные внедрены в лечебный и учебный процесс Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научно-практических журналах, рекомендуемых ВАК Министерства науки и высшего

образования РФ для публикации результатов диссертационных исследований, из них 2 включены в международную базу данных научного цитирования (Scopus).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 108 страницах печатного текста и состоит из введения, 4-х глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Диссертация иллюстрирована 17 рисунками и 17 таблицами. Список литературы содержит 123 источника: 14 – отечественных и 109 – зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

COVID-19, вызванная SARS-CoV-2, затронула более 541 миллиона человек и привела почти к 7 млн. смертей во всем мире (данные на июнь 2022 г.) [9, 86]. Несмотря на превалирующий респираторный синдром, сообщается также о различных внелегочных проявлениях COVID-19, включая тромботические события, коронарное поражение и ишемию миокарда, острое повреждение почек и сердечные аритмии [9, 84].

Высокий риск развития ОКС, ассоциированный с COVID-19, может быть связан с разрывом атеросклеротической бляшки, вызванным повреждением эндотелиальных клеток, цитокиновым «штормом» и воспалительным статусом пациента [9, 76]. Следует отметить, что госпитализация с ОКС во время пандемии коронавирусной инфекции создает условия для внутрибольничной передачи инфекции в группе пациентов высокого риска [84]. Таким образом, ведение пациентов с ОКС в условиях пандемии коронавирусной инфекции является сложной задачей [9, 20].

В одном из последних крупных обзоров, посвященных ассоциации ОКС и COVID-19, сообщается о 4-х основных актуальных проблемах [9, 22]:

- увеличение краткосрочного риска повреждения миокарда и ИМ, особенно у пациентов с ИБС и/или провоспалительными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (такими как сахарный диабет, артериальная гипертензия и ожирение),
- проблемы дифференциальной диагностики между ОКС, не связанным с COVID-19, и острым повреждением миокарда, вызванным COVID-19,
- осязаемое снижение частоты ОКС, зарегистрированное во всем мире [38],
- отсутствие стандартизованных протоколов для обеспечения баланса между своевременным лечением ОКС и защитой медицинского персонала, а также больничной среды, спровоцировало задержки в лечении коронарного синдрома высокого риска. Этот факт в сочетании с предыдущим пунктом привел к

увеличению частоты краткосрочных и долгосрочных осложнений ИМ, что требует внесения изменений в систему общественного здравоохранения.

В нашем литературном обзоре далее освещены мировые и отечественные данные, посвященные влиянию COVID-19 на диагностику и клиническое течение ОКС, а также представлены результаты лечения ОКС в новых эпидемиологических условиях [9]. Стратегия поиска включила анализ международных (PubMed, Scopus, Embase) и отечественных (e-library) баз по следующим ключевым словам: «acute coronary syndrome», «COVID-19», «urgent management», «early and mid-term outcomes». Учитывая новизну изучаемой темы, мы использовали как оригинальные исследования (большинство из которых являлись ретроспективными), так и обзоры, а также сообщения о клинических случаях.

1.1 Частота повреждения миокарда при COVID-19

Развитие повреждения миокарда не является редкостью среди пациентов с COVID-19 и коррелирует с тяжестью заболевания [9, 22]. Huang C. и коллеги впервые сообщили о 12 % распространенности острого повреждения миокарда как основного осложнения среди 41 госпитализированного больного, инфицированного SARS-CoV-2 [52]. В другом исследовании Wang D. и коллег, проведенном на 138 пациентах с COVID-19, повреждение миокарда было обнаружено у 7,2 % лиц в целом и у 22,2 %, лечившихся в ОРИТ [113]. Мета-анализ с участием 1527 пациентов с подтвержденным COVID-19 показал, что у 8 % заболевших выявлялось острое повреждение миокарда, а риск данного осложнения оказался в 13 раз выше при тяжелом течении COVID-19 [64]. В другом исследовании, включившем 12958 госпитализированных с ОКС больных, 517 (4,0 %) оказались положительными в отношении COVID-19 и чаще имели ОКС без подъема сегмента ST [84]. Эта когорта пациентов оказалась старше, представлена в основном лицами негроидной и монголоидной расы и характеризовалась более тяжелым клиническим течением (повышенный высокочувствительный тропонин, отек легких, кардиогенный шок и сниженная фракция выброса левого желудочка)

[58]. По другим данным, наличие повышенного уровня высокочувствительного тропонина оказалось независимым предиктором тяжелого течения и высокой смертности при COVID-19, что свидетельствует о необходимости госпитализации таких больных в ОРИТ (ОР 13,48, 95 % ДИ от 3,60 до 50,47, $p = 0,0001$) [9, 64].

1.2 Патопфизиология повреждения миокарда при COVID-19

Некоторые клинические состояния, связанные с несоответствием между доставкой и потреблением кислорода, такие как ДН (преимущественно гипоксемия) и/или инфекционные заболевания (особенно сепсис), могут способствовать повреждению или ИМ 2-го типа [9, 95]. В частности, риск ИМ в период респираторного инфекционного заболевания достигает пика в дебюте болезни и пропорционален тяжести заболевания [78]. Острая ДН с последующей тяжелой гипоксемией способствует активации симпатической нервной системы, увеличивающей частоту сердечных сокращений, сердечный выброс и сократимость – факторы, повышающие потребность миокарда в кислороде [9, 95].

Другой возможный механизм развития ОКС во время острого респираторного вирусного заболевания – это провоспалительное состояние [9, 76]. Как известно, атеросклеротические бляшки содержат воспалительные клетки, которые пролиферируют и секретируют цитокины, стимулирующие гладкомышечную мускулатуру с образованием фиброзной капсулы [101]. Инфекционный процесс любой локации генерирует циркулирующие цитокины, такие как интерлейкины или фактор некроза опухоли- α , активирующие воспалительные клетки в атеросклеротических бляшках [73]. При активации макрофагов и Т-клеток, запускается каскад белков иммунного ответа (металлопротеиназа и пептидаза), разрушающий компоненты внеклеточного матрикса и способствующий окислительному «взрыву», приводящему, в свою очередь, к дестабилизации бляшек [35, 66]. В этих условиях обнажается поверхность бляшки, становятся доступными тромбогенные элементы (коллаген, фосфолипиды, тканевой фактор и молекулы адгезивного матрикса тромбоцитов),

что приводит к острому тромбообразованию, соответствующему таковому при ИМ I типа [44]. Более того, воспалительный статус организма способствует нарушению коагуляции, увеличивающему риск микроангиопатии и коронарного тромбоза в местах разрушения бляшек [69]. Наконец, респираторные вирусные инфекции связаны с экспрессией генов, связанных с активацией тромбоцитов и повышенным риском ИМ [9, 89].

В литературе описано несколько механизмов, объясняющих манифестацию острого повреждения миокарда при инфицировании SARS-CoV-2. Некоторые из них сходны с вышеописанными и идентифицируются, как провоспалительное состояние и цитокиновый «шторм» (который может вызвать нестабильность бляшки), а также протромботическое состояние и связанную с острой ДН гипоксемию [9, 95]. Увеличение уровня высокочувствительного тропонина I с другими воспалительными биомаркерами, такими как D-димер, интерлейкин-6 и лактатдегидрогеназа, отражает агрессивность цитокинового «шторма» и усугубление повреждения миокарда [9, 32]. Кроме того, специфическое повреждение, вызванное COVID-19, связывают с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента-2, которые представляют собой точку входа для некоторых коронавирусов и широко экспрессируются как в легких, так и в сердечно-сосудистой системе. Следовательно, связанные с данными рецепторами сигнальные пути гипотетически могут играть роль в повреждении миокарда [9, 123].

1.3 Госпитализация пациентов с острым коронарным синдромом в период пандемии COVID-19

Дифференциальная диагностика между ОКС без вирусной инфекции и COVID-19-ассоциированным ОКС имеет решающее значение не только в плане подходов к лечению пациентов, поступающих в ОРИТ, но и в определении мер безопасности по распространению вирусной инфекции [9, 22]. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации чрескожных сердечно-сосудистых

вмешательств (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions – EAPCI), при поступлении пациентов с ОКС статус коронавирусной инфекции следует оценивать путем тщательного сбора анамнеза, обращая внимание на наличие типичных симптомов (например, лихорадки, кашля, одышки, катаральных явлений) или контакта с инфицированными, а также экспресс-теста (ПЦР – мазка) из носа и ротоглотки, причем тотчас после поступления в ОРИТ или приемном покое [9, 28]. Следует отметить, что пока не получены результаты, каждое лицо является условно инфицированным, что также применимо к пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST, экстренно доставляемым в рентгеноперационную [9, 22].

Европейская ассоциация чрескожных сердечно-сосудистых вмешательств (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions – EAPCI) рекомендует [28]:

- в случае отсутствия клинических проявлений, а также отрицательных тестов на SARS-CoV2 следует придерживаться принятой стратегии ведения ОКС,
- у симптомных пациентов с отрицательным результатом теста на SARS-CoV2 взятие мазка следует повторить через 3-е суток,
- в случае положительного результата, пациенты считаются инфицированными COVID-19, а медицинские работники должны быть обеспечены средствами индивидуальной защиты.

Вместе с тем, в некоторых рекомендательных отчетах, высказывается мнение о целесообразности начала своевременного лечения ОКС с выполнением ЧКВ у лиц с признаками острой СН уже на этапе ожидания результатов мазка, что требует соблюдения мер безопасности медперсоналом, с последующей (после ЧКВ) оценкой статуса коронавирусной инфекции для организации госпитализации в специализированный стационар или изоляции в кардиологическом отделении [100]. Тем не менее, учитывая высокую контагиозность SARS-CoV2, следует избегать проведения ненужных диагностических процедур, дабы ограничить риск заражения медицинского персонала [9, 22].

1.4 Дифференциальная диагностика COVID-19

При COVID-19 следует учитывать, что клиника ОКС не всегда ассоциирована с коронарной патологией сердца. Таким образом, инфицированные пациенты должны быть подвержены диагностическому поиску для дифференцировки COVID-19-ассоциированного ОКС от повреждений миокарда другой этиологии. В этом контексте, прежде всего рассматривается острый миокардит и миокардит, ассоциированный с коронавирусной инфекцией [9].

Как известно, наиболее явной причиной повышения кардиоспецифических ферментов является острое повреждение миокарда, ассоциированное с коронарной недостаточностью. Тем не менее, в литературе имеются сообщения, что у многих пациентов с COVID-19 обнаруживался повышенный уровень высокочувствительного тропонина даже при отсутствии кардиальной симптоматики и данных за ИМ 1-го типа [9, 32]. Авторы предполагают, что повышенный уровень высокочувствительного тропонина является результатом обострения субклинической ИБС на фоне сепсиса, что увеличивает потребность миокарда в кислороде и, в конечном итоге, приводит к ИМ 2-го типа.

При описании серии клинических случаев ($n = 21$) было продемонстрировано, что 67 % пациентов с COVID-19 в критическом состоянии нуждались в инотропной поддержке, а у 33 % развилась кардиомиопатия [15]. Подобные результаты не исключают кардиомиопатии, связанной с сепсисом, то есть заболевания с обратимой дисфункцией миокарда.

В литературе выделяют 3 основных признака сепсис-ассоциированной кардиомиопатии: (1) дилатация левого желудочка, (2) нарушение фракции выброса и (3) восстановление сократительной способности миокарда через 7 – 10 дней [9, 94]. В литературе также описан случай развития стресс-индуцированной кардиомиопатии Такоцубо у пациента с COVID-19 [90].

Какие диагностические мероприятия необходимы для дифференцировки COVID-ассоциированного ОКС от повреждений миокарда другой природы? Как известно, исследование уровня высокочувствительного тропонина в крови

недостаточно для постановки диагноза ИМ, требуется оценка клинической картины, изменений на электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии [9, 54]. Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (European Association of Cardiovascular Imaging – EACVI) и Американской коллегии кардиологии (American College of Cardiology – ACC) – это особенно актуально в случае с COVID-19, учитывая, что повышение кардиоспецифических ферментов может быть вторичным на фоне воспалительного статуса пациента как при коронавирусной инфекции, так и при прочих состояниях (сепсис, острое повреждение почек, церебральный инсульт) [9, 15, 100]. Кроме того, Европейская ассоциация чрескожных сердечно-сосудистых вмешательств (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions – EAPCI) рекомендует исключать острое повреждение миокарда, вызванное COVID-19, у пациентов с высокими значениями высокочувствительного тропонина (например, при повышении в 5 раз выше верхней границы нормы) [9, 28].

В опубликованной литературе отмечается, что в ряде случаев COVID-19 может дебютировать как сердечно-сосудистое заболевание [9, 22]. Как показано в одном из небольших отчетов итальянских ученых, в дебюте пандемии у 81 % пациентов, поступивших с ОКС, первым проявлением COVID-19 явился ОКС с подъемом сегмента ST [102]. Интересным оказался тот факт, что у 39,3 % отсутствовало атеросклеротическое поражение коронарных сосудов. Такой когорте больных Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации (European Association of Cardiovascular Imaging – EACVI) рекомендует к стандартному протоколу КТ, рутинно применяемому для подтверждения COVID-19-ассоциированной пневмонии, добавлять визуализацию коронарного русла, дабы исключить ОКС в случае повышения высокочувствительного тропонина [100]. Вместе с тем, учитывая данные о компретации миокарда на фоне COVID-19, Hendren N. и коллеги предложили использование КТ с контрастированием для исключения острого миокардита, как альтернативу магнитно-резонансной томографии сердца и инвазивной эндомиокардиальной биопсии, прежде всего ввиду большей доступности первой [9, 50].

Для пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 и имеющих клинику ОКС, Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации (European Association of Cardiovascular Imaging – EACVI) рекомендует следующий протокол обследования [9, 34]:

- сбор анамнеза и оценка жалоб,
- ЭКГ,
- КТ-ангиография коронарных артерий для стабильных пациентов,
- ЧКВ для группы высокого риска, нестабильной стенокардии или ОКС с подъемом сегмента ST.

Таким образом, основываясь на рекомендациях международных обществ, касающихся дифференциальной диагностики COVID-19 и ОКС, можно сделать несколько выводов:

– коронароангиографию следует выполнять только пациентам с подозрением на ИМ 1 типа и/или тем, у которых ожидается значимый клинический эффект после ЧКВ [28],

– использование эхокардиографии, считающейся наиболее доступным методом дифференциальной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, должно быть пересмотрено в период пандемии. При отсутствии симптоматики и стабильном состоянии пациента, эта процедура не должна выполняться рутинно, однако она остается методом выбора у лиц с подозрением на ковид-ассоциированный ОКС для постановки диагноза [9, 22].

Принимая во внимание все вышеописанные рекомендации и возможное ограничение доступности передовых методов визуализации, вызванное огромным спросом на КТ, Sameli M. и коллеги рекомендуют уделять пристальное внимание сбору анамнеза [22]. В частности, важно выяснение времени возникновения приступа загрудинных болей, что вкупе с тщательным изучением ЭКГ и оценкой динамики уровня высокочувствительного тропонина, может помочь клиницисту в постановке диагноза, не прибегая к дополнительным диагностическим процедурам [9].

1.5 Подходы к лечению острого коронарного синдрома во время пандемии COVID-19

Тактика ведения пациентов с ОКС во время пандемии COVID-19 менялась в течение коротких временных промежутков [9]. В ранних алгоритмах лечения ОКС с подъемом сегмента ST, разработанных в Китае, первичному ЧКВ предпочитали экспресс анализ ПЦР с последующим тромболизисом, что объясняли необходимостью защиты медицинского персонала от заражения [57]. Тем не менее, в согласительном документе Европейской ассоциации чрескожных сердечно-сосудистых вмешательств (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions – EAPCI) говорится, что высокая контагиозность COVID-19 не должна препятствовать лечению ОКС с подъемом сегмента ST [28], а Mahmud E. и коллеги указывают, что первичное ЧКВ, выполняемое в течение 120 мин. после первичного обращения с болевым синдромом должно оставаться стандартом лечения пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST даже в период пандемии [70]. Вместе с тем, в консенсусном заявлении Общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенционных вмешательств (Society for Cardiovascular Angiography & Interventions – SCAI) и Американской коллегии врачей неотложной помощи (American College of Emergency Physicians – ACEP), пациентов с ОКС и положительным мазком SARS-CoV2 рекомендовано госпитализировать в инфекционный стационар, с приоритетным выполнением тромболизиса в течение 30 мин. после выявления ИМ и, при его неэффективности, переводом в сосудистые центры для экстренного ЧКВ [9, 116].

Chieffo, A. и коллеги для лечения ОКС без подъема сегмента ST рекомендуют подход, основанный на индивидуальных рисках [28]:

- пациенты очень высокого риска должны проводиться по протоколу, аналогичному ОКС с подъемом сегмента ST,
- пациенты высокого риска в ожидании результатов теста на SARS-CoV2, могут быть подвержены инвазивному лечению, желательно в течение первых 24-х

часов. В случае положительного теста на SARS-CoV2 дальнейшее наблюдение должно проводиться в отделении ОПИТ COVID-19-стационара,

– пациенты с низким риском сначала оцениваются неинвазивно, в том числе, с использованием мультиспиральной КТ коронарных артерий [9, 28].

В случаях с больными высокого риска, у которых статус COVID-19 неизвестен, при поступлении в рентгеноперационную Collet J. и коллеги рекомендуют оценить их температуру тела и насыщение артериальной крови кислородом [33]. В свою очередь Valente, S. и коллеги рекомендуют выполнение медперсоналом анализа газов крови и сбора биологических образцов (мазков) для теста на COVID-19 с использованием необходимых средств индивидуальной защиты в зависимости от тяжести респираторных симптомов [9, 112].

По мнению Zeng, J. и коллег при манифестации ОКС у пациентов, находящихся на лечении в COVID-19 стационаре, следует оценивать риск и пользу от реканализации, взвешивая клиническое состояние и коморбидный статус, а также риски, связанные с транспортировкой больного в рентгеноперационную [9, 120].

Welt, F. и коллеги указывают на то, что при выборе в качестве альтернативы ЧКВ тромболизиса следует учитывать повышенный риск геморрагических осложнений и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, ассоциированного с COVID-19 [116]. Однако, несмотря на небольшое количество крупных исследований, изучавших использование тромболизиса в качестве альтернативы ЧКВ во время пандемии COVID-19 было установлено, что указанная тактика позволила достичь сопоставимых результатов в отношении непосредственных и среднеотдаленных исходов, не повышая при этом риск кровотечений [9, 114]. Данный подход предложен несколькими авторами, указавшими на его экономические преимущества и снижение рисков заражения медицинского персонала [59, 122]. Тем не менее, De Rosa S. и коллеги [39] рекомендуют отдавать предпочтение ЧКВ по нескольким причинам:

1) ЧКВ имеет преимущество в отношении контролируемости реваскуляризации, снижения смертности, повторных инфарктов или инсультов,

2) ЧКВ снижает риск раннего повторного тромбоза, что уменьшает продолжительность госпитализации и возможные осложнения ИМ,

3) следует учитывать риск фатального/нефатального кровотечения, обусловленного тромболизом, что особо актуально у пациентов с COVID-19 [9, 39].

Другими авторами отмечается, что выбор в пользу тромболиза делается лишь в том случае, когда выполнение ЧКВ не представляется возможным, либо перевод больного в специализированный сосудистый стационар связан с высокими рисками, которые превосходят преимущества ЧКВ [9, 22].

1.6 Медикаментозное лечение COVID-19 в сочетании с острым коронарным синдромом

Существующие мнения о назначении антиагрегантной терапии при ОКС и COVID-19 неоднозначны [9]. Так Schiavone, M. и коллеги в своей работе указали, что пациенты, поступившие с сочетанием COVID-19 и ОКС нуждаются в осторожном назначении антиагрегантной терапии [95]. Прежде всего по мнению Chu C. и коллег и данным Kim U. и коллег это связано со специфическим взаимодействием клопидогреля и тикагрелора с комбинацией противовирусных препаратов (лопинавиром/ритонавир), активно использовавшейся для лечения SARS-CoV-2 [30, 60] и несмотря на отсутствие доказанной эффективности от подобной противовирусной терапии у пациентов с COVID-19 [9, 25] эта комбинация все еще используется во всем мире. Суть влияния лопинавира/ритонавира по данным Duangchaemkarn K. и коллег на систему агрегации состоит в ингибировании CYP3A4, что приводит к ослаблению эффекта клопидогреля и усилению эффекта тикагрелора [42]. Driggin, E. и коллеги в своей работе отметили, что в качестве альтернативы, при отсутствии противопоказаний, можно рассмотреть прасугрел, однако в этом случае требуется дополнительная оценка агрегации тромбоцитов [40]. В то же время, несмотря на некоторые опасения, высказанные в дебюте пандемии, доказательств серьезного

отрицательного влияния ацетилсалициловой кислоты (АСК) и нестероидных противовоспалительных препаратов на показатели долгосрочной выживаемости или качество жизни пациентов с COVID-19 обнаружено не было [108], а Schiavone, M. и коллеги в своей работе показали, что АСК в низких дозах безопасна для использования в качестве антиагрегантного препарата у пациентов с COVID-19 [9, 95].

Кроме того, противовирусные препараты, используемые для лечения SARS-CoV-2, могут потенциально взаимодействовать с пероральными антикоагулянтами [9, 80]. Так, в отчете Puglisi, G. подчеркивается необходимость увеличения доз варфарина у пациентов, получавших рибавирин [81]. Ингибирующее действие лопинавира/ритонавира на цитохром P450 3A4 (CYP3A4), участвующего в печеночном клиренсе некоторых новых антикоагулянтов, вынуждает снижать дозу ривароксабана до 50 % от стандартной [9, 40]. Учитывая указанные потенциальные взаимодействия, следует отдавать предпочтение низкомолекулярным или нефракционированным гепаринам, более того, появились первые доказательства снижения смертности при их использовании у наиболее тяжелых пациентов с коагулопатией, вызванной COVID-19, по сравнению с пероральными антикоагулянтами [9, 105].

Little P. и коллеги рассмотрели вопрос о назначении гиполипидемической терапии при ОКС и COVID-19 и показали, что назначение аторвастатина и розувастатина следует начинать с минимально возможных доз, так как при одновременном приеме с лопинавиром и ритонавиром ингибируются CYP3A4, а также полипептид, транспортирующий органические анионы 1B1 (OATP1B1) и белок устойчивости к раку молочной железы (BCRP), играющие важную роль в метаболизме статинов [67].

Carpel, R. и коллеги указывают и на тот факт, что одномоментное назначение с противовирусной терапией бета-адреноблокаторов, в особенности метопролола и гидроксихлорохина потенцирует риск значимой брадикардии и сердечных блокад [9, 26].

В ряде исследований указывается, что препараты – антагонисты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, являющиеся краеугольным камнем терапии после ИМ и доказанно снижающие раннюю смертность, не должны отменяться пациентам с COVID-19, так существует гипотеза, что такая отмена может повлечь нестабильность гемодинамики и повреждение миокарда [9, 91, 111].

Как отмечалось выше, в период пандемии COVID-19 во всем мире отмечена тенденция к снижению количества госпитализаций пациентов с ИБС, что, несомненно, вызывает интерес научного сообщества [9, 38]. Так, De Rosa S. и коллеги, сравнившие заболеваемость острым ИМ за неделю с аналогичным периодом 2019 г., зафиксировало резкое ее снижение (на 48,4 %), что относилось как к ОКС с подъемом сегмента ST, так и без подъема сегмента ST [39]. Вместе с тем, в данной публикации отмечается значительное увеличение уровня летальности при ОКС с подъемом сегмента ST (отношение риска (OR = 3,3; 1,7 – 6,6; $p < 0,001$) и осложнений ИМ (OR = 1,8; 1,1 – 2,8; $p = 0,009$) по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. [9, 39].

Metzler B. и коллеги провели общенациональный ретроспективный анализ пациентов из 17-ти центров первичного ЧКВ Австрии и обнаружили снижение количества госпитализаций со всеми подтипами ОКС на 39,4 % в течение 27-ми дней первой вспышки COVID-19 [75]. В свою очередь, Huet F. и коллеги сообщили о двукратном сокращении числа госпитализаций по поводу острого ИМ или СН в 9-ти центрах интенсивной терапии Франции за 14-ти дневный период самоизоляции [9, 53].

García S. и коллеги оценили влияние пандемии на количество интервенционных вмешательств в 9-ти крупных (> 100 ЧКВ/год) кардиологических центрах США [45]. Авторы проанализировали период с января по март 2020 г. и зафиксировали снижение числа выполненных ЧКВ по поводу ОКС с подъемом сегмента ST на 38 %, что соответствует данным, опубликованным испанскими авторами (40 % сокращение) за аналогичный период [87]. Итальянское общество интервенционной кардиологии (Italian Society of Interventional Cardiology - GISE)

сообщило о 48,5 %, 45,7 % и 84,7 % сокращении коронарографий, стентирований и транскатетерного протезирования аортального клапана соответственно [9, 82].

Cameli M. и коллеги указали не только на снижение количества госпитализаций с ОКС, но и на увеличение числа пациентов, поступивших с подострой стадией ИМ (> 72 ч.), жизнеугрожающими аритмиями и явлениями тяжелой СН, резистентной к стандартной традиционной терапии и требующей инотропной поддержки [9, 22]. Это неизбежно приводило к плохому раннему и среднеотдаленному прогнозу, а также к трудности выбора наилучшей терапевтической стратегии, по причине сомнительных результатов поздней реваскуляризации миокарда [9, 22]. В своей работе Cameli M. и коллеги выделили ряд причинных факторов, обусловивших снижение количества госпитализаций с ОКС в период пандемии COVID-19 [9, 22]:

- пациент-ассоциированные факторы: во-первых – сокращение числа обращений в отделение неотложной помощи с дискомфортом в груди или стертой клиникой ОКС на фоне страха пациентов инфицироваться в стационаре, во-вторых – психологическое состояние людей, в частности, нежелание проходить все этапы догоспитальной подготовки [9, 22],

- факторы, ассоциированные с системой здравоохранения: в течение периода пандемии службы экстренной помощи сосредоточены на COVID-19, и большая часть экономических ресурсов направляется на борьбу с распространением инфекции, что, возможно и обусловило ошибки в диагностике ИМ и снизило количество выявляемых ОКС.

Яркий пример описан в клиническом случае Yousefzai R. и коллег, где 56-ти летнему пациенту с высокими факторами риска, одышкой при физической нагрузке, блокадой левой ножки пучка Гиса на ЭКГ сначала не решавшемуся обратиться в отделение неотложной помощи ошибочно поставили диагноз острого миокардита, вызванного COVID-19 [118]. Между тем, у больного развился острый респираторный дистресс-синдром, потребовавший экстракорпоральной мембранной оксигенации, а по данным коронароангиографии была выявлена

субокклюзия передней нисходящей артерии и 60 % стеноз огибающей артерии [9, 118].

1.7 Краткосрочные и долгосрочные последствия острого коронарного синдрома

Как известно, острое коронарное поражение требует скорейшей реваскуляризации миокарда, в противном случае, последствия могут быть трагичными. Клиницисты всегда должны помнить об этом, так как важность выбора времени первичной реваскуляризации для сохранения структуры и функции миокарда доказана в ранних работах [9, 96]. В недавнем исследовании Trabattoni D. и коллег продемонстрирована значительная задержка (> 24 ч.) госпитализации пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST (41 % в 2020 г. против 20 % в 2019 г.), что привело к росту летальности с 10 % до 38 % [110]. Аналогичные результаты получены китайской группой ученых в обсервационном исследовании 149 лиц с ИМ до (группа 1, n = 85 пациентов) и после (группа 2, n = 64 пациента) неотложных мер по поводу COVID-19 [78]. В группе 2 отмечалась не только более длительная задержка первичного обращения, но также обнаружена высокая частота совокупного показателя неблагоприятного исхода, включая смерть, кардиогенный шок, резистентную желудочковую тахикардию/фибрилляцию и необходимость в использовании механической поддержки кровообращения (29,7 против 14,1 %, $p = 0,02$) [9].

Таким образом, в ближайшем будущем ожидается увеличение частоты поздно диагностированных и осложненных форм ИМ, что может повысить раннюю и позднюю заболеваемость/смертность от ИБС [9, 34]. Кроме того, в долгосрочной перспективе субоптимальная реваскуляризация и обширная зона ИМ приведут к дезадаптивному ремоделированию и дисфункции желудочков [21]. В свою очередь, краткосрочные осложнения ИМ потребуют длительного пребывания в ОРИТ в период высокой потребности в койко-местах и искусственной вентиляции легких [9, 22]. Некоторыми авторами выделяются иные последствия нарушения

работы системы диагностики и лечения ОКС при COVID-19. Так, самые ранние опубликованные отчеты касались случаев с изначально легкой симптоматикой с последующим развитием внезапной сердечной смерти дома во время карантина [9, 21]. Более того, Baldi E. и коллеги описали увеличение частоты внебольничных остановок сердца в Италии в течение 40 дней пандемии COVID-19 по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. [9, 18]. Аналогичным образом, в Нью-Йорке во время пандемии зарегистрировано практически 5-ти кратное увеличение случаев внезапной остановки сердца вне больницы [9, 77].

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (European Society for Cardiology – ESC) по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время пандемии COVID-19, рациональным является распределение пациентов с подозреваемым или подтвержденным COVID-19 в соответствии с наличием/отсутствием основных факторов риска сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний для выбора приоритетного подхода к лечению и, в случае необходимости, более агрессивных терапевтических стратегий [9, 107].

Логистика медицинских учреждений должна быть улучшена путем организации специальных каналов госпитализации и быстрого тестирования на SARS-CoV-2, что позволит своевременно проводить диагностические и интервенционные процедуры [9, 123]. Пациенты с ОКС и подозрением на COVID-19 должны быть изолированы, направлены на необходимые лабораторные и визуализирующие исследования, при этом все медицинские работники должны соблюдать соответствующие меры предосторожности [9, 34].

Кроме того, важным представляется информирование населения о раннем распознавании симптомов ОКС высокого риска с незамедлительным направлением в отделение неотложной помощи (или, по крайней мере, для обращения к лечащему врачу) [9, 32]. Интересно, что, следуя этому принципу, Итальянское общество интервенционной кардиологии (Italian Society of Interventional Cardiology – GISE) продвигало национальную кампанию по повышению осведомленности

общественности о симптомах ИМ во время вспышки COVID-19, демонстрируя обнадеживающие результаты при сокращении времени госпитализации [9, 82].

1.8 Локальные протоколы госпитализации и лечения пациентов с острым коронарным синдромом в период пандемии COVID-19 в России

В течение более 2-х лет развития пандемии COVID-19 в России неоднократно изменялись подходы к логистике и лечению пациентов [9]. Что касается проблемы ОКС и COVID-19, то наблюдалась аналогичная ситуация: подходы к госпитализации и лечению подверглись нескольким изменениям. Следует отметить, что эти протоколы были унифицированы Министерством здравоохранения Российской Федерации и адаптировались под региональные учреждения здравоохранения. Мы рассмотрим протокол оказания помощи пациентам с ОКС в период пандемии COVID-19 на примере нормативных документов Московской области. Условно маршрутизацию пациентов можно разделить на 2 этапа: до и после проведения массовой вакцинации населения [9].

До массовой вакцинации населения согласно распоряжению Минздрава Московской области № 50-Р от 29.04.2020 «О маршрутизации пациентов для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи с ОКС в стационарных условиях без подозрения и с подтвержденным заболеванием COVID-19» («ПРИЛОЖЕНИЕ», стр. 101 – 103) «в условиях сложившейся неблагоприятной эпидемиологической обстановкой по коронавирусной инфекции на территории Московской области пациенты с ОКС и наличием COVID-19 или пациенты с ОКС и подозрением на нее» направлялись в специализированные учреждения – ГБУЗ МО «Домодедовская центральная городская больница» и ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская районная больница» [6]. Особенности лечения таких пациентов были аналогичны мировым тенденциям – приоритет отдавался тромболитической терапии, а ЧКВ выполнялась при неэффективности тромболитической терапии или после разрешения острой стадии пневмонии [9].

Пациенты с ОКС без признаков COVID-19 или при отсутствии подозрения на нее госпитализировались по принятым до пандемии протоколам и направлялись в учреждения областного или Федерального подчинения Московской области [6, 9]. Протокол лечения таких пациентов осуществлялся в соответствии с принятыми до пандемии алгоритмами лечения ОКС.

После проведения массовой вакцинации и снижения уровня заболеваемости населения тяжелыми формами вирусной пневмонии данные протоколы были пересмотрены в пользу принятых до пандемии алгоритмов лечения ОКС [7].

Заключение

Несмотря на то, что пандемия COVID-19 затмила проблему ОКС, последняя является основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире и не следует забывать о возможных патофизиологических связях (в настоящее время до конца не изученных) коронарного поражения с инфекцией SARS-CoV-2. Учитывая ограниченные данные, опубликованные за последние годы, потенциальное совпадение симптомов ОКС и SARS-CoV-2, а также недооценку случаев ОКС во время вспышки COVID-19 необходимы более надежные инструменты для оценки реальной распространенности острой ишемии миокарда при в течение пандемии. В настоящий момент, несмотря на частично доказанную гипотезу о том, что повышение высокочувствительного тропонина у пациентов с SARS-CoV-2 может быть больше связано с вторичным повреждением миокарда или ИМ 2 типа, требуются дополнительные данные для правильного понимания всех механизмов, которые могут вызывать ОКС при этой инфекции. Вместе с тем, нельзя забывать обо всех усилиях, предпринятых в течение последних десятилетий для разработки стратегий диагностики и лечения ОКС. При лечении коронарного поражения и SARS-CoV-2 следует учитывать потенциальное взаимодействие лекарственных препаратов. С целью балансирования инфекционных рисков, связанных с COVID-19, следует внедрять специальные протоколы, которые должны учитывать риск заражения и оптимальное ведение ОКС [9].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Представленное исследование включило ретроспективный анализ данных 153 пациентов, поступивших с диагнозом ОКС и/или COVID-19 в региональные сосудистые центры Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области (ГБУЗ МО) «Егорьевская центральная районная больница» и ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская районная больница» в период с апреля 2020 г. по июль 2021 г. по протоколам маршрутизации пациентов с ОКС в период пандемии COVID-19 («ПРИЛОЖЕНИЕ», стр. 101 – 103) и соответствующих критериям включения и исключения [8].

Критерии включения:

- пациенты с ОКС с или без подъема сегмента ST и подтвержденным на догоспитальном этапе COVID-19;
- пациенты с ОКС с или без подъема сегмента ST и не подтвержденным на догоспитальном этапе COVID-19.

Критерии исключения:

- пациенты с декомпенсированной хронической СН на фоне интактных коронарных артерий;
- пациенты, имеющие противопоказания к тромболитической терапии;
- стабильная стенокардия напряжения;
- пациенты с кардиогенным шоком, вызванным иными причинами (кардиомиопатия, тампонада сердца, тяжелая клапанная дисфункция, острая тромбоэмболия легочной артерии, напряженный пневмоторакс, разрыв сосочковой мышцы и разрыв межжелудочковой перегородки как механические осложнения острого ИМ, расслоение аорты, миокардит, эндокардит, передозировка лекарств, сердечная недостаточность или травма грудной клетки).

Включенные в исследование пациенты ($n = 153$) разделены на 4 группы.

Формирование анализируемых групп пациентов с ОКС с или без подъема сегмента ST и подтвержденным или неподтвержденным на догоспитальном этапе COVID-19 было осуществлено в соответствии с временными параметрами действия нормативных оснований госпитализации пациентов с ОКС в период пандемии COVID-19 («ПРИЛОЖЕНИЕ», стр. 101 – 103).

Группы 1 и 2 были сформированы согласно критериям включения и исключения, и в соответствии маршрутизации пациентов по распоряжению Министерства здравоохранения Московской области от 29.04.2020 № 50-Р «О маршрутизации пациентов для оказания специализированной, в том числе, высокотехнологичной, медицинской помощи с острым коронарным синдромом в стационарных условиях без подозрения и с подтвержденным заболеванием COVID-19» («ПРИЛОЖЕНИЕ», стр. 101 – 103).

Группа 3 и группа 5, включающие пациентов с первично выполненным ЧКВ, были сформированы согласно критериям включения и исключения, и в соответствии маршрутизации пациентов по распоряжению Министерства здравоохранения Московской области от 5.03.2021 № 40-Р «Об организации оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями на территории Московской области» («ПРИЛОЖЕНИЕ», стр. 101 – 103).

Группа 4 была сформирована согласно критериям включения и исключения, и в соответствии маршрутизации пациентов по распоряжению Министерства здравоохранения Московской области от 29.04.2020 № 50-Р и 5.03.2021 № 40-Р («ПРИЛОЖЕНИЕ», стр. 101 – 103).

Анализируемые группы пациентов:

– **группа 1** (n = 29) – пациенты с ОКС с или без подъема сегмента ST и COVID-19, госпитализированные в специализированный ЧКВ-центр для инфицированных пациентов (ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская районная больница») после выявления инфекции на догоспитальном этапе (n = 29),

– **группа 2** (n = 31) – неинфицированные COVID-19 пациенты с ОКС с или без подъема сегмента ST, госпитализированные в ЧКВ-центр для

неинфицированных пациентов (ГБУЗ МО «Егорьевская центральная районная больница»),

– **группа 3** (первичного ЧКВ при ОКС с или без подъема ST и COVID-19, n = 54) – пациенты с ОКС с или без подъема сегмента ST и COVID-19, госпитализированные в ЧКВ-центр для неинфицированных пациентов (ГБУЗ МО «Егорьевская центральная районная больница») с последующим переводом в инфекционный стационар после выполненного ЧКВ (n = 54).

– **группа 4** (тромболизиса, n = 39) – пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST и COVID-19, госпитализированные в ЧКВ-центры (ГБУЗ МО «Егорьевская центральная районная больница», ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская районная больница»), которым на догоспитальном этапе выполнена тромболитическая терапия (ТЛТ).

– **группа 5** (первичного ЧКВ при ОКС с подъемом ST и COVID-19, n = 41) – пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST и COVID-19, госпитализированные в ЧКВ-центр для неинфицированных пациентов (ГБУЗ МО «Егорьевская центральная районная больница»), перенесшие первичное ЧКВ и переведенные в инфекционный стационар (в данную группу были отобраны пациенты из группы 3 при помощи «Propensity matching scoring» с использованием программы SPSS).

Первый этап исследования – сравнение групп 1 (n = 29) и 2 (n = 31) [4]. Дизайн исследования и маршрутизация пациентов первого этапа исследования представлены на «Рисунке 1». Между группами также проведено сравнение структуры назначенной и принимаемой антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, а также оценка частоты кровотечений в течение 2-х месяцев после перенесенного ОКС.

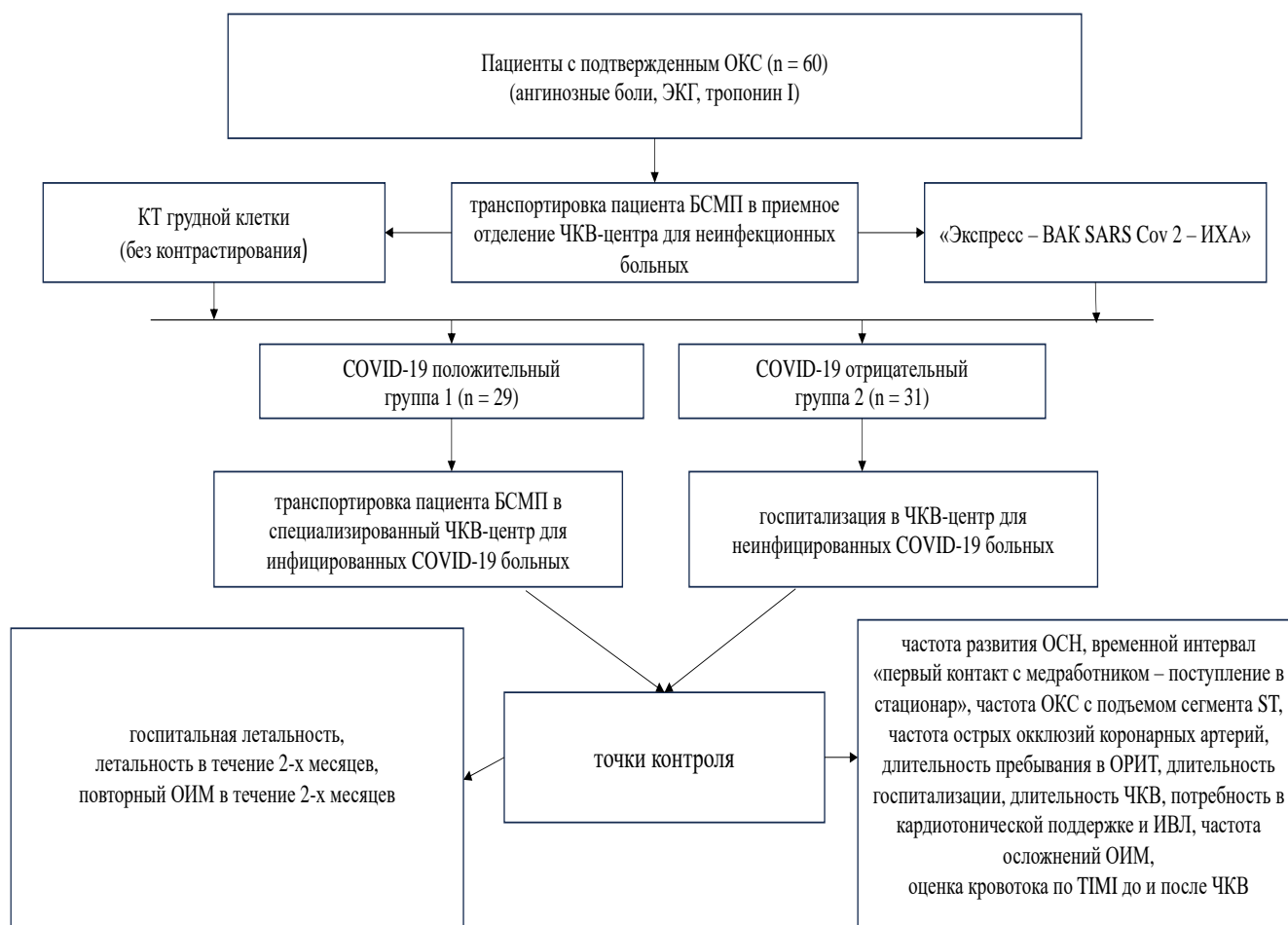


Рисунок 1 – Дизайн первого этапа исследования. БСМП – бригада скорой медицинской помощи

Второй этап исследования – сравнение групп 1 (n = 29) и 3 (n = 54) [8]. Дизайн исследования и маршрутизация пациентов второго этапа исследования представлены на «Рисунке 2».

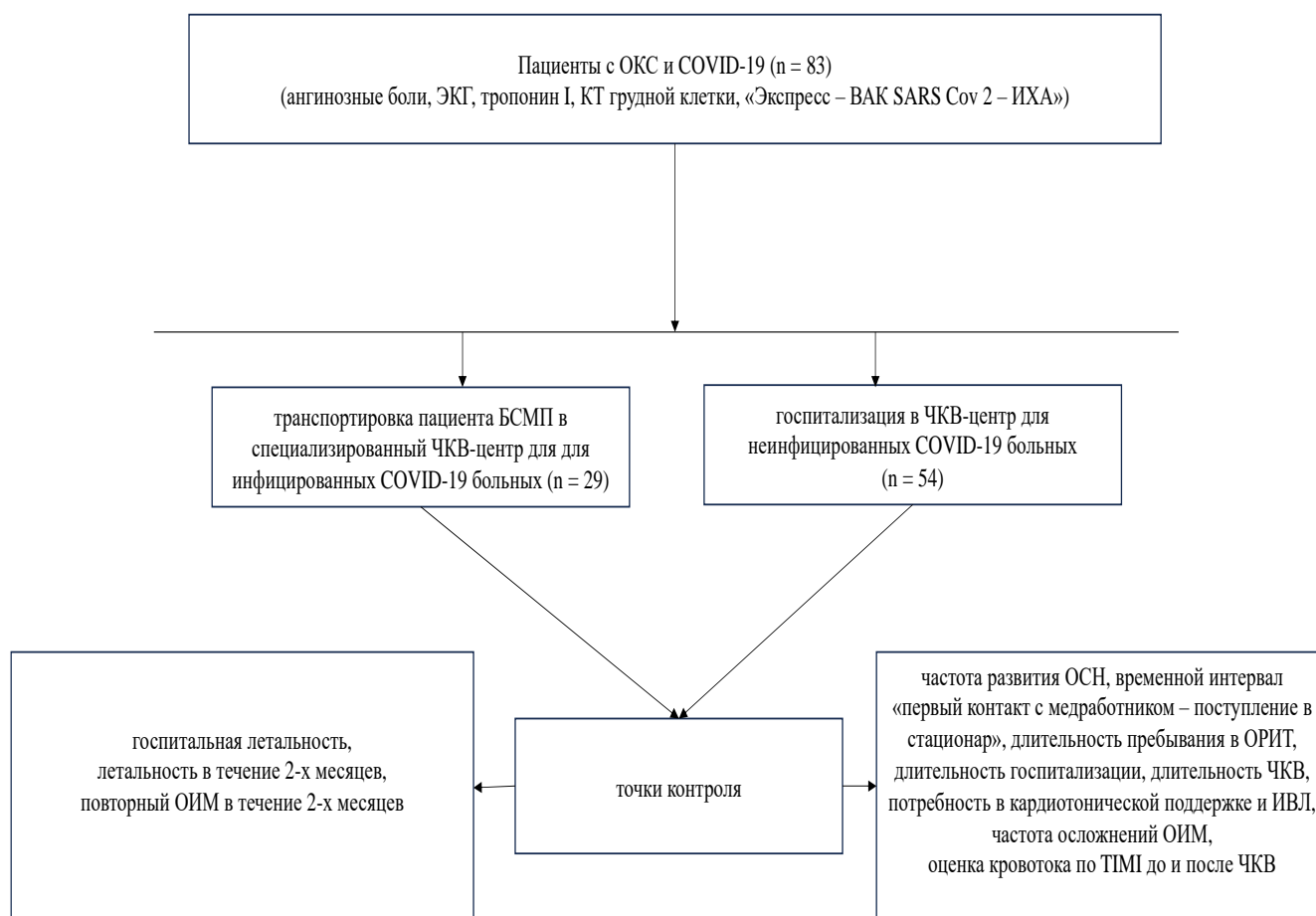


Рисунок 2 – Дизайн второго этапа исследования

Третий этап исследования – сравнение групп 4 (n = 39) и 5 (n = 41). Дизайн третьего этапа исследования представлен на «Рисунке 3».

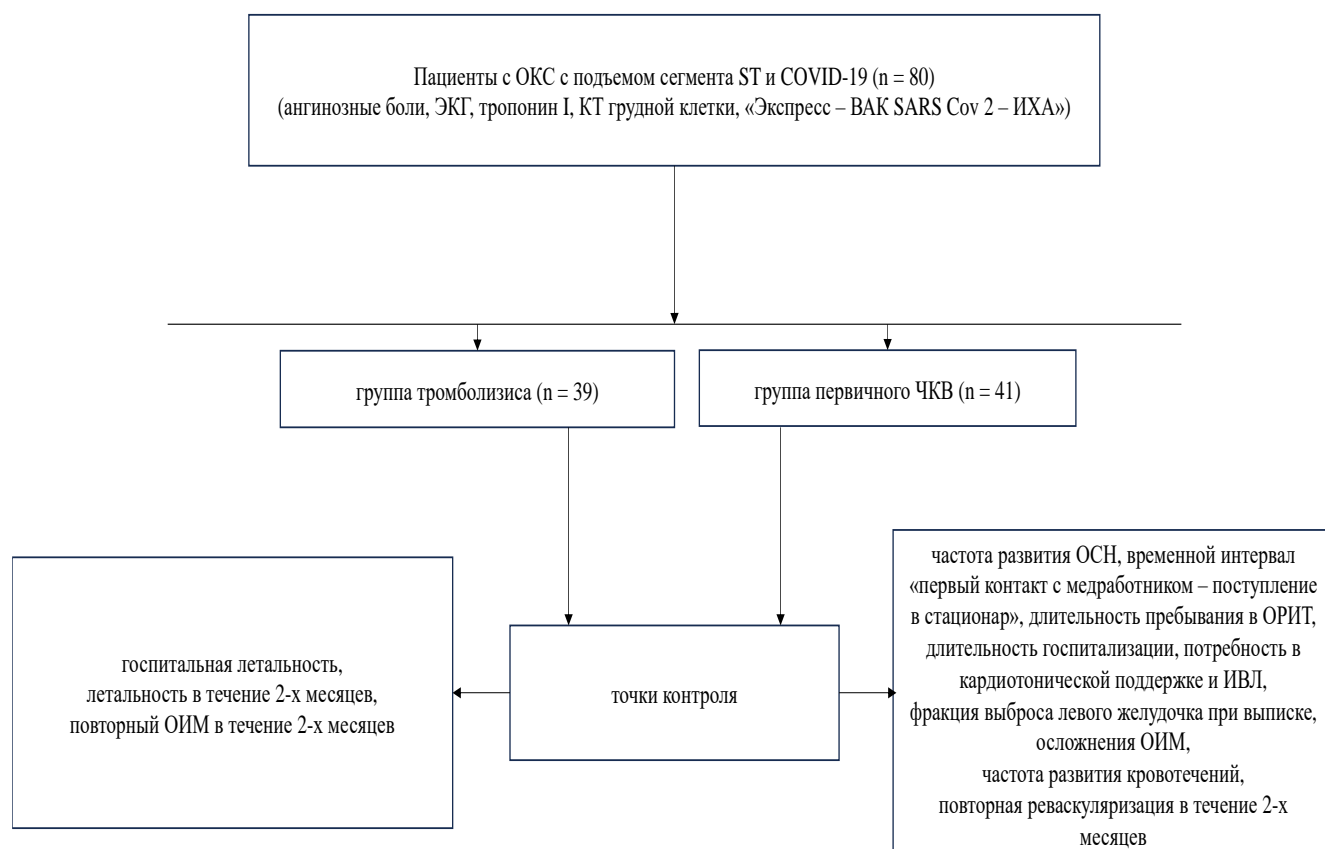


Рисунок 3 – Дизайн третьего этапа исследования

2.2 Общая характеристика пациентов

Первый этап исследования.

Сравнение исходных клинических данных пациентов 1-й и 2-й групп не выявило статистически достоверной разницы между группами в отношении возрастных, антропометрических и гендерных характеристик [8] «Таблица 1».

Таблица 1 – Возрастные, антропометрические и гендерные характеристики (первый этап исследования) [8]

Параметр	Группа 1, (n = 29)	Группа 2, (n = 31)	p =
Возраст, лет M ± SD (min – max)	64,5 ± 11,6	62,9 ± 9,9	0,547
Площадь поверхности тела, м ² M ± SD	2,1 ± 0,7	1,98 ± 0,4	0,167
Индекс массы тела, кг/м ² M ± SD (min – max)	31,4 ± 8,1	29,8 ± 7,2	0,456
Мужской пол, n (%)	17 (58,6)	20 (64,5)	0,64

При сравнении исходных клинических данных пациентов, касающихся сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также маркеров воспаления в группе 1 оказалось больше пациентов с ДН 2 ст. и отмечены достоверно более высокие максимальные значения тропонина I и С-реактивного белка «Таблица 2».

Таблица 2 – Сравнение исходных клинических данных пациентов, а также лабораторных показателей (первый этап исследования) [8]

Параметр	Группа 1, (n = 29)	Группа 2, (n = 31)	p =
SPO ² , % M ± SD	94,2 ± 2,2	95,5 ± 1,7	0,308
ДН 2 ст. при поступлении, n (%)	8 (27,6)	1 (3,22)	0,051
Острый ИМ в анамнезе, n (%)	6 (20,7)	3 (9,7)	0,236
ЧКВ в анамнезе, n (%)	2 (6,9)	4 (12,9)	0,435
Фибрилляция предсердий, n (%)	5 (17,2)	1 (3,2)	0,075
Нарушения проводимости, n (%)	3 (10,3)	2 (6,4)	0,522
С-реактивный белок при поступлении, мг/мл Me [Q 25 %; Q 75 %]	29,97 [2; 153]	5,3 [1; 22,1]	0,007
Тропонин I, нг/мл M ± SD	11,5 ± 7,53	2,97 ± 1,6	0,032

П р и м е ч а н и е – SPO² – насыщение крови кислородом

Исследуемые группы также не отличались по частоте встречаемости коморбидной патологии и прочим анамнестическим данным «Таблица 3».

Таблица 3 – Сравнение исходных данных, касающихся коморбидной патологии (первый этап исследования) [8]

Параметр	Группа 1, (n = 29)	Группа 2, (n = 31)	p =
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	2 (6,9)	1 (3,2)	0,514
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	9 (31)	6 (19,3)	0,122
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	3 (10,3)	6 (19,4)	0,198
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	8 (27,6)	4 (12,9)	0,157
Артериальная гипертония, n (%)	18 (62)	23 (74,2)	0,673
Хроническая почечная недостаточность, n (%)	1 (3,5)	2 (6,4)	0,479

Следует отметить, что вирусная пневмония при поступлении в стационар выявлена у 20 (68,7 %) пациентов 1-й группы, а в течение наблюдения в стационаре – еще у 8 (27,6 %) больных. Таким образом, у 28 (96,6 %) пациентов 1-й группы диагностирована внебольничная пневмония со средним поражением легочной ткани $31,9 \pm 19,93$ %. В свою очередь, в течение пребывания в стационаре пневмония вирусного генеза выявлена у 2 (6,4 %) больных 2-й группы [8].

Второй этап исследования.

Сравнение исходных клинических данных пациентов группы 1 и группы 3 выявило сопоставимость групп в отношении возрастных и антропометрических характеристик, однако в группе 3 оказалось статистически значимо больше лиц мужского пола [8] «Таблица 4».

Таблица 4 – Возрастные, антропометрические и гендерные характеристики (второй этап исследования) [8]

Параметр	Группа 1, (n = 29)	Группа 3, (n = 54)	p =
Возраст, лет M ± SD (min – max)	64,5 ± 11,6	59 ± 8,6	0,112
Площадь поверхности тела, м ² M ± SD	2,1 ± 0,7	2,3 ± 1,1	0,133
Индекс массы тела, кг/м ² M ± SD (min – max)	31,4 ± 8,1	30,3 ± 5,1	0,657
Мужской пол, n (%)	17 (58,6)	50 (92,6)	0,009

При сравнении исходных клинических данных пациентов, касающихся сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также маркеров воспаления, группы отличались лишь в отношении максимальных значений тропонина I «Таблица 5».

Таблица 5 – Сравнение исходных клинических данных пациентов, лабораторных и инструментальных показателей (второй этап исследования)

Параметр	Группа 1, (n = 29)	Группа 3, (n = 54)	p =
SPO ² , % M ± SD	94,2 ± 2,2	91,1 ± 1,1	0,826
ДН 2 ст при поступлении, n (%)	8 (27,6)	16 (29,6)	0,844
Острый ИМ в анамнезе, n (%)	6 (20,7)	19 (35,2)	0,148
ЧКВ в анамнезе, n (%)	2 (6,9)	9 (6,7)	0,162
Фибрилляция предсердий, n (%)	5 (17,2)	10 (18,5)	0,885
Нарушения проводимости, n (%)	3 (10,3)	5 (9,2)	0,701
Обширное поражение легких (КТ 2 и выше), n (%)	17 (58,6)	37 (68,5)	0,374

Продолжение таблицы 5

Параметр	Группа 1, (n = 29)	Группа 3, (n = 54)	p =
ОКС с подъемом сегмента ST, n (%)	21 (72,4)	41 (75,9)	0,726
Многососудистое поражение коронарных артерий	17 (58,6)	32 (59,3)	0,654
C-реактивный белок при поступлении, мг/мл Me [Q 25 %; Q 75 %]	29,97 [2; 153]	37,7 [2; 121]	0,125
Тропонин I, нг/мл M ± SD	11,5 ± 7,53	8,2 ± 4,5	0,04

Примечание – SPO² – насыщение крови кислородом

Группы оказались также сопоставимыми в отношении коморбидной патологии «Таблица 6».

Таблица 6 – Сравнение исходных данных, касающихся коморбидной патологии (второй этап исследования)

Параметр	Группа 1, (n = 29)	Группа 3, (n = 54)	p =
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	2 (6,9)	3 (5,5)	0,813
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	9 (31)	15 (27,7)	0,745
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	3 (10,3)	6 (11,1)	0,784
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	8 (27,6)	10 (18,5)	0,359
Гипертоническая болезнь, n (%)	18 (62)	38 (70,4)	0,388
Хроническая почечная недостаточность, n (%)	1 (3,5)	6 (11,1)	0,203

Третий этап исследования.

Сравнение исходных возрастных, антропометрических и гендерных характеристик группы 4 и группы 5 не выявило статистически достоверной разницы между группами «Таблица 7».

Таблица 7 – Возрастные, антропометрические и гендерные характеристики (третий этап исследования)

Параметр	Группа 4, (n = 39)	Группа 5, (n = 41)	p =
Возраст, лет M ± SD	58,8±11.42	60,1 ± 4,6	0,510
Площадь поверхности тела, м ² M ± SD	2,09 ± 0,6	2,3 ± 1,1	0,299
Индекс массы тела, кг/м ² M ± SD	29,5 ± 10,1	30,3 ± 5,1	0,658
Мужской пол, n (%)	33 (84,6)	37 (90,2)	0,449

При сравнении исходных клинических данных пациентов, касающихся сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также маркеров воспаления, группы оказались также сопоставимыми «Таблица 8». Исключением явилось насыщение капиллярной крови кислородом, которое было достоверно выше в группе 4 (тромболизис).

Таблица 8 – Сравнение исходных клинических данных пациентов, лабораторных и инструментальных показателей (третий этап исследования)

Параметр	Группа 4, (n = 39)	Группа 5, (n = 41)	p =
SPO ² , % M ± SD	93,9 ± 1,9	91,1 ± 1,1	0,008
ДН 2 ст. при поступлении, n (%)	14 (35,9)	11 (26,8)	0,383
Острый ИМ в анамнезе, n (%)	14 (35,9)	11 (26,8)	0,383
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	3 (7,7)	3 (7,3)	0,949

Продолжение таблицы 8

Параметр	Группа 4, (n = 39)	Группа 5, (n = 41)	p =
ЧКВ в анамнезе, n (%)	6 (15,4)	8 (19,5)	0,627
Фибрилляция предсердий, n (%)	2 (5,1)	4 (9,8)	0,429
C-реактивный белок при поступлении, мг/мл Me [Q 25 %; Q 75 %]	40,1 [3; 144]	37,7 [2; 121]	0,468
Тропонин I, нг/мл M ± SD	7,9 ± 3,6	8,4 ± 5,1	0,613
Обширное поражение легких (КТ 2 и выше), n (%)	24 (61,5)	30 (73,2)	0,267
Передний ИМ, n (%)	18 (46,2)	25 (61,1)	0,183
Передне – нижний ИМ, n (%)	5 (12,8)	2 (4,9)	0,212
Нижний ИМ, n (%)	8 (20,5)	11 (26,8)	0,506
Другая локализация ИМ, n (%)	8 (20,5)	3 (7,3)	0,088
Фракция выброса левого желудочка при поступлении, M ± SD	47,3 ± 7,4	43,8 ± 6,9	0,162

Примечание – SPO^2 – насыщение крови кислородом

Группы оказались сопоставимыми в отношении коморбидной патологии «Таблица 9».

Таблица 9 – Сравнение исходных данных, касающихся коморбидной патологии (третий этап исследования)

Параметр	Группа 4, (n = 39)	Группа 5, (n = 41)	p =
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	3 (7,7)	3 (7,3)	0,949
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	11 (28,2)	15 (36,6)	0,423

Продолжение таблицы 9

Параметр	Группа 4, (n = 39)	Группа 5, (n = 41)	p =
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	3 (7,7)	2 (4,9)	0,606
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	8 (20,5)	10 (24,4)	0,678
Гипертоническая болезнь, n (%)	30 (76,7)	33 (80,5)	0,698
Хроническая почечная недостаточность, n (%)	2 (5,1)	2 (4,9)	0,959

2.3 Протокол ведения пациентов

Медикаментозное лечение включало в себя бета-блокаторы, ИАПФ и статины. В случае манифестации острой СН или прогрессирующей артериальной гипотонии назначались вазопрессоры. Согласно стратегии антитромботической терапии в соответствии с рекомендациями, опубликованными в 2020 г. [11] («ПРИЛОЖЕНИЕ», стр. 104 – 105) всем пациентам назначалась АСК (нагрузочная доза 300 мг, затем 150 мг ежедневно), нефракционированный гепарин (70 МЕ / кг) и клопидогрел (600 мг в качестве нагрузочной дозы и 75 мг один раз в день в качестве поддерживающей дозы).

При прогнозируемом времени от первого контакта с медработником до раздутия баллона в инфаркт-связанной артерии более 90 мин. всем пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST, не имеющим противопоказаний для введения тромболитических препаратов, в максимально ранние сроки (менее 30 мин. от момента первого медицинского контакта) проводилась тромболитическая терапия [5].

Тромболитическая терапия производилась с учетом типа, примененных тромболитиков на догоспитальном этапе. Так при отсутствии назначения антикоагулянтной терапии на догоспитальном этапе и применении стрептокиназы» (1500000 МЕ в/в капельно в течение 30 мин.) в стационаре были использованы

антикоагулянты прямого действия (фондапаринукс натрия – 2,5 мг внутривенно болюсно или эноксапарин натрия – 30 мг внутривенно болюсно или нефракционированный гепарин – 4000 ЕД внутривенно болюсно). При применении на догоспитальном этапе альтеплазы с болюсным введением 15 мг препарата и последующей инфузией 50 мг в течение 30 мин. и 35 мг в течение следующего часа или тенектеплазы в дозе 30 – 50 мг – 0,53 мг/кг в течение 10 сек внутривенно болюсно в стационаре были использованы такие антикоагулянты прямого действия, как эноксапарин натрия или нефракционированный гепарин [5].

После тромболитической терапии каждые 30 мин. регистрировалась ЭКГ в состоянии покоя. При отсутствии эффективности тромболитической терапии (снижение подъема сегмента ST < 50 % через 90 мин.) выполнялось экстренное ЧКВ, в противном случае медикаментозное лечение продолжалось и выполнялась плановая коронарография [5].

Перед ЧКВ все пациенты получали нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг и АСК 300 мг. Коронарография и ЧКВ выполнялись доступом через лучевую артерию и после пункции лучевой артерии внутривенно вводили болюсную дозу гепарина (80 – 100 МЕ/кг). В случае наличия массивного тромботического процесса производилась тромбоаспирация.

Лечение пациентов групп 1 и 2 осуществлялось в соответствии с принципом разделения стационаров на два типа – для неинфицированных больных и инфицированных пациентов.

Лечение пациентов групп 3 и 5 осуществлялось в соответствии с принципом разделения коечного фонда на палаты для неинфицированных пациентов и палаты (отдельные боксы) для инфицированных пациентов.

Стационарное лечение пациентов группы 4 осуществлялось как на основании принципа разделения стационаров на инфекционный/неинфекционный, так и разделения коечного фонда стационара на инфекционный/неинфекционный.

Все медицинские работники соблюдали меры, направленные на предотвращение распространения COVID-19, используя эффективные средства индивидуальной защиты, которые включали одноразовую хирургическую

шапочку, маску № 95, одноразовый изолирующий халат, защитный костюм, защитные очки, защитную маску для лица, двойные медицинские перчатки, одноразовые бахилы и раствор для быстрой дезинфекции рук.

Дезинфекция всего оборудования в лаборатории ЧКВ проводилась между каждой процедурой в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями.

2.4 Методы исследования

Этапы исследования:

1. Сбор жалоб и анамнестических данных, физикальное исследование – определение функционального класса СН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association – NYHA) и стенокардии (при наличии ИБС) по классификации Канадского кардиоваскулярного общества (Canadian Cardiovascular Society – CCS).

2. Инструментальное неинвазивное обследование – ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, обзорная рентгенография органов грудной клетки, КТ органов грудной клетки (нативное исследование), трансторакальная эхокардиография.

3. Лабораторные методы исследования – экспресс-тест для выявления антител класса IgG к SARS-CoV-2, количественный тест на антитела к коронавирусу SARS-CoV-2, количественное определение высокочувствительного тропонина I (hs-cTnI), общий анализ крови, биохимический анализ крови, бактериологическое исследование крови, посев крови, липидный спектр крови.

4. Инвазивные методы – селективная полипозиционная коронароангиография.

5. Оценка краткосрочных исходов – очное обследование в клинике через 2 месяца после ОКС с выполнением ЭКГ и трансторакальной эхокардиографии. В случае отсутствия возможности очного визита пациентов, давших предварительное

согласие на участие в исследовании, получение данных об их состоянии проводилось через социальные сети.

6. Статистическая обработка данных.

Антропометрические показатели. Антропометрические показатели, учитывающие рост и массу тела (индекс массы тела), рассчитывались по формуле: масса (кг) / рост ² (м ²). Также измерялась площадь поверхности тела: $0.007184 * \text{вес (кг)} * \text{рост (см)}$ $0,725$ [41].

Определение класса СН проводилось на основании критериев Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association – NYHA), принятой в 1994 г. [4, 106].

Определение функционального класса стенокардии по классификация Канадского кардиоваскулярного общества (Canadian Cardiovascular Society – CCS), принятой в 1976 г. [23], пересмотренной в 2002 г. [24] и одобренной клиническими рекомендациями по лечению стабильной ИБС Российского общества кардиологов от 2020 г. [11] «Таблица 10».

Таблица 10 – Классификация функционального класса стенокардии согласно Канадскому обществу кардиологов, одобренная Российским кардиологическим обществом [11, 23, 24]

Функциональный класс I	Функциональный класс II	Функциональный класс III	Функциональный класс IV
Обычная для пациента физическая нагрузка не вызывает приступов стенокардии. Стенокардия возникает только при физической нагрузке высокой интенсивности и продолжительности.	Приступы стенокардии возникают при средней физической нагрузке: быстрой ходьбе, после приема пищи, при выходе на холод, ветре, при эмоциональном стрессе, подъеме в гору, по лестнице, более чем на один этаж (>2 пролетов) или в течение нескольких часов после пробуждения.	Приступы стенокардии резко ограничивают физическую активность: возникают при незначительной физической нагрузке: ходьбе в среднем темпе до 500 м., при подъеме по лестнице на 1 – 2 пролета. Изредка приступы возникают в покое.	Неспособность к выполнению любой, даже минимальной нагрузки из-за возникновения стенокардии. Приступы возникают в покое.

ЭКГ выполнялась всем пациентам на всех этапах лечения. Для выполнения стандартной ЭКГ использовался аппарат «Sicard – 440» («Siemens», Германия) [2].

ЭКГ записывалась в 3-х стандартных, 3-х усиленных униполярных и 6-ти грудных отведениях со скоростью регистрации: 25 – 50 мм/сек с оценкой стандартных показателей ЭКГ, включая частоту сердечных сокращений, наличие нарушений ритма сердца и проводимости, комплекс QRS, суммарную амплитуду зубца R (ΣR) в различных отведениях. Наибольшее внимание уделялось суммарному подъему и депрессии сегмента ST (ΣST), а также степени гипертрофии миокарда предсердий, правого и левого желудочков сердца. Для оценки степени гипертрофии миокарда желудочков использована рабочая классификация Sokolow – Lyon (1949 г.) [2].

Холтеровское мониторирование ЭКГ выполнялось в случаях наличия/развития нарушений ритма или проводимости сердца с применением системы «ХОЛТЕР-ДМС-МЭКГ-НС-03» (Россия) [4].

Обзорная рентгенография органов грудной клетки проводилась на установке «ОЕС 9900 Elite» («General Electric», США). Рентген-съемка выполнена во всех случаях, как в прямой, так и боковой проекциях. В прямой проекции рентгенография органов грудной клетки выполнялась по стандартному протоколу – в вертикальном положении пациента с максимальным выведением лопаток за пределы легочных полей и задержкой дыхания на вдохе. Боковые рентген-снимки выполнялись при повороте пациента соответствующим боком к панели вертикальной стойки с расположением рук пациентов над головой с задержкой дыхания на вдохе [4].

Основными проявлениями воспаления вирусного генеза при рентгенографии в 2-х проекциях считали: двустороннее усиление легочного рисунка, множественные распространенные участки уплотнения легочной паренхимы с неровными границами, симптом «воздушной бронхографии», множественные участки уплотнения легочной ткани по типу альвеолярной инфильтрации, основанием прилежащие к париетальной плевре или имеющие сливной характер [13] и наличием таких изменений в базальных или субплевральных отделах. Немаловажными считалось наличие сопутствующих «находок», не характерных для COVID-19: гидроторакс, расширение тени средостения, прикорневая патология, очаговые изменения округлой формы, полостные образования. При

оценке рентгенографии легких принимали во внимание возможное сочетание вирусного поражения и прочих хронических заболеваний (фиброз, тромбоэмболия легочной артерии, новообразования и др.) [13].

Рентгенологическая картина у всех пациентов оценивалась в динамике, особенно в ОРИТ для ежедневного контроля статуса пациентов в критическом состоянии [1], а также для оценки изменений в динамике (прогрессирование заболевания, выявление осложнений и т.д.), учитывая особенности рентгенологической картины легких в данной когорте пациентов – частая замедленная регрессия зон консолидации и возможная визуализация парадоксальной клинико-рентгенологической картины при COVID-19 – отрицательная рентгенологическая динамика в виде нарастания объема и плотностных характеристик участков консолидации легочной ткани несмотря на клиническое улучшение [13].

КТ органов грудной клетки выполнялась с учетом рекомендации применения для диагностики COVID-19 спиральных многосрезовых КТ-сканеров [13] всем пациентам на 320-срезом сканере «Aquilion One» («Toshiba Medical Systems», Япония) с зоной сканирования от верхней апертуры грудной клетки до реберно-диафрагмальных синусов, тонкими срезами (< 2 мм) согласно стандартным протоколам исследования органов грудной клетки, рекомендованной фирмой производителем (110 – 120 kVp, 50и – 150 mAs) с исключением низкодозовых протоколов исследования вследствие вероятности пропуска ключевых изменений – «матового стекла» [13]. Изображения получали (по возможности) на глубоком вдохе, так как недостаточный вдох увеличивает плотность легочной ткани, что может привести в итоге к ошибочной интерпретации ключевых изменений – «матового стекла». Стандартная КТ органов грудной клетки проводилась без внутривенного контрастирования [13]. Внутривенное введение водорастворимых контрастных препаратов выполняли в случаях, требующих исключения тромбоэмболии ветвей легочной артерии, новообразований в области средостения или корня легкого, а также дифференциальную диагностику локальных изменений в легочной ткани,

например округлое образование или ателектаз. При внутривенном контрастировании применяли стандартные дозы контрастного вещества в соответствии с инструкцией производителя, возрастом и массой тела пациента [13].

К проявлениям вирусной пневмонии по данным КТ относили [13]:

- уплотнение легочной ткани по типу матового стекла, различной, зачастую округлой формы;
- наличие участков матового стекла с ретикулярными изменениями (утолщенные междольковые перегородки («лоскутное одеяло/булыжная мостовая»));
- зоны уплотнения паренхимы;
- синдром «обратного гало»;
- увеличение диаметра сосудов в зонах консолидации;
- реакционные бронхоэктазы.

Данные изменения чаще двусторонние, преобладают в базальных и субплевральных отделах легких, также возможно перибронхиальная локализация [13]. По мере развития заболевания лучевая картина изменяется, приобретая черты организуемой пневмонии (участки консолидации широким основанием, обращенные к костальной плевре, линейные участки пневмофиброза, появляется «синдром обратного гало») или напоминает КТ паттерн неспецифической интерстициальной пневмонии [13, 31, 79, 83].

В настоящий момент данные мультиспиральной КТ органов грудной клетки оценивают по наличию типичных признаков вирусной пневмонии согласно классификации Radiological Society of North America Expert Consensus Statement [99] и методическим рекомендациям Российского общества рентгенологов и радиологов и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине [10] («ПРИЛОЖЕНИЕ», стр. 106 – 108). По данным последнего метаанализа сводная чувствительность КТ органов грудной клетки в отношении COVID-19 составляет 87,9 % (95 % ДИ от 84,6 до 90,6), а совокупная специфичность – 80,0 % (95 % ДИ от 74,9 до 84,3) [56].

Оценка риска кровотечений на фоне антиагрегантной и антикоагулянтной терапии проведена всем пациентам при помощи шкалы BARC (Bleeding Academic Research Consortium), основанной на опросе пациентов «Таблица 11» [115].

Таблица 11 – Шкала BARC для стратификации риска кровотечений [115]

Баллы	Описание
0	Не выявлено кровотечений
1	Кровотечение, не требующее лечения
2	Кровотечение, требующее обследования, госпитализации или лечения
3а	Открытое кровотечение с понижением уровня гемоглобина на 3-5 г/дл или любое кровотечение, требующее переливания
3б	Открытое кровотечение с понижением уровня гемоглобина ≥ 5 г/дл или тампонада сердца/кровотечение, требующее хирургического вмешательства или внутривенного введения вазоактивных препаратов
3с	Внутричерепное кровоизлияние/внутриглазное кровотечение, ухудшающее зрение
4	Кровотечение, ассоциированное с АКШ
5	Фатальное кровотечение

Трансторакальная эхокардиография выполнялась всем пациентам на аппарате «GE Vivid S70» («GE Healthcare», США) в одно-, двухмерном режимах с доплерографией из левого парастерального (по длинной и короткой оси левого желудочка), апикального (2-х, 4-х, 5-ти камерной позиции), супрастерального и субкостального доступов [3]. Первоначальная оценка структуры левого желудочка выполнялась в М-режиме, затем оценивалась систолическая функция левого

желудочка: визуально, полуколичественно и количественно. Сократимость миокарда расценивалась как нормальная в случае утолщения стенки сердца более чем на 30 % [3]. Систолическое утолщение стенки желудочка на величину менее 30 % от ее толщины в диастолу расценивалась как гипокинезия, в случае отсутствия утолщения – как дискинезия. Для получения числовых значений параметров с целью расчета фракции выброса по Симпсону маркером выделяли границу эндокарда в систолу и диастолу в двух взаимно перпендикулярных плоскостях (2-х и 4-х камерные апикальные сечения) [3].

Экспресс-тест для выявления антигена SARS-CoV-2 выполнялся всем пациентам. Для проведения экспресс-диагностики COVID-19 нами использовался иммунохроматографический экспресс-тест для качественного выявления антигена SARS-CoV-2 в назофарингиальных мазках человека «Covid-Ag-экспресс» (ООО «Экспресс-Мануфактура», Российская Федерация). Определение основано на принципе иммунохроматографического анализа. После того как анализируемая проба (мазок со слизистой носоглотки и/или ротоглотки) попала на тест-полоску, она вступает в реакцию со специфическими антителами против SARS-CoV-2, конъюгированными с окрашенным маркером. Образуется комплекс, который под действием капиллярных сил перемещается дальше вдоль тест-полоски. Дойдя до аналитической зоны, он связывается с иммобилизованными специфическими антителами против SARS-CoV-2, происходит формирование окрашенного сэндвич-комплекса: иммобилизованные антитела-нуклеокапсидный антиген образца-антитела-маркер. Повышение концентрации последнего приводит к образованию видимой глазом окрашенной полосы в аналитической зоне тест-полоски. Следуя далее по мембране теста, не связавшиеся в аналитической зоне маркеры доходят до контрольной зоны, где связываются уже независимо от наличия нуклеокапсидного антигена в пробе. Эта реакция приводит к образованию контрольной окрашенной линии.

Выявление в тестовом окошке кассеты одной красной контрольной линии (С) свидетельствует об отрицательном результате анализа, т.е. указывает на отсутствие в анализируемом образце мазка со слизистой из носоглотки и/или ротоглотки

нуклеокапсидного антигена вируса SARS-CoV-2. Выявление в тестовом окошке кассеты двух параллельных линий свидетельствует о положительном результате анализа, т.е. указывает на наличие в анализируемом образце нуклеокапсидного антигена вируса SARS-CoV-2. В тех случаях, когда в тестовом окне тест-кассеты не образуется контрольной линии результат анализа признается недействительным. При этом анализ следует повторить с использованием другой тесткассеты «РЭД SARS-CoV-2 Ag».

Селективная ангиография коронарных артерий выполнена всем пациентам на ангиографических системах «Angioscop D» («Siemens», Германия) и «Integris - 3000» («Phillips», Голландия) [2]. Под местной анестезией приоритетно выполнялась пункция лучевой артерии (реже бедренной) по S. Seldinger. Левая коронарная артерия снималась в прямой, левой косой, правой косой, боковой и аксиальной проекциях, а правая коронарная – в левой и правой косой проекциях [2]. Оценивались следующие параметры: тип кровоснабжения, наличие гемодинамически значимых стенозов (более 60 %).

Гемодинамически значимыми считались стенозы более 60 %. Кровоток в инфаркт – зависимой артерии оценивался при помощи классификации TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) «Таблица 12» [17].

Таблица 12 – Шкала TIMI [17]

Оценка по шкале	Характеристика поражения
TIMI 0	отсутствие антеградного кровотока. Контраст за местом окклюзии не визуализируется
TIMI 1	частичное просачивание контраста ниже точки окклюзии
TIMI 2	контрастирование сосуда с замедленным наполнением дистального русла
TIMI 3	нормальный кровоток

Статистические методы. Обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica (версии 8.0, StatSoft Inc., США).

Для количественных показателей были рассчитаны: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), 95 % доверительный интервал (ДИ), медиана (Me), интерквартильный размах [$Q\ 25\ %$; $Q\ 75\ %$]. Для качественных и порядковых показателей – частоты (%).

Все полученные количественные параметры были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Предполагалось, что исследуемое распределение не отличается от нормального распределения (нулевая гипотеза – что распределения одинаковые). При полученном $p < 0,05$ нулевую гипотезу отвергали, считали, что исследуемое распределение отличалось от нормального.

Числовые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате $M \pm SD$. Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в формате $Me [Q\ 25\ %; Q\ 75\ %]$.

Для нахождения различий между группами пациентов для нормально распределенных числовых показателей использовали критерий ANOVA (для нескольких групп) и затем применяли попарное сравнение групп с помощью t -критерия Стьюдента для 2-х независимых выборок с поправкой Бонферрони на непрерывность. В случае не подтверждения гипотезы о нормальном распределении для сравнения количественных данных применяли непараметрические методы Крускала-Уоллиса (для нескольких групп) и затем осуществляли попарное сравнение групп методом U -критерий Манна-Уитни для несвязанных совокупностей. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони. Для определения различий в числовых показателях, изменявшихся в ходе лечения, применяли парный критерий Стьюдента для 2-х зависимых выборок, при отсутствии нормального распределения использовали непараметрический метод – T -критерий Вилкоксона.

Для сравнения дихотомических показателей между независимыми выборками и установления достоверных различий между ними использовали метод

Хи-квадрат (χ^2), Хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность, Хи-квадрат МП (максимального правдоподобия), при попарном сравнении групп использовали точный критерий Фишера для небольших выборок. При невозможности применения критерия Хи-квадрат (все ожидаемые числа > 5) использовался Z-критерий (аналог t-критерия Стьюдента для долей), а для 0 % и 100 % - с поправкой для конечных точек [4].

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Первый этап исследования

Стратегия антитромботической терапии в группах 1 и 2 представлена в «Таблице 13» [8]. В группе 2 на госпитальном этапе достоверно чаще применена стратегия двойной антиагрегантной терапии, в то время как в группе 1 достоверно чаще проводилась тройная антитромботическая терапия.

Таблица 13 – Стратегия антитромботической терапии (первый этап исследования)

Параметр	Группа 1, (n = 29)	Группа 2, (n = 31)	p
АСК + клопидогрел, n (%)	0	13 (41,9)	$\geq 0,001$
АСК + тикагрелор, n (%)	0	16 (51,6)	0,0007
АСК + тикагрелор + низкомолекулярный гепарин или новые оральные антикоагулянты, n (%)	10 (34,5)	1 (3,2)	0,004
АСК + клопидогрел + низкомолекулярный гепарин или новые оральные антикоагулянты, n (%)	19 (65,5)	1 (3,2)	$\geq 0,001$

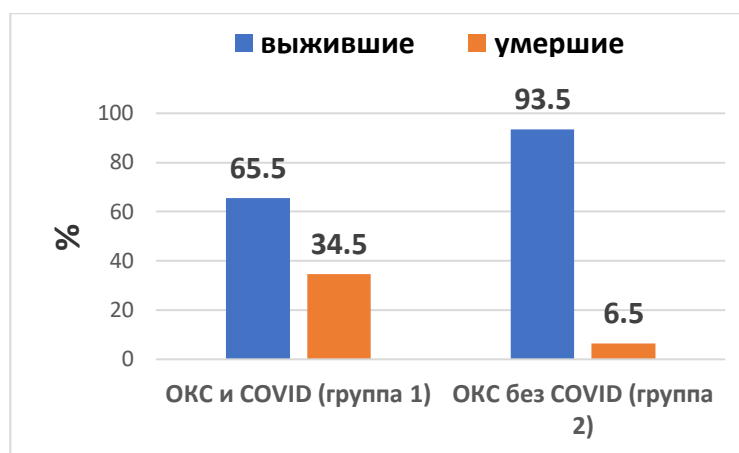
В течение всего срока наблюдения в группе 1 в сравнении с группой 2 отмечалась достоверно более высокая частота незначительных кровотечений, тогда как в группе 2 было статистически больше пациентов, у которых отсутствовали жалобы на кровотечения «Таблица 14». Тем не менее, значимые геморрагии манифестировали лишь у 2-х пациентов группы 1. Для обеих групп было характерно отсутствие жизнеугрожающих кровотечений.

Таблица 14 - Оценка событий, связанных с кровотечениями, в течение 2-х месяцев после перенесенного острого коронарного синдрома по шкале BARC

Кровотечения (баллы)	Группа 1, (n = 29)	Группа 2, (n = 31)	p
0, n (%)	10 (34,5)	27 (87,1)	< 0,05
1, n (%)	17 (58,6)	4 (17,4)	< 0,05
2, n (%)	2 (6,9)	-	-
3a, n (%)	-	-	-
3b, n (%)	-	-	-
3c, n (%)	-	-	-
4, n (%)	-	-	-
5, n (%)	-	-	-

Первичные точки контроля.

Анализ госпитальной летальности выявил более высокий ее уровень в группе ОКС и COVID-19 (группа 1) – 10 (34,5 %) по сравнению с группой 2 (неинфицированных больных) – 2 (6,5 %) [8]. При помощи точного критерия Фишера обнаружено статистически значимое различие между группами ($p = 0,009$) «Рисунок 4».

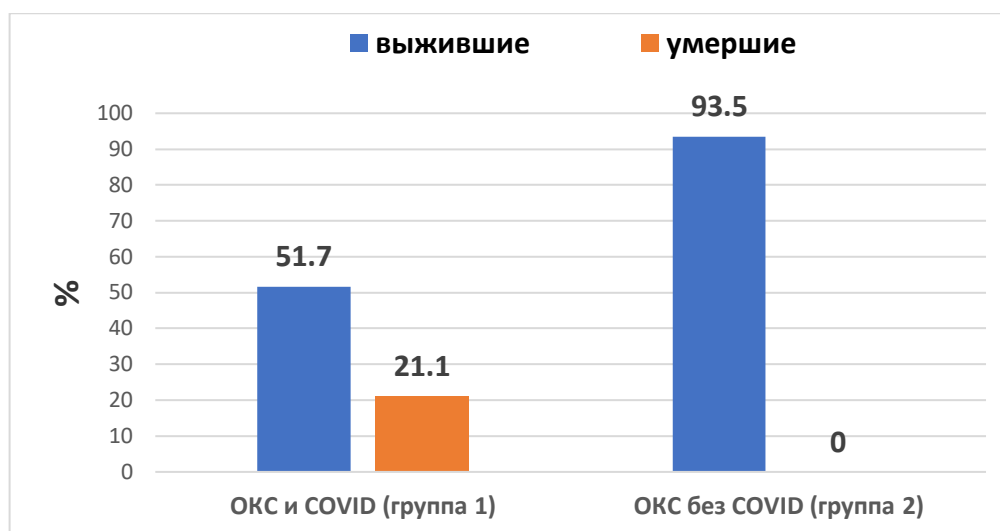


Параметр	Группа 1, (n = 29)	Группа 2, (n = 31)	p
Выжившие, n (%)	19 (65,5)	29 (93,5)	0,009
Умершие, n (%)	10 (34,5)	2 (6,5)	

Рисунок 4 – Госпитальная летальность (первый этап исследования)

Анализ причин летальности показал, что в группе 2 все случаи (n = 2), были связаны с развитием острой СН, тогда как в группе ОКС и COVID-19 данное осложнение послужило причиной смерти 3-х пациентов. При этом в 7-и случаях летальных исходов группы ОКС и COVID-19 смерть наступила по причине прогрессирующей ДН, развившейся на фоне значимого поражения легочной ткани и цитокинового «шторма» [8].

После выписки из стационара мы наблюдали за исследуемыми пациентами в течение 2-х месяцев, проанализировав, в том числе, выживаемость за данный период. При этом в группе 2 летальных случаев не зафиксировано, тогда как в группе 1 умерло 4 (21,1 %) пациента «Рисунок 5». При помощи точного критерия Фишера обнаружена статистическая разница между группами (p = 0,017). Причина смерти 1 больного неизвестна, в свою очередь, у 2-х пациентов развился повторный острый ИМ, а у 1 – острое нарушение мозгового кровообращения (данные аутопсий). Таким образом, 2-х месячная выживаемость пациентов с COVID-19, перенесших ОКС, составила 51,7 % [8].



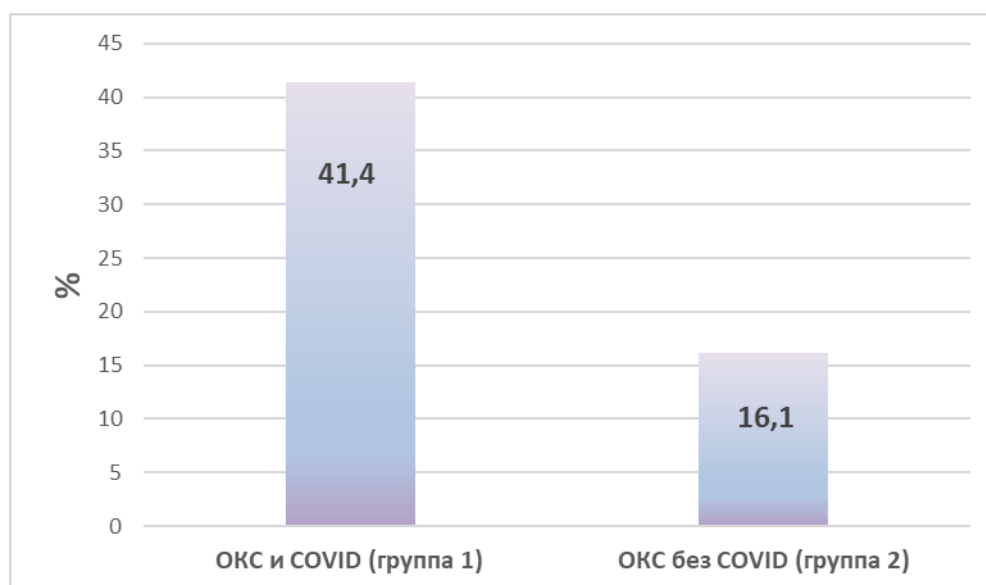
Параметр	Группа 1, (n = 29)	Группа 2, (n = 31)	p
Выжившие через 2 месяца, n (%)	15 (51,7)	29 (93,5)	0,017
Умершие через 2 месяца, n (%)	4 (21,1)	0 (0)	

Рисунок 5 – Летальность в течение двух месяцев после выписки из стационара (первый этап исследования)

Как отмечено выше, повторный острый ИМ в течение 2-х месяцев наблюдения развился у 2-х (6,9 %) пациентов группы 1, тогда как в группе 2 случаев острого ИМ не зафиксировано и статистически достоверной разницы в отношении повторного острого ИМ между группами не зафиксировано – $p = 0,134$ [8].

Вторичные точки контроля.

Анализ частоты развития острой СН выявил статистически значимую разницу между группами: в группе 1 (n = 12, 41,4 %) по сравнению с группой 2 (n = 5, 16,1 %) ($p = 0,03$) «Рисунок 6» [8].



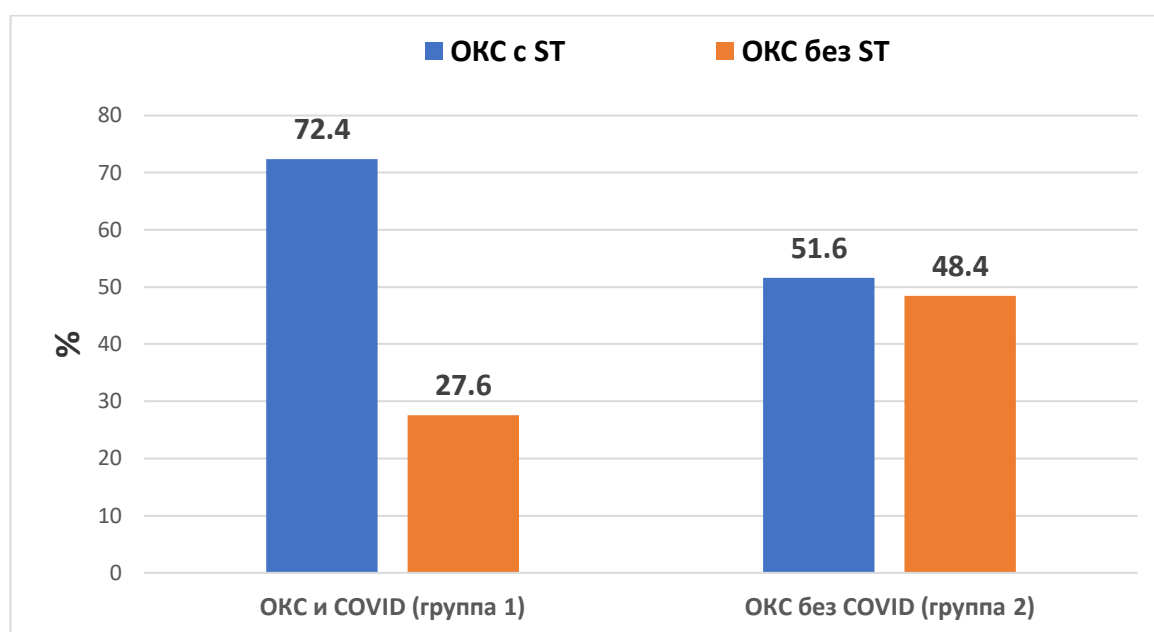
Параметр	Группа 1, (n = 29)	Группа 2, (n = 31)	p
Острая СН при поступлении, n (%)	12 (41,4)	5 (16,1)	0,03

Рисунок 6 – Развитие острой сердечной недостаточности (первый этап исследования)

Особенности маршрутизации пациентов, направленной на разделение потоков инфицированных и неинфицированных лиц, привели к увеличению временного интервала «первый контакт с медработником – госпитализация в стационар» – $252 \pm 93,4$ мин (группа 1) против 141 ± 79 мин (группа 2) ($p < 0,01$). Следует отметить, что 19 больных группы 1 поступили в инфекционный ЧКВ-центр после диагностированной коронавирусной инфекции COVID-19 в других сосудистых центрах, относившихся к сосудистым центрам для неинфицированных больных, и лишь 10 пациентов были доставлены непосредственно из дома [8].

В группе 1 отмечена тенденция к большему количеству пациентов, поступивших с ОКС и подъемом сегмента ST, по сравнению с исследуемыми группы 2, однако статистически достоверной разницы не выявлено ($p = 0,082$) «Рисунок 7». Соответственно этим данным пациентам с подъемом сегмента ST проводилось экстренное первичное ЧКВ, в остальных случаях – отсроченное ЧКВ. Следует отметить, что всем пациентам ($n = 60$) выполнялась диагностическая коронарография, при этом у 2-х (6,9 %) больных группы 1 не выявлено поражений

коронарных артерий, тогда как в группе 2 таких случаев не отмечено, тем не менее, статистически достоверной разницы не обнаружено – $p = 0,134$ [8].



Параметр	Группа 1, (n = 29)	Группа 2, (n = 31)	p
ОКС с подъемом сегмента ST, n (%)	21 (72,4)	16 (51,6)	0,082
ОКС без подъема сегмента ST, n (%)	8 (27,6)	15 (48,4)	

Рисунок 7 – Сравнение характера течения острого коронарного синдрома (с/без подъема сегмента ST) между группами (первый этап исследования)

Исследуемые группы не отличались в отношении частоты развития острых окклюзий коронарных артерий: 15 (51,7 %) в группе 1 против 16-ти (51,6 %) в группе 2 ($p = 0,986$) [8].

Сравнение длительности пребывания в ОРИТ выявило значимое увеличение в группе 1 – 2 дня [1; 48] против 1 [0,5; 4] в группе 2 ($p = 0,055$). Сравнение длительности пребывания в стационаре также выявило значимое увеличение в группе 1 – $9,6 \pm 5,6$ дней против $6,6 \pm 1,24$ дней в группе 2 ($p = 0,038$) [8] «Рисунок 8».

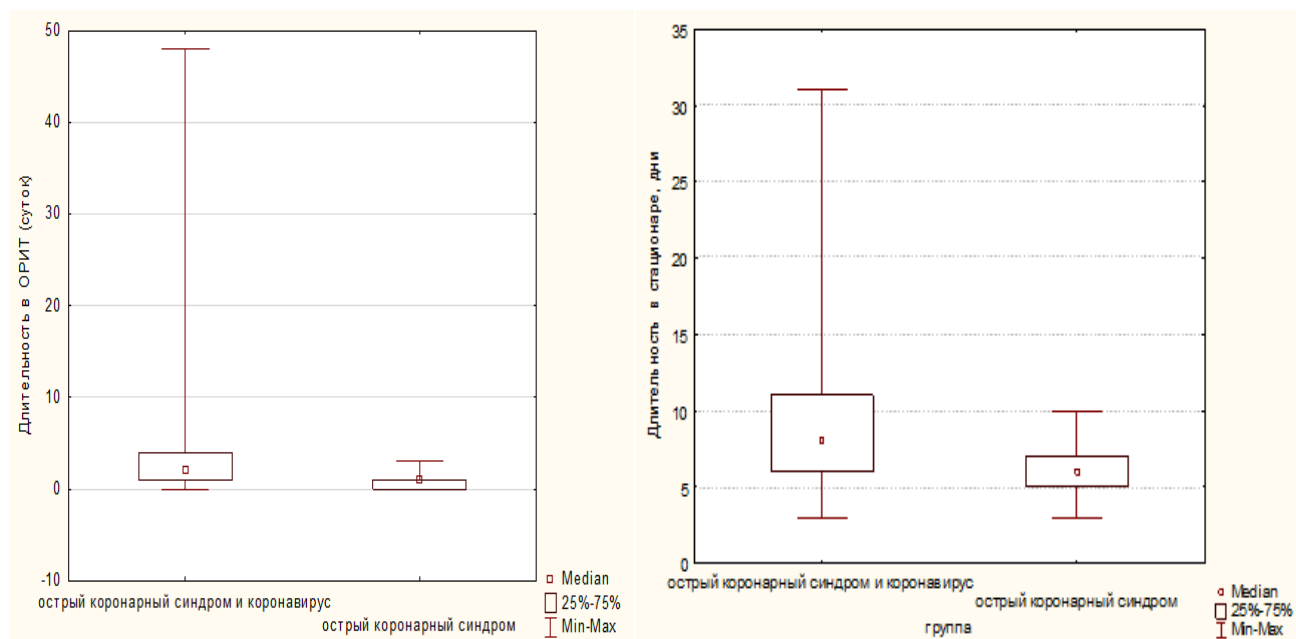


Рисунок 8 – Длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, стационаре (первый этап исследования)

Длительность процедуры ЧКВ оказалась выше в группе 1 – $59,07 \pm 25,7$ мин против $45,1 \pm 15,2$ мин ($p = 0,013$). Исследуемые группы не различались в отношении количества пациентов, нуждавшихся в кардиотонической поддержке – 14 (48,3 %) в группе 1 против 12-ти (38,7 %) в группе 2 ($p = 0,183$). Сравнение количества пациентов, нуждавшихся в искусственной вентиляции легких, выявило значимое их увеличение в группе 1 – 10 (34,5 %) против 2-х (6,5 %) ($p = 0,009$) [8].

При анализе осложнений острого ИМ в группе 1 отмечено два случая развития постинфарктной аневризмы левого желудочка, тогда как в группе 2 у 1 пациента развилась АВ-блокада 3-й степени, разрешившаяся после реваскуляризации инфаркт-зависимой правой коронарной артерии. Статистически достоверной разницы между группами в отношении осложнений острого ИМ не выявлено «Рисунок 9» [8].

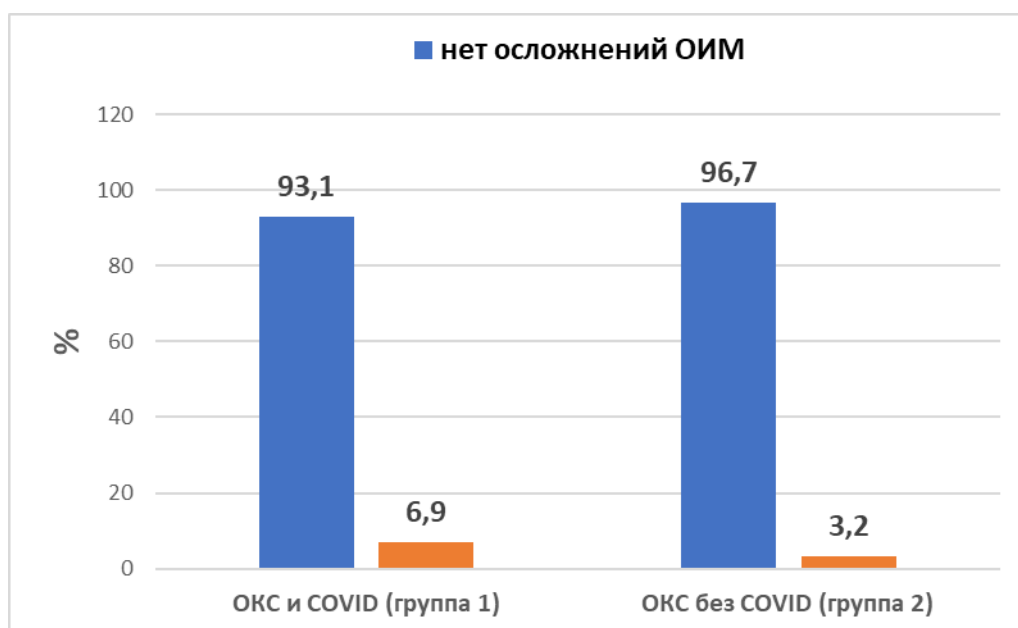


Рисунок 9 – Сравнение частоты развития осложнений острого инфаркта миокарда (первый этап исследования)

Оценка кровотока по ТИМІ до и после ЧКВ представлена в «Таблице 15». Исходные характеристики кровотока были идентичными между группами, однако в группе 1 было 2 пациента с нормальным коронарным кровотоком. После процедуры ЧКВ в обеих группах не зарегистрировано случаев ТИМІ 0 и ТИМІ 1. Достоверно чаще в группе 1 регистрировалось замедленное наполнение дистального русла (ТИМІ 2), а нормальный кровоток (ТИМІ 3) достоверно чаще регистрировался во 2-й группе.

Таблица 15 – Оценка кровотока по TIMI до- и после чрескожного коронарного вмешательства

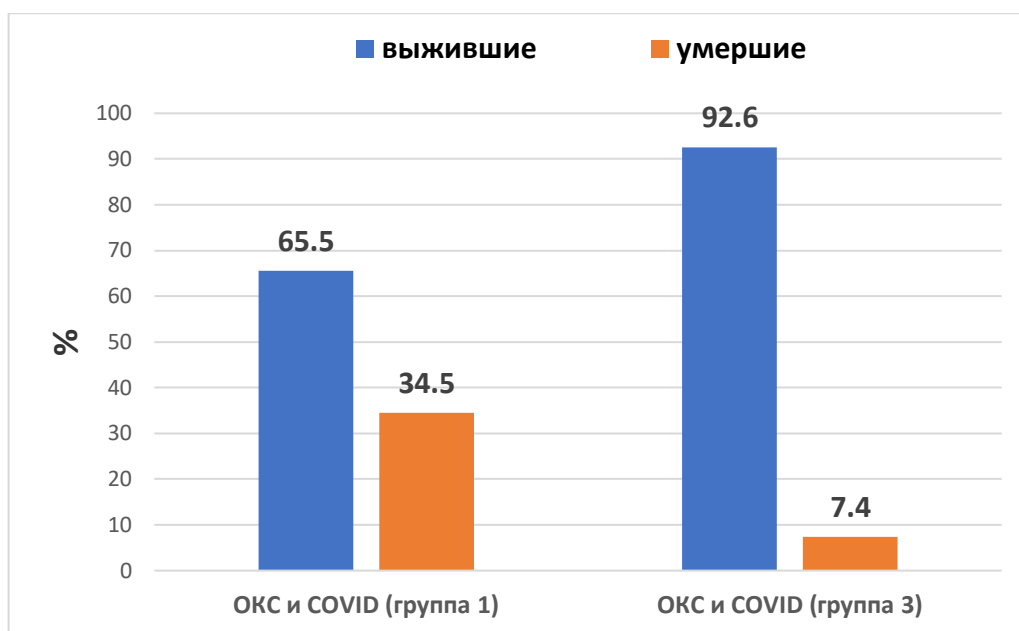
Оценка по TIMI	Группа 1, (n = 29)	Группа 2, (n = 31)	p
До чрескожного коронарного вмешательства:			
0, n (%)	15 (51,7)	16 (51,6)	0,986
I, n (%)	12 (41,4)	15 (48,4)	0,334
II, n (%)	–	–	–
III, n (%)	2 (6,9)	0	0,134
После чрескожного коронарного вмешательства:			
I, n (%)	–	–	–
II, n (%)	12 (41,4)	2 (6,5)	0,007
III, n (%)	15 (51,7)	29 (93,5)	0,009

3.2 Второй этап исследования

Первичные точки контроля (второй этап исследования).

Госпитальная летальность оказалась достоверно ниже в группе 3 – 7,4 % против 34,5 % в группе 1 ($p = 0,004$) «Рисунок 10» [8].

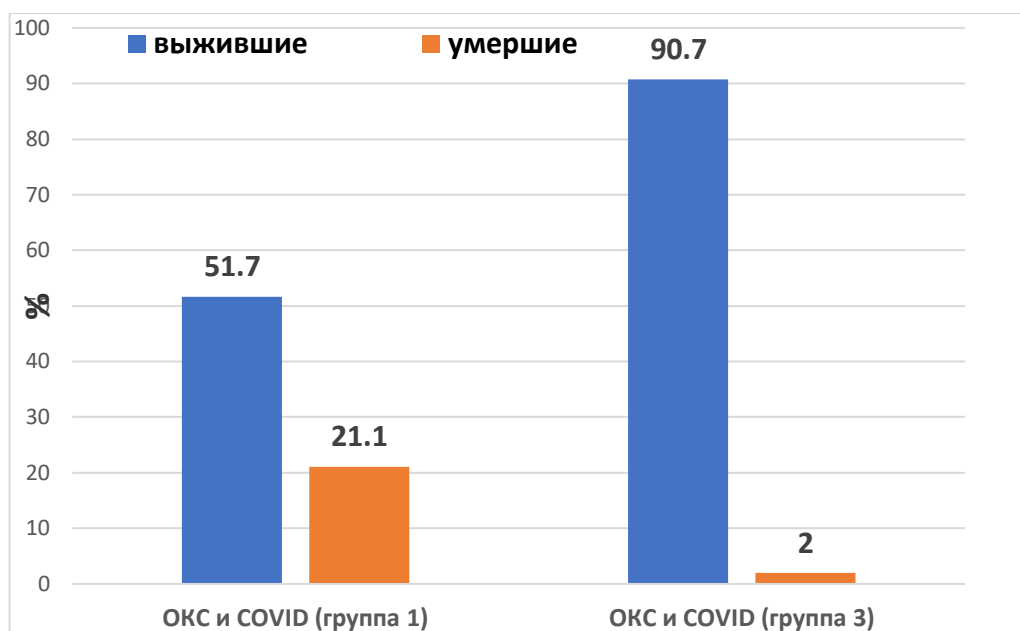
Следует отметить, что в группе 1 лишь у 3-х пациентов непосредственной причиной смерти послужила острая СН на фоне сохраняющегося или рецидивировавшего острого ИМ. В свою очередь, в группе 3 – 2 летальных случая были обусловлены кардиальными причинами, у 1 пациента смерть наступила на фоне прогрессирующей ДН, и в 1 случае по причине острого нарушения мозгового кровообращения [8].



Параметр	Группа 1, (n = 29)	Группа 3, (n = 54)	p
Выжившие, n (%)	19 (65,5)	50 (92,6)	0,004
Умершие, n (%)	10 (34,5)	4 (7,4)	

Рисунок 10 – Госпитальная летальность (второй этап исследования)

Сравнительный анализ смертности через 2 месяца после выписки выявил более высокий показатель в группе 1 – 21,1 % против 2 % в группе 3 «Рисунок 11» [8]. При помощи точного критерия Фишера обнаружена статистическая разница между группами ($p = 0,034$).



Параметр	Группа 1, (n = 29)	Группа 3, (n = 54)	p
Выжившие в течение 2 мес., n (%)	15 (51,7)	49 (90,7)	0,034
Умершие в течение 2 мес., n (%)	4 (21,1)	1 (2)	

Рисунок 11 – Смертность в течение двух месяцев после выписки из стационара (второй этап исследования)

Таким образом, общая выживаемость в течение 2-х месяцев после выписки из стационара по поводу ОКС и коронавирусной инфекции COVID-19 составила 51,7 % в группе 1 и 90,7 % в группе 3. О причинах смертности в группе 1 мы сообщили в предыдущем разделе, в свою очередь, в группе 3 причиной смерти 1-го пациента послужила массивная тромбоэмболия легочной артерии [8].

Повторный острый ИМ в течение 2-х месяцев наблюдения развился у 2-х (6,9 %) пациентов группы 1 и у 2-х (3,7 %) – группы 3 (p = 0,265) «Рисунок 12».

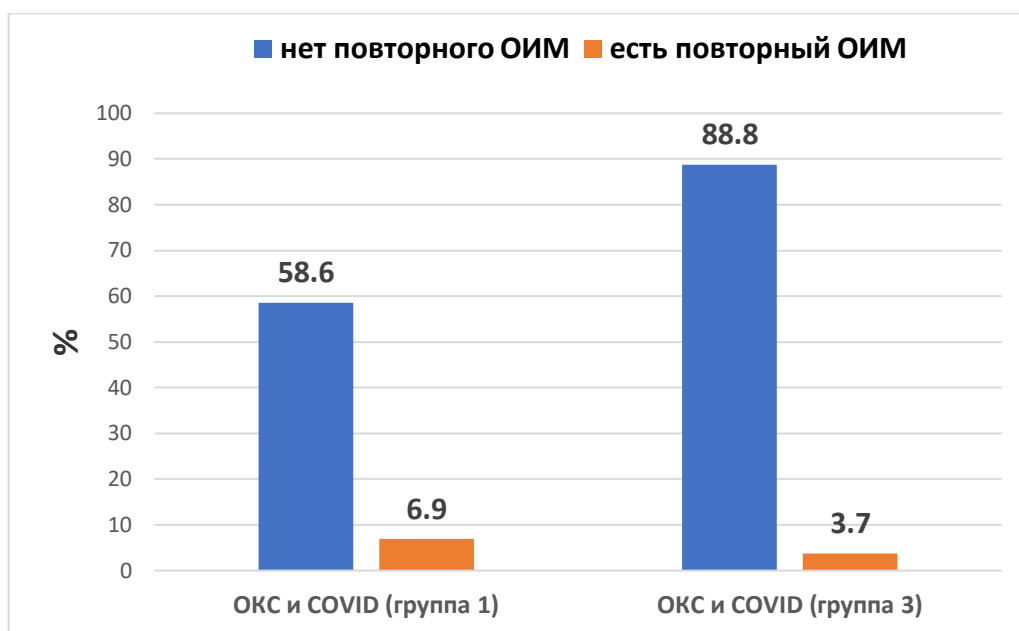
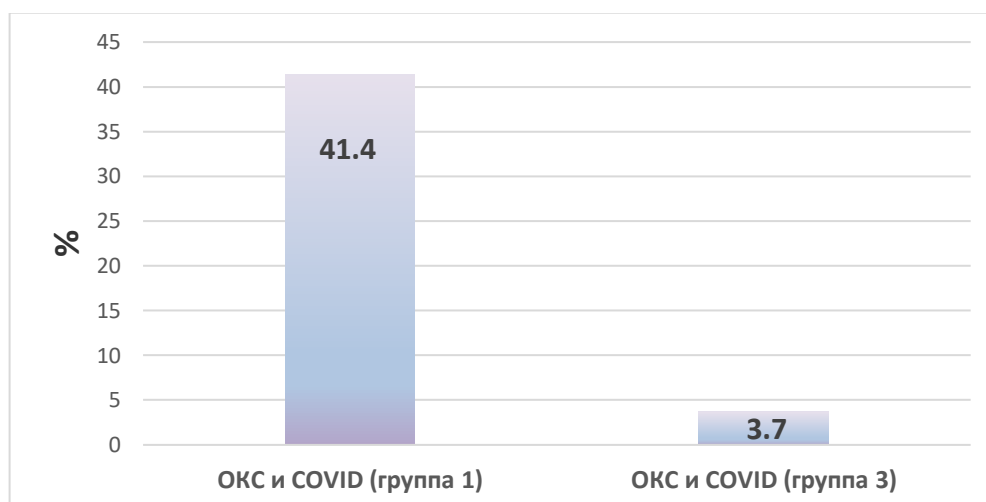


Рисунок 12 – Частота повторного острого инфаркта миокарда (второй этап исследования)

Вторичные точки контроля (второй этап исследования)

Частота развития острой СН оказалась выше в группе 1 – 41,4 % против 3,7 % в группе 3 ($p = 0,009$) «Рисунок 13» [8].



Параметр	Группа 1, (n = 29)	Группа 3, (n = 54)	p
Острая СН, n (%)	12 (41,4)	2 (3,7)	0,009

Рисунок 13 – Развитие острой сердечной недостаточности (второй этап исследования)

Группа 3 была связана с достоверно более коротким временным интервалом «первый контакт с медработником – госпитализация в стационар»: 133 ± 65 мин против $252 \pm 93,4$ мин в группе 1 ($p = 0,0246$) [8].

Сравнение длительности процедуры ЧКВ также не выявило разницы между группами $59,07 \pm 25,7$ мин против $63,1 \pm 19,9$ мин ($p = 0,134$).

В группе 1 – 14 (48,3 %) пациентов нуждались в кардиотонической поддержке, а в группе 3 – 18 (33,3 %) ($p = 0,097$).

Сравнение количества пациентов, нуждавшихся в искусственной вентиляции легких, выявило значимое их увеличение в группе 1 – 10 (34,5 %) против 4-х (7,4 %) в группе 3 ($p = 0,0218$).

Сравнение длительности пребывания в ОРИТ выявило значимое увеличение в группе 1 – 2 дня [1; 48] против 1 [0,8; 12] в группе 3 ($p = 0,041$) [8].

Сравнение длительности пребывания в стационаре не выявило статистически достоверной разницы между группами: в группе 1 – $9,7 \pm 5,6$ дней против $10,2 \pm 7,4$ дня в группе 3 ($p = 0,216$).

При анализе осложнений острого ИМ в группе 1 отмечено два случая развития постинфарктной аневризмы левого желудочка, тогда как в группе 3 у 1-го пациента развилась постинфарктная аневризма левого желудочка, а у 2-х – ишемическая митральная недостаточность. Статистически достоверной разницы между группами в отношении осложнений острого ИМ не выявлено «Рисунок 14» [8].

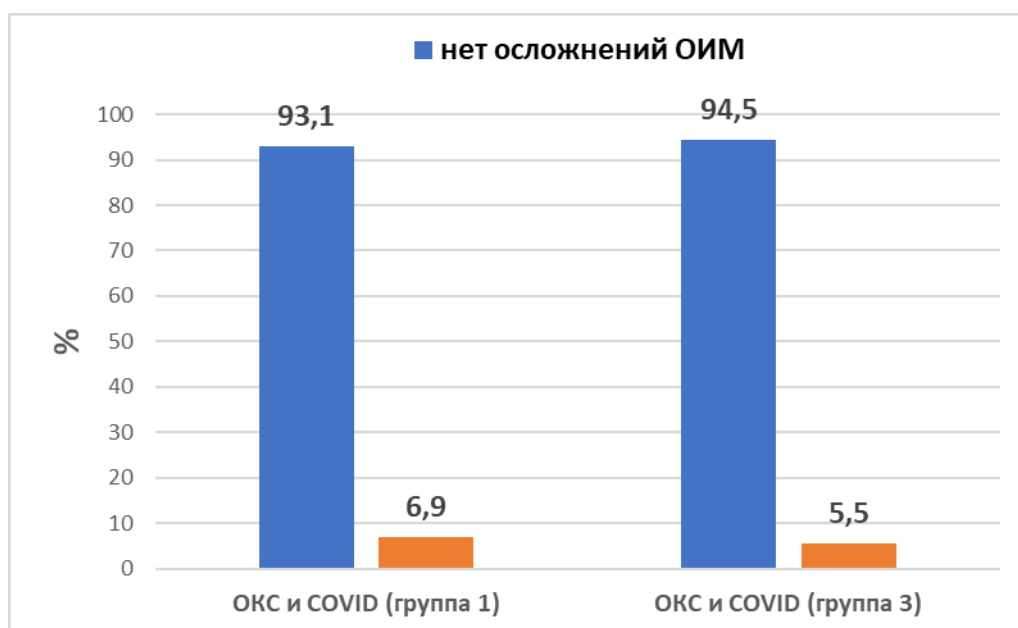


Рисунок 14 – Сравнение частоты развития осложнений острого инфаркта миокарда (второй этап исследования)

Оценка кровотока по TIMI до и после ЧКВ представлена в «Таблице 16». Исходные характеристики кровотока были идентичными между группами. После процедуры ЧКВ успешная реваскуляризация достоверно достигнута примерно лишь у 51 % в обеих группах, тогда как у 41,4 % пациентов группы 1 и 51,8 % - группы 3 отмечалось замедление кровотока дистальнее зоны реваскуляризации.

Таблица 16 – Оценка кровотока по TIMI до и после чрескожного коронарного вмешательства (второй этап исследования)

Оценка по TIMI	Группа 1, (n = 29)	Группа 3, (n = 54)	p
До чрескожного коронарного вмешательства:			
0, n (%)	15 (51,7)	25 (46,3)	0,523
I, n (%)	12 (41,4)	28 (51,8)	0,221
II, n (%)	–	–	–
III, n (%)	2 (6,9 %)	1 (1,9)	0,305

Продолжение таблицы 16

Оценка по TIMI	Группа 1, (n = 29)	Группа 3, (n = 54)	p
После чрескожного коронарного вмешательства:			
I, n (%)	–	–	–
II, n (%)	12 (41,4)	25 (46,3)	0,576
III, n (%)	15 (51,7)	28 (51,8)	0,891

3.3 Третий этап исследования

Первичные точки контроля.

Анализ госпитальной летальности выявил более высокий ее уровень в группе 4 (тромболизис): 6 (15,4 %) пациентов против 2 (4,9 %) в группе 5 (первичное ЧКВ). Тем не менее, статистически достоверной разницы между группами в отношении госпитальной летальности не выявлено – $p = 0,12$ «Рисунок 15».

Следует отметить, что всем 6-ти пациентам группы 4, умершим в стационаре, выполнено отсроченное ЧКВ, ввиду неэффективной тромболитической терапии. Причиной смерти 2-х пациентов послужила прогрессирующая СН, а 4-х – полиорганная недостаточность на фоне вирусной пневмонии. Причины смерти 2-х пациентов группы 5: в 1-м случае – прогрессирующая ДН на фоне вирусной пневмонии, во 2-м – острая СН.

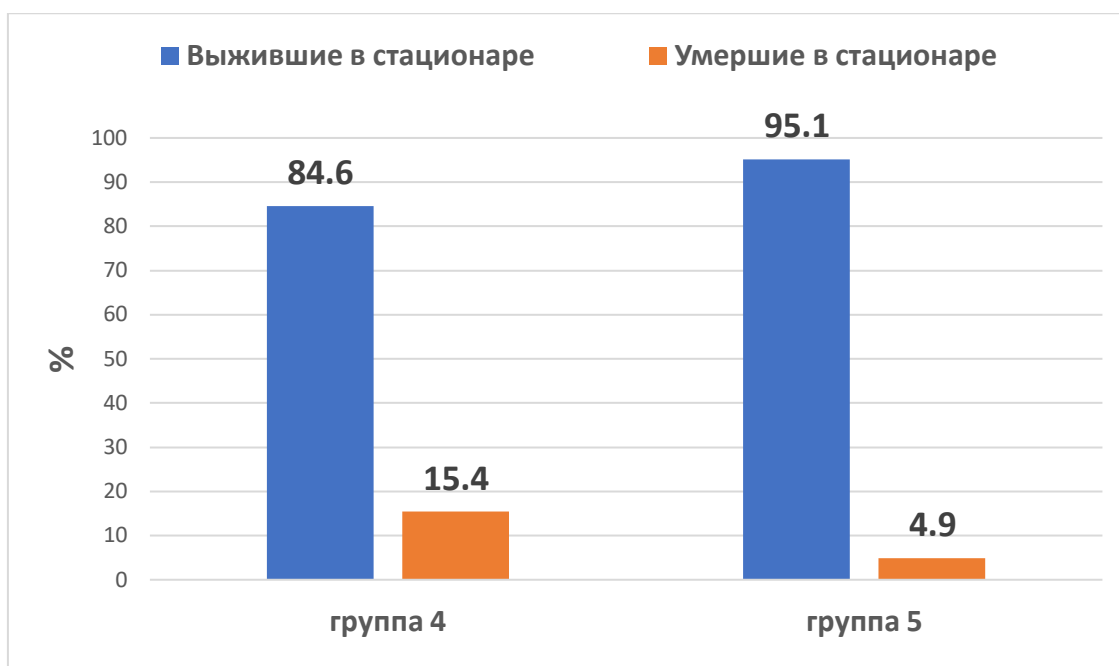


Рисунок 15 – Госпитальная летальность (третий этап исследования)

Выживаемость через 2 месяца после перенесенного ОКС составила 79,5 % в группе 4 и 95,1 % в группе 5, $p = 0,035$ «Рисунок 16». В группе 5 летальных исходов не зафиксировано, в группе 4 было 2 (5,1 %) летальных исхода через 2 месяца после перенесенного ОКС (1 – неизвестная причина, 1 – повторный острый ИМ).

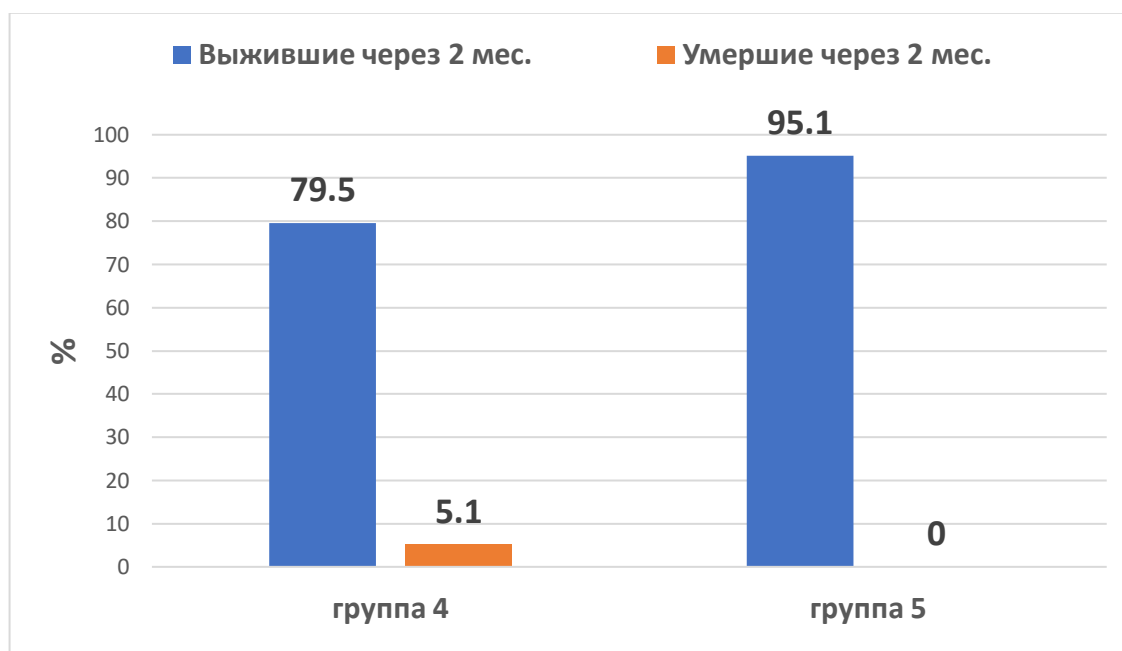


Рисунок 16 – Сравнение выживаемости в течение 2-х месяцев после острого коронарного синдрома (третий этап исследования)

При сравнении частоты повторного острого ИМ между группами статистически достоверной разницы не выявлено, $p = 0,474$ «Рисунок 17».

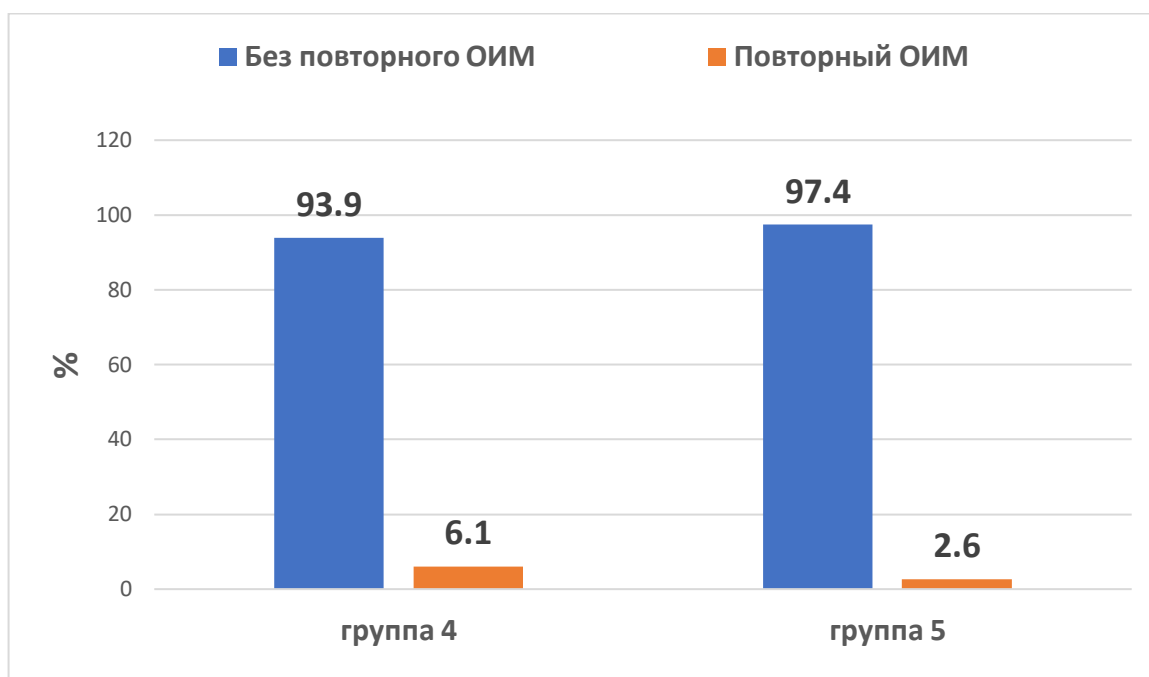


Рисунок 17 – Частота повторного острого инфаркта миокарда (третий этап исследования)

Вторичные точки контроля.

Анализ вторичных точек контроля третьего этапа исследования представлен в «Таблице 17». Группа 4 отличалась более длительным временным интервалом «первый контакт с медработником – поступление в стационар», а также более частой повторной реваскуляризацией в течение 2-х месяцев после выписки. Кроме того, из 39-ти пациентов, которым был выполнен тромболизис на догоспитальном этапе 11-ти (28,2 %) вследствие неэффективности тромболитической терапии потребовалось выполнение первичного внепланового ЧКВ.

Таблица 17 – Анализ вторичных точек контроля (третий этап исследования)

Параметр	Группа 4, (n = 39)	Группа 5, (n = 41)	p
Острая СН, n (%)	6 (15,4)	2 (4,9)	0,120
Временной интервал «первый контакт с медработником – поступление в стационар», М ± SD (мин)	164 ± 23	133 ± 65	0,006
Длительность пребывания в ОРИТ, Ме [Q 25 %; Q 75 %] (суток)	1 [0,3; 15]	1 [0,8; 12]	0,842
Длительность госпитализации, М ± SD (суток)	9,7 ± 5,9	10,2 ± 7,4	0,733
Потребность в кардиотонической поддержке, n (%)	18 (46,1)	16 (39)	0,520
Потребность в искусственной вентиляции легких, n (%)	6 (15,4)	3 (7,3)	0,686
Фракция выброса левого желудочка при выписке, М ± SD (%)	53,3 ± 4,1	57,5 ± 5,4	0,098
Осложнение острого ИМ, n (%)	2 (5,1)	3 (7,3)	0,211
Частота кровотечений, потребовавших гемотрансфузии, n (%)	5 (12,8)	0	0,081
Повторная реваскуляризация в течение 2-х мес. после выписки из стационара, n (%)	9 (23)	1 (2,4)	0,005
Частота внепланового ЧКВ в стационаре, n (%)	11 (28,2)	0	0,001

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В отчетах из Китая и США указывается и на высокую степень повреждения миокарда в когорте пациентов с COVID-19 [61, 98], которые связаны с каскадом патофизиологических механизмов, приводящих к повреждению миокарда. Данные указывают на частоту повреждения миокарда у инфицированных COVID-19 пациентов от 7,2 % до 12 % [8, 52, 64, 113]. Существуют указания на увеличение краткосрочного риска повреждения миокарда и ИМ, особенно у пациентов с ИБС и/или провоспалительными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (такими как сахарный диабет, артериальная гипертензия и ожирение) [9, 38]. По данным ряда авторов развитие повреждения миокарда не является редкостью среди пациентов с COVID-19 и коррелирует с тяжестью заболевания [9, 22]. В исследовании Wang D. и коллег, проведенном на 138 пациентах с COVID-19, повреждение миокарда было обнаружено у 7,2 % лиц в целом и у 22,2 %, лечившихся в ОРИТ [113]. Мета-анализ с участием 1527 пациентов с подтвержденным COVID-19 показал, что у 8 % заболевших выявлялось острое повреждение миокарда, а риск данного осложнения оказался в 13 раз выше при тяжелом течении COVID-19 [64]. В другом исследовании, включившем 12958 госпитализированных с ОКС больных, 517 (4,0 %) оказались положительными в отношении COVID-19 и чаще был ОКС без подъема сегмента ST [84]. Эта когорта пациентов оказалась старше, представлена в основном лицами негроидной и монголоидной расы, и характеризовалась более тяжелым клиническим течением (повышенный высокочувствительный тропонин, отек легких, кардиогенный шок и сниженная фракция выброса левого желудочка) [58]. По другим данным, наличие повышенного уровня высокочувствительного тропонина оказалось независимым предиктором тяжелого течения и высокой смертности при COVID-19, что свидетельствует о необходимости госпитализации таких больных в ОРИТ (ОР 13,48, 95 % ДИ от 3,60 до 50,47, $p = 0,0001$) [9, 64].

Кроме того, в недавнем метаанализе Liang C. и коллеги, включившем 22148 пациентов из 40 исследований, проведена оценка влияния ИБС на исходы COVID-

19 [65]. В исследовании продемонстрировано, что ИБС была связана с плохим прогнозом COVID-19 (ОШ = 3,42, 95 % ДИ [2,83; 4,13], $p < 0,001$). После анализа подгрупп установлено, что ИБС коррелирует с более высокими показателями летальности (ОШ = 3,75, 95 % ДИ [2,91; 4,82], $p < 0,001$), тяжелой/критической формой COVID-19 (ОШ = 3,23, 95 % ДИ [2,19; 4,77], $p < 0,001$), поступлением в ОРИТ (ОШ = 2,25, 95 % ДИ [1,34; 3,79], $p = 0,002$), прогрессированием заболевания (ОШ = 3,01, 95 % ДИ [1,46; 6,22], $p = 0,003$) [65].

В недавнем Английском многоцентровом исследовании, основанном на анализе 12 958 пациентов с ОКС, в том числе, 517-ти пациентах положительных на COVID-19 показано, что в группе инфицированных пациентов госпитальная летальность составляет 24,2 %, а 30-ти дневная летальность – 41,9 % [8, 82].

В нашем исследовании получены высокие значения госпитальной и 60-ти дневной летальности в когорте пациентов с ОКС и COVID-19 – 34,5 % и 21,1 % соответственно. Кумулятивная 60-ти дневная выживаемость составила лишь 51,7 %. Несомненно, что подобный высокий летальный риск пациентов с ОКС инфицированных COVID-19 связан не только с респираторными осложнениями, но и указывает на значительный пробел в знаниях как о профиле пациентов с ОКС и COVID-19, так и стратегии их лечения, включая стратегию реваскуляризации миокарда. В первую очередь это относится к оценке исходных особенностей коронарного кровотока, тактике выбора между первичным ЧКВ и тромболизисом в этой когорте больных, оценке ангиографических результатов первичного ЧКВ и тромболизиса у пациентов с ОКС и сопутствующей новой коронавирусной инфекцией в сравнении с неинфицированными, частоту осложнений и повторных реваскуляризаций, а также стратегии антитромботической терапии.

Выполненное нами исследование является одной из первых Российских работ, посвященных решению данного ряда малоизученных аспектов лечения пациентов с ОКС и новой коронавирусной инфекцией и направленных на улучшение результатов лечения данной когорты больных. В первую очередь это касается вопросов, связанных с определением лучшей стратегии реваскуляризации миокарда, где наибольшее значение имеет определение преимуществ стратегий

первичного ЧКВ и тромбозиса. Кроме того, немаловажное значение имеет оценка соотношения риск/целесообразность в отношении, применяемой при COVID-19 антитромботической терапии. И наконец, решение вопросов, связанных с оптимизацией алгоритмов госпитализации пациентов с ОКС, инфицированных новой коронавирусной инфекцией для первичного ЧКВ.

Полученные нами данные по повышению уровня тропонина сопоставимы с результатами недавнего крупного многоцентрового отчета из Англии, где продемонстрировано, что пациенты с ОКС и COVID-19 имели высокий уровень тропонина [8, 84].

В ранних небольших отчетах из США и Италии указывалось и на прямую связь между COVID-19 и ухудшением ангиографической картины коронарного русла, включая высокую частоту острых окклюзий коронарных артерий [19, 48, 102]. Однако в нашем исследовании ангиографические характеристики, такие как количество пораженных сосудов и острая окклюзия коронарных артерий не отличались между группами инфицированных и неинфицированных COVID-19 пациентов с ОКС [8].

Первый этап нашего исследования также показал, что группа пациентов с ОКС и инфицированных COVID-19 характеризовалась достоверно большей частотой внебольничной пневмонии, ДН 2 ст. и выше, достоверно более высоким уровнем С-реактивного белка по сравнению с неинфицированными пациентами.

Необходимо отметить, что учитывая небольшое количество пациентов, включенных в исследование, нам не удалось провести полноценный корреляционный анализ для определения факторов риска в когорте пациентов с ОКС и COVID-19, однако в недавнем крупном многоцентровом отчете указывается на следующие переменные: высокий креатинин и пиковый тропонин, частота сердечных сокращений, систолическая дисфункция левого желудочка и использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [8, 84]. Кроме того, авторами отмечено, что у пациентов с ОКС и COVID-19 было больше сопутствующих заболеваний, отмечался высокий класс Киллипа, высокий

креатинина, а также имела место частая встречаемость систолической дисфункции левого желудочка [8, 84].

Отдельное значение имеет тот факт, что ведение пациентов с ОКС основано на экспертных клинических рекомендациях, в которых отсутствует консенсус по оптимальным стратегиям лечения во время вспышки новой коронавирусной инфекции [8, 14, 49, 116]. Так, во время первой волны пандемии, чтобы уменьшить воздействие на медицинских работников и риск заражения, несколько научных обществ предложили использовать тромболизис в качестве терапии первой линии у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и COVID-19 [14, 31, 116]. Рекомендации Китайского кардиологического общества также постулируют приоритетное выполнение тромболизиса при ОКС с подъемом ST и указывают на целесообразность медикаментозного лечения при ОКС без подъема сегмента ST при COVID-19 [8, 120]. В работе Welt F. и коллег определены факторы, приведшие к частичной потере преимуществ первичного ЧКВ и смещению акцентов в сторону тромболизиса. К этим факторам авторами отнесены: задержка госпитализации, отсутствие адекватной диагностики COVID-19 на ранней стадии, потенциальный риск заражения медработников, более длительная оценка пациентов в отделениях неотложной помощи [116]. Однако Британское сердечно-сосудистое общество рекомендует первичное ЧКВ как метод выбора для всех пациентов с ОКС (за исключением необычных обстоятельств) [8, 36]. Несмотря на то, что первичное ЧКВ является стратегией выбора при реваскуляризации пациентов при ОКС с подъемом ST, частота реперфузионной стратегии, ориентированной на фибринолиз по мнению ряда авторов, используется в 2 – 13 % [22]. Наблюдая за ситуацией с ОКС во время «первой волны» COVID-19 в Московской области мы отметили небольшую частоту выполнения тромболизиса.

К немаловажным аспектам, определяющим эффективность лечения и прогноз относится не только сочетание коронавирусной инфекции с ИБС, выбор метода лечения, но и тактика маршрутизации пациентов и связанные с ней временные интервалы оказания помощи [65, 104]. Необходимо отметить, что при COVID-19 в сравнении с допандемической эпохой по данным Tam C. и коллег

отмечено увеличение временных интервалов «симптом – первый медицинский контакт» (318 против 82,5 мин.), «первый медицинский контакт – катетеризация» (110 против 84,5 мин.) и «лаборатория катетеризации – баллон» (33 против 20,5 мин.) [104]. В этой связи оценка влияния временных интервалов оказания медицинской помощи имеет важное значение для определения оптимальных алгоритмов маршрутизации пациентов с ОКС и COVID-19.

В нашей работе в связи с разными алгоритмами госпитализации пациентов на первом этапе проведена как оценка влияния COVID-19 на течение ОКС, так и оценены клинические исходы при применении особой схемы логистики пациентов, предполагающей разделение потока инфицированных и неинфицированных больных путем госпитализации первых в специализированные ЧКВ центры для инфицированных пациентов. На втором этапе нами выполнено сравнение клинических исходов различных схем госпитализации инфицированных пациентов COVID-19 с ОКС, а третий этап работы был направлен на сравнение стратегий тромболизиса и первичного ЧКВ в отношении эффективности реваскуляризации миокарда у пациентов данной когорты.

Мы провели объективную оценку первично принятой логистики госпитализации больных с ОКС на пике пандемии COVID-19 на примере лечебных учреждений Московской области. Следует отметить, что «первая волна» пандемии характеризовалась резким снижением количества госпитализаций пациентов с ОКС [22]. Описанный протокол госпитализации был направлен на разделение потоков инфицированных и неинфицированных пациентов с целью организации зон для инфицированных и неинфицированных COVID-19 пациентов с целью разрыва цепи передачи инфекции. Исходя из результатов нашего исследования, эта цель была достигнута – в группе ОКС без COVID-19 в течение пребывания в стационаре выявлено всего 2 (6,4 %) случая инфицирования с развитием пневмонии вирусного генеза. Тем не менее, дополнительное дообследование пациентов в объеме КТ и экспресс-теста методом иммунохроматографического анализа для качественного выявления антигена SARS-CoV-2, значимо пролонгировало временной интервал «первый контакт с медработником –

поступление в стационар» у инфицированных COVID-19 пациентов, что, по всей видимости, еще более повысило риск летального исхода [8].

Отрицательные клинические исходы новой схемы госпитализации пациентов с ОКС, инфицированных COVID-19, привели к необходимости пересмотра стандартов. Для предупреждения задержки сроков оказания медицинской помощи и удлинения временного интервала «первый контакт с медработником – поступление в стационар» экспертами Минздрава России принято решение о возможности госпитализации инфицированных пациентов в неинфекционные региональные сосудистые центры с соблюдением санитарно-эпидемиологических норм. Таким пациентам предполагалось выполнение ЧКВ, наблюдение в отдельном боксе до стабилизации состояния, с последующим переводом в инфекционный стационар.

Нами проанализированы истории болезни 54-х больных, пролеченных по поводу ОКС и COVID-19 по вышеописанной схеме. При сравнении групп 1 и 3 отмечена их почти полная сопоставимость в отношении исходных клинических показателей. Исключением послужило большее количество пациентов мужского пола в группе 3 – 50 (92,6 %) против 17 (58,6 %) в группе 1 ($p = 0,009$). В свою очередь, в группе 1 отмечены достоверно более высокие максимальные величины тропонина Т – $11,5 \pm 7,5$ нг/мл против $8,2 \pm 4,5$ нг/мл в группе 3 ($p = 0,04$).

Прямая госпитализация в региональные сосудистые центры привела к снижению временного интервала «первый контакт с медработником – поступление в стационар» – 133 ± 65 мин против $252 \pm 93,4$ мин в группе 1 ($p = 0,0246$). Анализ клинических исходов между этими группами указывает на достаточно противоречивые данные. Так, госпитальная летальность оказалась достоверно ниже в группе 3 – 7,4 % против 34,5 % в группе 1 ($p = 0,004$). Тем не менее, данные когорты больных достоверно не отличались в отношении госпитальной летальности по кардиальным причинам. Выживаемость в течение 2-х месяцев после ЧКВ также оказалась выше в группе 3 – 90,7 % против 51,7 % в группе 1 ($p = 0,034$). Следует отметить, что большинство смертей в обеих группах были связаны с сердечно-сосудистыми причинами, однако в группе 3 отмечен лишь 1 летальный

исход, обусловленный массивной тромбоэмболией легочных артерий. В группе 1 чаще развивалась ОСН, тем не менее, статистически достоверной разницы нами не отмечено, вероятно, в виду небольшой выборки. Анализ частоты развития острых окклюзий коронарных артерий выявил более частую их встречаемость в группе 1 – 55,6 % против 24 % в группе 3 ($p = 0,0116$), что мы связываем с сокращением временного интервала «первый контакт с медработником – поступление в стационар». Большая частота встречаемости ОСН в группе 1 обусловила более высокую потребность в инфузии кардиотонических препаратов. В группе 1 отмечено более высокое количество пациентов, нуждавшихся в искусственной вентиляции легких – 10 (34,5 %) против 4 (7,4 %) в группе 3 ($p = 0,0218$). Данный факт мы связываем с двумя аспектами. Во-первых, больные группы 1 госпитализировались на начальных этапах пандемии, то есть в период отсутствия вакцинации. В свою очередь, пациенты группы 3 лечились в 2021 году, когда большинство лиц высокого риска было вакцинировано. Во-вторых, своевременная реваскуляризация миокарда, как известно, снижает риск фатальных кардиоваскулярных событий, в том числе и ОСН [93].

Проведенный нами 2-й этап исследования продемонстрировал, что соблюдение современных протоколов госпитализации и лечения ОКС, а также своевременное выполнение ЧКВ, подразумевает лучший прогноз у пациентов с ОКС, инфицированных COVID-19.

По результатам нашего исследования мы не выявили эпизодов фатального кровотечения, связанного с тромболизисом. Вместе с тем, данная стратегия продемонстрировала худшие результаты в отношении 2-х месячной выживаемости и частоты повторной реваскуляризации в краткосрочном периоде. Кроме того, 28,2 % пациентов нуждались в проведении внепланового экстренного ЧКВ в стационаре, ввиду неэффективности тромболизиса.

Отдельное значение имеют вопросы, связанные с антитромботической терапией, применяемой при COVID-19 и сопряженных с ней рисков. Применение антитромботической терапии при новой коронавирусной инфекции было обосновано ее эффективностью со значительным улучшением выживаемости

пациентов с вирусными респираторными инфекциями и пневмонией не связанными с COVID-19 за счет снижения повреждения легких, предотвращения септических осложнений [63, 97, 83]. Особое значение антитромботическая терапия имеет при ОКС и COVID-19, так как является краеугольным камнем медикаментозного лечения ОКС. Однако активное применение различных комбинаций антитромботических препаратов, включая тройную антитромботическую терапию требует особого внимания к возможному развитию кровотечений, включая жизнеугрожающие диффузные альвеолярные кровотечения, сопряженные с COVID-19 [72].

Следует отметить, что в нашем исследовании 50 (92,6 %) пациентов группы 3 получали трехкомпонентную антитромбоцитарную терапию (АСК + тикагрелор + низкомолекулярный гепарин), а 4 – (7,4 %) «АСК + клопидогрель + низкомолекулярный гепарин». Обширные литературные данные, могут указывать на большой вклад в улучшение прогноза COVID-19 и ИБС при назначении ингибитора P2Y₁₂ или трехкомпонентной терапии с участием клопидогреля, хотя, учитывая малую выборку пациентов, данный вывод нельзя считать однозначным.

Таким образом, выбор адекватной схемы антитромбоцитарной терапии у пациентов с COVID-19 и ОКС остается открытым клиническим вопросом и должен быть основан в каждом случае на тщательной оценке риска ишемии и кровотечения.

Заключение

Проведенное исследование, помимо полученных результатов, породило ряд научных задач в будущем. Во-первых, необходимо проведение анализа госпитального распространения COVID-19 среди уже находящихся в стационаре пациентов, а также оценки влияния инфекции на ход лечения ОКС и ИБС. Во-вторых, высокая частота нарушения коронарной перфузии после выполнения стентирования у пациентов инфицированных COVID-19 требует дальнейшего изучения с целью поиска антикоагулянтов или других препаратов, способных

улучшить кровоток в дистальном русле. Немаловажное значение имеет оценка эффективности использования методов внутрисосудистой визуализации и физиологии коронарного кровотока в данной когорте пациентов. Наконец, для получения более ценных и надежных результатов необходимо проведения масштабных многоцентровых исследований. Несмотря на «затухание» пандемии в настоящий момент и невозможность проведения проспективных исследований, следует продолжить ретроспективный анализ имеющегося архивного материала с целью предупреждения катастрофы дебюта эпидемии COVID-19 в будущем.

ВЫВОДЫ

1. Первичное ЧКВ демонстрирует лучший краткосрочный (до 2-х месяцев) прогноз по сравнению с тромболизисом у пациентов с ОКС с подъемом ST и COVID-19 по выживаемости (95,1 % против 79,5 %, $p = 0,035$) и необходимости повторных реваскуляризаций миокарда (2,4 % против 23 %, $p = 0,005$).
2. ЧКВ у пациентов инфицированных COVID-19 в сравнении с неинфицированными связаны с более низкой эффективностью реваскуляризации миокарда (количество пациентов с TIMI 3 после ЧКВ 51,7 % против 93,5 %, $p = 0,009$).
3. Комбинированная двойная антиагрегантная и антикоагулянтная терапия, назначаемая пациентам с ОКС и COVID-19 не приводит к развитию кровотечений более 2-х баллов по шкале BARC в госпитальные и краткосрочные (до 2-х месяцев) сроки наблюдения.
4. Тактика перевода пациентов с ОКС и COVID-19 из ЧКВ-центра для неинфицированных COVID-19 пациентов в специализированные ЧКВ-центры для инфицированных пациентов сопровождается увеличением временного интервала «первый контакт с медработником – поступление в стационар» по сравнению с неинфицированными пациентами ($252 \pm 93,4$ мин против 141 ± 79 мин., $p < 0,01$), увеличением числа пациентов с клиникой тяжелой острой СН (38,7 % против 17,2 %, $p = 0,059$), а также увеличением госпитальной (34,5 % против 6,5 %, $p = 0,009$ соответственно) и краткосрочной (в течение 2-х месяцев) летальности (21,1 % против 0 %, $p = 0,017$ соответственно).
5. Выполнение ЧКВ пациентам с ОКС и COVID-19 в условиях ЧКВ-центров для неинфицированных COVID-19 пациентов с последующим их переводом в инфекционный стационар обеспечивает сокращение временного интервала «первый контакт с медработником – поступление в стационар» с $252 \pm 93,4$ мин. до 133 ± 65 мин. ($p = 0,024$), снижение госпитальной и краткосрочной (до 2-х месяцев) летальности (34,5 % против 7,4 %, $p = 0,004$ и 21,1 % против 2 %, $p = 0,034$ соответственно), а также снижение частоты манифестации тяжелой острой СН (41,4 % против 3,7 %, $p = 0,009$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе метода реваскуляризации коронарных артерий при ОКС у пациентов, инфицированных COVID-19 целесообразно выполнение первичного ЧКВ с реваскуляризацией инфаркт-зависимого коронарного бассейна.

2. Пациенты, перенесшие тромболизис на догоспитальном этапе по поводу ОКС на фоне COVID-19 нуждаются в наблюдении на всех этапах лечения, учитывая высокую частоту внеплановых ЧКВ в стационаре и повторных реваскуляризаций в краткосрочном периоде (до 2-х месяцев) после перенесенного ОКС и COVID-19.

3. Оптимальной является тактика госпитализации пациентов с ОКС и COVID-19 в неинфекционные ЧКВ-центры с наличием индивидуальных боксов с последующим их переводом в инфекционный стационар.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АСК – Ацетилсалициловая кислота

БСМП – Бригада скорой медицинской помощи

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – Доверительный интервал

ДН – Дыхательная недостаточность

ИБС – Ишемическая болезнь сердца

ИМ – Инфаркт миокарда

КТ – Компьютерная томография

ОКС – Острый коронарный синдром

ОР – Отношение рисков

ОРИТ – Отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – Отношение шансов

ПЦР – Полимеразная цепная реакция

СН – Сердечная недостаточность

ЧКВ – Чрескожное коронарное вмешательство

ЭКГ – Электрокардиография

COVID-19 – COronaVIrus Disease-19 – Новая коронавирусная инфекция

SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2 –

Острый респираторный коронавирус-2

SPO² – Насыщение крови кислородом

TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction – Шкала оценки коронарного кровотока

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гаврилов, П.В. Рентгенологическая семиотика изменений в легких, связанных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) / П.В. Гаврилов, О.В. Лукина, У.А. Смольникова [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2020. – Т. 11. – № 2. – С. 29-36.
2. Даначев А.О. Задняя перикардиотомия как метод предупреждения гемодинамически значимого выпота в перикарде после открытых вмешательств на грудной аорте: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.15. - ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, 2021 - 100 с.
3. Дзейтова А.Х. Динамика митральной регургитации до и после стентирования коронарных артерий при остром коронарном синдроме: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.15. – ФГБУ «НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, 2022 - 114 с.
4. Исмаилбаев А.М. Хирургия корня аорты с использованием аутологичных материалов и клапансохраняющих методик: дис. ... док. мед. наук: 3.1.15. - ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, 2022 - 100 с.
5. Клинический протокол диагностики и лечения инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии. Семейный доктор. – 2015. - № 2. – С. 53 – 60.
6. Распоряжение Министерства здравоохранения Московской области от 29.04.2020 № 50-Р «О маршрутизации пациентов для оказания специализированной, в том числе, высокотехнологичной, медицинской помощи с острым коронарным синдромом в стационарных условиях без подозрения и с подтвержденным заболеванием Covid-19» [Электронный ресурс]. – URL: <https://mosreg.ru/dokumenty/normotvorchestvo/prinyato-centralnymi-ispolnitelnymi-ov/06-05-2020-18-08-38-rasporyazhenie-ministerstva-zdravookhraneniya-mosk> (дата обращения: 02.10.2023).

7. Распоряжение от 5 марта 2021 года N 40-Р «Об организации оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями на территории Московской области» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573852250?marker> (дата обращения: 02.10.2023).
8. Серебренников, И.И. Организационные и клинические аспекты острого коронарного синдрома, сочетающегося с новой коронавирусной инфекцией (SARS-COV-2) / И.И. Серебренников, Ф.Ю. Копылов, Р.Н. Комаров, М.Б. Муканова [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2023. – № 2. – С. 6-11.
9. Серебренников, И.И. Острый коронарный синдром: новые реалии в эпоху пандемии COVID-19 / И.И. Серебренников, Ф.Ю. Копылов, Р.Н. Комаров, М.Б. Муканова [и др.] // Креативная кардиология. – 2022. – Т. 16. – № 2. – С. 163–178.
10. Сеницын, В.Е. Временные согласительные методические рекомендации Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) «Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 2) / В.Е. Сеницын, И.Е. Тюрин, В.В. Митьков // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2020. – Т. 101. – № 2. – С. 72-89.
11. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // Российское кардиологическое общество. – 2020. – Т. 25. – № 11.
12. Староверов, И.И. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST) / И.И. Староверов, Р.М. Шахнович, М.Ю. Гиляров [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 30. – № 1. – С. 4-77.
13. Трофимова Т.Н. Лучевые методы исследования при COVID-19 и вирусных пневмониях / Т. Н. Трофимова, О. В. Лукина, А. А. Сперанская [и др.] // [Электронный ресурс] – URL: https://www.1spbgmu.ru/images/home/covid19/%D0%BE%D0%B1%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%B2%D1%80%D0%B0%D1%87%D0%B5%D0%B9/%D0%A7%D0%B0%D1%81%D1%82%D1%8C_5_%D0%9B%D1%8

3%D1%87%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D1%8F_%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D0%B3%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B0_%D0%B8_COVID-

19_%D0%BD%D0%B0_%D1%81%D0%B0%D0%B9%D1%82_24.04.2020.pdf (дата обращения: 02.10.2023).

14. Хрипун, А.И. Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / А.И. Хрипун, М.Б. Анциферов, А.С. Белевский [и др.] // ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ». – 2020. – 28 с.

15. American College of Cardiology. Troponin and BNP use in COVID-19. [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19> (дата обращения: 02.10.2023).

16. Amsterdam, E.A. ACC/AHA Task Force Members; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / E.A. Amsterdam, N.K. Wenger, R.G. Brindis [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 130. – № 25. – P. 2354-2394.

17. Arentz, M. Characteristics and outcomes of 21critically ill patients with COVID-19 in Washington State / M. Arentz, E. Yim, L. Klaff [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323. – № 16. – P. 1612-1614.

18. Baldi, E. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 outbreak in Italy / E. Baldi, G.M. Sechi, C. Mare [et al.] // N Engl J Med. – 2020. – № 383. – P. 496-498.

19. Bangalore, S. ST-segment elevation in patients with COVID-19 - a case series / S. Bangalore, A. Sharma, A. Slotwiner [et al.] // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 382. – № 25. – P. 2478-2480.

20. Bonow, R. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality / R. Bonow, G. Fonarow, P. O'Gara [et al.] // JAMA Cardiol. – 2020. – № 5. – P. 751-753.
21. Boukhris, M. Cardiovascular implications of the COVID-19 pandemic: a global perspective / M. Boukhris, A. Hillani, F. Moroni [et al.] // Can J Cardiol. – 2020. – № 36. – P. 1068-1080.
22. Cameli, M. COVID-19 and acute coronary syndromes: current data and future implications / M. Cameli, M. Pastore, G. Mandoli [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2021. – № 7. – P. 593496.
23. Campeau, L. Letter: grading of angina pectoris / L. Campeau // Circulation. – 1976. – Vol. 54. – № 3. – P. 522-523.
24. Campeau, L. The Canadian cardiovascular society grading of angina pectoris revisited 30 years later / L. Campeau // Can J Cardiol. – 2002. – Vol. 18. – № 4. – P. 371-379.
25. Cao, B. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19 / B. Cao, Y. Wang, D. Wen [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382. – № 19. – P. 1787-1799.
26. Capel, R. Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization-activated current if: novel electrophysiological insights and therapeutic potential / R. Capel, N. Herring, M. Kalla [et al.] // Heart Rhythm. – 2015. – Vol. 12. – № 10. – P. 2186-2194.
27. Cappuccio, F.P. COVID-19 and cardiovascular risk: susceptibility to infection to SARS-CoV-2, severity and prognosis of COVID-19 and blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. An evidence-based viewpoint / F.P. Cappuccio, A. Siani // Nutr Metab Cardiovasc Dis. – 2020. – Vol. 30. – № 8. – P. 1227-1235.
28. Chieffo, A. EAPCI position statement on invasive management of acute coronary syndromes during the COVID-19 pandemic / A. Chieffo, G. Stefanini, S. Price [et al.] // Eur Heart J. – 2020. – № 41. – P. 1839–1851.
29. Choudry, F.A. High thrombus burden in patients with COVID-19 presenting with ST-segment elevation myocardial infarction / F.A. Choudry, S.M. Hamshere, K.S. Rathod [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol. 76. № 10. – P. 1168-1176.

30. Chu, C. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings / C. Chu, V. Cheng, I. Hung [et al.] // *Thorax*. – 2004. – Vol. 59. – № 3. – P. 252-256.
31. Chung, M. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) / M. Chung, A. Bernheim, X. Mei [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 295. – № 1. – P. 202-207.
32. Clerkin, K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease / K. Clerkin, J. Fried, J. Raikhelkar [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141. – № 20. – P. 1648-1655.
33. Collet, J. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / J. Collet, H. Thiele, E. Barbato [et al.] // *Eur Heart J*. – 2021. – Vol. 42. – № 14. – P. 1289-1367.
34. Cosyns, B. The role of cardiovascular imaging for myocardial injury in hospitalized COVID-19 patients / B. Cosyns, S. Lochy, M.L. Luchian [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2020. – № 21. – P. 709–714.
35. Crea, F. Pathogenesis of acute coronary syndromes / F. Crea, G. Liuzzo // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2013. – № 61. – P. 1–11.
36. Curzen, N. Cardiology services during the COVID-19 pandemic. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.bcis.org.uk/news/cardiology-services-during-the-covid-19-pandemic/> (accessed 14 Apr 2020).
37. Daniels, M.J. Reperfusion of ST-segment-elevation myocardial infarction in the COVID-19 era: business as usual? / M.J. Daniels, M.G. Cohen, A.A. Bavry [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141. – № 24. – P. 1948-1950.
38. De Filippo, O. Reduced rate of hospital admissions for ACS during COVID-19 outbreak in northern Italy / O. De Filippo, F. D'Ascenzo, F. Angelini [et al.] // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 383. – № 1. – P. 88-89.
39. De Rosa, S. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era / S. De Rosa, C. Spaccarotella, C. Basso [et al.] // *Eur Heart J*. – 2020. – Vol. 41. – № 22. – P. 2083-2088.
40. Driggin, E. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic / E. Driggin, M.

Madhavan, B. Bikdeli [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2020. – Vol. 75. – № 18. – P. 2352-2371.

41. Du Bois, D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916 / D. Du Bois, E. Du Bois // Nutrition. – 1989. – Vol. 5. – № 5. – P. 303-311.

42. Duangchaemkarn, K. A pharmacokinetic model of lopinavir in combination with ritonavir in human / K. Duangchaemkarn, B. Reisfeld, M. Lohitnavy // Proceedings of the 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. – 2014. – № 2014. – P. 5699-5702.

43. Eisen, A. Updates on acute coronary syndrome: a review / A. Eisen, R.P. Giugliano, E. Braunwald // JAMA Cardiol. – 2016. – Vol. 1. – № 6. – P. 718-730.

44. Fuster, V. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes / V. Fuster, L. Badimon, J. Badimon N. [et al.] // Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 326. – № 5. – P. 242-250.

45. Garcia, S. Reduction in ST-segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the United States during COVID-19 pandemic / S. Garcia, M. Albaghdadi, P. Meraj [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol. 75. – № 22. – P. 2871-2872.

46. Giacoppo, D. Short dual antiplatelet therapy followed by P2Y12 inhibitor monotherapy vs. prolonged dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with second-generation drug-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / D. Giacoppo, Y. Matsuda, L. Fovino [et al.] // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42. – № 4. – P. 308-319.

47. Guo, T. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / T. Guo, Y. Fan, M. Chen [et al.] // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5. – № 7. – P. 811-818.

48. Hamadeh, A. Characteristics and outcomes in patients presenting with COVID-19 and ST-segment elevation myocardial infarction / A. Hamadeh, A. Aldujeli, K. Briedis [et al.] // Am J Cardiol. – 2020. – № 131. – P. 1-6.

49. Han, Y. CSC Expert consensus on principles of clinical management of patients with severe emergent cardiovascular diseases during the COVID-19 epidemic / Y. Han, H. Zeng, H. Jiang [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141. – № 20. – P. 810-816.
50. Hendren, N. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome / N. Hendren, M. Drazner, B. Bozkurt [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141. – № 23. – P. 1903-1914.
51. Hottz, E.D. Platelet activation and apoptosis modulate monocyte inflammatory responses in dengue / E.D. Hottz, I.M. Medeiros-de-Moraes, A. Vieira-de-Abreu [et al.] // *J Immunol*. – 2014. – Vol. 193. – № 4. – P. 1864-1872.
52. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – № 10223. – P. 497-506.
53. Huet, F. One train may hide another: acute cardiovascular diseases could be neglected because of the COVID-19 pandemic / F. Huet, C. Prieur, G. Schurtz [et al.] // *Arch Cardiovasc Dis*. – 2020. – Vol. 113. – № 5. – P. 303-307.
54. Ibanez, B. ESC scientific document group. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the european society of cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.] // *Eur Heart J*. – 2018. – Vol. 39. – № 2. – P. 119-177.
55. Inciardi, R.M. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / R.M. Inciardi, L. Lupi, G. Zaccone [et al.] // *JAMA Cardiol*. – 2020. – Vol. 5. – № 7. – P. 819-824.
56. Islam, N. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19 / N. Islam, S. Ebrahimzadeh, J-P. Salameh [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2021. – Vol. 3. – № CD013639.
57. Jing, Z. Recommendations from the peking union medical college hospital for the management of acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak / Z. Jing, H. Zhu, X. Yan [et al.] // *Eur Heart J*. – 2020. – Vol. 41. – № 19. – P. 1791-1794.

58. Kang, Y. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19 / Y. Kang, T. Chen, D. Mui [et al.] // *Heart*. – 2020. – Vol. 106. – № 15. – P. 1132-1141.
59. Keeley, E.C. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials / E.C. Keeley, J.A. Boura, C.L. Grines // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – № 9351. – P. 13-20.
60. Kim, U. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-a for middle east respiratory syndrome / U. Kim, E. Won, S. Kee // *Antivir. Ther.* – 2016. – Vol. 21. – № 5. – P. 455-459.
61. Lala, A. Mount sinai COVID-19 informatics center. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection / A. Lala, K.W. Johnson, J.L. Januzzi [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2020. – Vol. 76. – № 5. – P. 533-546.
62. Lancellotti, P. Antibacterial activity of ticagrelor in conventional antiplatelet dosages against antibiotic-resistant gram-positive bacteria / P. Lancellotti, L. Musumeci, N. Jacques [et al.] // *JAMA Cardiol*. – 2019. – Vol. 4. – № 6. – P. 596-599.
63. Lê, V.B. Platelet activation and aggregation promote lung inflammation and influenza virus pathogenesis / V.B. Lê, J.G. Schneider, Y. Boergeling [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2015. – Vol. 191. – № 7. – P. 804-819.
64. Li, B. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China / B. Li, J. Yang, F. Zhao [et al.] // *Clin Res Cardiol*. – 2020. – Vol. 109. – № 5. – P. 531-538.
65. Liang, C. Coronary heart disease and COVID-19: a meta-analysis / C. Liang, W. Zhang, S. Li [et al.] // *Med Clin (Barc)*. – 2021. – Vol. 156. – № 11. – P. 547-554.
66. Libby, P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy / P. Libby // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – № 21. – 2004-2013.
67. Little, P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and COVID-19 / P, Little. // *BMJ*. – 2020. – № 368. – P. 1185.
68. Liu, P. Use of mobile health applications in low-income populations: a prospective study of facilitators and barriers / P. Liu, K. Astudillo, D. Velez [et al.] // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. – 2020. – Vol. 13. – № 9. – P. e007031.

69. Liu, P. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system / P. Liu, A. Blet, D. Smyth [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142. – № 1. – P. 68-78.
70. Mahmud, E. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic / E. Mahmud, H. Dauerman, F. Welt [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2020. – Vol. 96. – № 2. – P. 336–345.
71. Manfredi, A.A. The neutrophil's choice: phagocytose vs make neutrophil extracellular traps / A.A. Manfredi, G.A. Ramirez, P. Rovere-Querini [et al.] // *Front Immunol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 288.
72. Marchetti, M. COVID-19-driven endothelial damage: complement, HIF-1, and ABL2 are potential pathways of damage and targets for cure / M. Marchetti // *Ann Hematol*. – 2020. – Vol. 99. – № 8. – P. 1701-1707.
73. Mauriello, A. Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: a histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction / A. Mauriello, G. Sangiorgi, S. Fratoni [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2005. – Vol. 45. – № 10. – P. 1585-1593.
74. Menter, T. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction / T. Menter, J.D. Haslbauer, R. Nienhold [et al.] // *Histopathology*. – 2020. – Vol. 77. – № 2. – P. 198-209.
75. Metzler, B. Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage / B. Metzler, P. Siostrzonek, R. Binder [et al.] // *Eur Heart J*. – 2020. – Vol. 41. – № 19. – P. 1852-1853.
76. Montone, R. Myocardial and microvascular injury due to coronavirus disease 2019 / R. Montone, G. Iannaccone, M. // *Meucci Eur Cardiol*. – 2020. – Vol. 15. – P. e52.
77. Mountantonakis, S. Out-of-hospital cardiac arrest and acute coronary syndrome hospitalizations during the COVID-19 surge / S. Mountantonakis, M. Saleh, K. Coleman [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2020. – Vol. 76. – № 10. – P. 1271-1273.

78. Musher D.M. Acute infection and myocardial infarction / D.M. Musher, M.S. Abers, V.F. Corrales-Medina // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 380. – № 2. – P. 171-176.
79. Pan, F. Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19) / F. Pan, T. Ye, P. Sun [et al.] // *Radiology.* – 2020. – Vol. 295. – № 3. – P. 715-721.
80. Peterson, D. Increased warfarin requirements in a patient with chronic hepatitis C infection receiving sofosbuvir and ribavirin / D. Peterson, A. Van Ermen // *Am. J. Health Pharm.* – 2017. – Vol. 74. – № 12. – P. 888-892.
81. Puglisi, G. Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir plus ribavirin therapy and inhibition of the anticoagulant effect of warfarin: A case report / G. Puglisi, S. Smith, R. Jankovich [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 42. – № 1 – P. 115-118.
82. Quadri, G. Catheterization laboratory activity before and during COVID-19 spread: a comparative analysis in Piedmont, Italy, by the Italian Society of Interventional Cardiology (GISE) / G. Quadri, A. Rognoni, E. Cerrato [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2020. – Vol. 323. – P. 288-291.
83. Raptis, C.A. Chest CT and coronavirus disease (COVID-19): a critical review of the literature to date / C.A. Raptis, M.M. Hammer, R.G. Short [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 2020. – Vol. 215. – № 4. – P. 839-842.
84. Rashid, M. Outcomes of COVID-19-positive acute coronary syndrome patients: a multisource electronic healthcare records study from England / M. Rashid, J. Wu, A. Timmis [et al.] // *J Intern Med.* – 2021. – Vol. 290. – № 1. – P. 88-100.
85. Remuzzi, A. COVID-19 and Italy: what next? / A. Remuzzi, G. Remuzzi // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – № 10231. – P. 1225-1228.
86. Ritchie, H. Coronavirus pandemic (COVID-19) / H. Ritchie, E. Ortiz-Ospina, D. Beltekian [et al.] // [Электронный ресурс]. – URL: <https://ourworldindata.org/coronavirus> (дата обращения: 02.10.2023).
87. Rodriguez-Leor, O. ST-segment elevation myocardial infarction care during COVID-19: losing sight of the forest for the trees / O. Rodriguez-Leor, B. Cid - Alvarez // *JACC Case Rep.* – 2020. – Vol. 2. – № 10. – P. 1625-1627.

88. Roffi, M. ESC scientific document group. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / M. Roffi, C. Patrono, J. Collet // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – № 3. – P. 267-315.
89. Rose, J.J. Gene expression profiles link respiratory viral infection, platelet response to aspirin, and acute myocardial infarction / J.J. Rose, D. Voora, D.D. Cyr [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – № 7. – P. e0132259.
90. Sala, S. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection / S. Sala, G. Peretto, M. Gramegna [et al.] // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41. – № 19. – P. 1861-1862.
91. Sanders, J. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review / J. Sanders, M. Monogue, T. Jodlowski [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323. – № 18. – P. 1824-1836.
92. Sandoval, Y. Myocardial infarction risk stratification with a single measurement of high-sensitivity troponin I / Y. Sandoval, R. Nowak, C. deFilippi [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – Vol. 74. – № 3. – P. 271-282.
93. Santos, R.C. Time-to-treatment of acute coronary syndrome and unit of first contact in the ERICO study / R.C. Santos, A.C. Goulart, A.L. Kisukuri [et al.] // *Arq Bras Cardiol.* – 2016. – Vol. 107. – № 4. – P. 323-330.
94. Sato, R. A review of sepsis-induced cardiomyopathy / R. Sato, M. Nasu // *J Intensive Care.* – 2015. – № 3. – P. 48.
95. Schiavone, M. Acute coronary syndromes and COVID-19: exploring the uncertainties / M. Schiavone, C. Gobbi, G. Biondi-Zoccai J [et al.] // *Clin Med.* – 2020. – Vol. 9. – № 6. – P. 1683.
96. Scott, I.A. “Time is muscle” in reperusing occluded coronary arteries in acute myocardial infarction / I.A. Scott // *Med J Aust.* – 2010. – Vol. 193. – № 9. – P. 493-495.

97. Sexton, T.R. Ticagrelor reduces thromboinflammatory markers in patients with pneumonia / T.R Sexton, G. Zhang, T.E. Macaulay [et al.] // JACC Basic Transl Sci. – 2018. – Vol. 3. – № 4. – P. 435-449.
98. Shi, S. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China / S. Shi, M. Qin, B. Shen [et al.] // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5. – № 7. – P. 802-810.
99. Simpson, S. Radiological society of north america expert consensus statement on reporting chest CT findings related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - secondary publication / S. Simpson, F.U. Kay, S. Abbara [et al.] // J Thorac Imaging. – 2020. – Vol. 35. – № 4. – P. 219-227.
100. Skulstad, H. COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and healthcare personnel / H. Skulstad, B. Cosyns, B.A. Popescu [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2020. – Vol. 21. – № 6. – P. 592-598.
101. Sary, H. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, american heart association / H. Sary, A. Chandler, R. Dinsmore [et al.] // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – № 5. – P. 1355-1374.
102. Stefanini, G. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and angiographic outcomes / G. Stefanini, M. Montorfano, D. Trabattoni [et al.] // Circulation. – 2020. – Vol. 141. – № 25. – P. 2113-2116.
103. Storey, R.F. Lower mortality following pulmonary adverse events and sepsis with ticagrelor compared to clopidogrel in the PLATO study / R.F. Storey, S.K. James, A. Siegbahn [et al.] // Platelets. – 2014. – Vol. 25. – № 7. – P. 517-525.
104. Tam, C. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on outcome of myocardial infarction in Hong Kong, China / C. Tam, K. Cheung, S. Lam [et al.] // Catheter Cardiovasc Interv. – 2020. – V. 13. – № 4. – P. e006631.

105. Tang, N. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang, H. Bai, X. Chen [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18. – № 5. – P. 1094-1099.
106. Russell, S.D. New York heart association functional class predicts exercise parameters in the current era / S.D. Russell, M.A. Saval, J.L. Robbins [et al.] // *Am Heart J.* – 2009. – Vol. 158. – № 4. – P. 24-30.
107. The European Society for Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 pandemic. [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance> (дата обращения: 02.10.2023).
108. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19. [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19) (дата обращения: 02.10.2023).
109. Thygesen, K. Should myocardial infarction type 2 be regarded as two separate entities? / K. Thygesen, A.S. Jaffe // *Eur Heart J.* – 2019. – Vol. 40. – № 33. – P. 2810-2812.
110. Trabattoni, D. Late STEMI and NSTEMI patients' emergency calling in COVID-19 outbreak / D. Trabattoni, P. Montorsi, L. Merlino // *Can J Cardiol.* – 2020. – Vol. 36. – № 7. – P. 1161.e7-1161. e8.
111. Vaduganathan, M. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with covid-19 / M. Vaduganathan, O. Vardeny, T. Michel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382. – № 17. – P. 1653-1659.
112. Valente, S. Acute coronary syndromes during COVID-19 / S. Valente, F. Anselmi, M. Cameli // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41. – № 22. – P. 2047-2049.
113. Wang, D. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323. – № 11. – P. 1061-1069.

114. Wang, N. Fibrinolysis is a reasonable alternative for STEMI care during the COVID-19 pandemic / N. Wang, M. Zhang, H. Su [et al.] // *J Int Med Res.* –2020. – Vol. 48. – № 10. – P. 030006052096615.
115. Wells, GA. Dual antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: clinical and economic impact of standard versus extended duration / G.A. Wells, J. Elliott, S. Kelly [et al.] // Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542934/> (дата обращения: 02.10.2023).
116. Welt, F. American College of Cardiology's Interventional Council and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from the ACC's interventional council and SCAI / F. Welt, P. Shah, H. Aronow [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 75. – № 18. – P. 2372-2375.
117. Wood, D.A. Precautions and hrocedures for coronary and structural cardiac interventions during the COVID-19 pandemic: guidance from Canadian association of interventional cardiology / D.A. Wood, J. Sathananthan, K. Gin [et al.] // *Can J Cardiol.* – 2020. – Vol. 36. – № 5. – P. 780-783.
118. Yousefzai, R. Misdiagnosis in the COVID-19 era: when zebras are everywhere, don't forget the horses / R. Yousefzai, A. Bhimaraj // *JACC Case Rep.* – 2020. – Vol. 2. – № 10. – P. 1614-1619.
119. Zarbock, A. Platelet-neutrophil-interactions: linking hemostasis and inflammation / A. Zarbock, R.K. Polanowska-Grabowska, K. Ley // *Blood Rev.* – 2007. – Vol. 21. – № 2. – P. 99-111.
120. Zeng, J. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan provincial people's hospital / J. Zeng, J. Huang, L. Pan // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46. – № 6. – P. 1111-1113.
121. Zeng, J.H. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights / J.H. Zeng, Y.X. Liu, J. Yuan // *Infection.* – 2020. – Vol. 48. – № 5. – P. 773-777.

122. Zhang, L. Experiences and lesson strategies for cardiology from the COVID-19 outbreak in Wuhan, China, by 'on the scene' cardiologists / L. Zhang, Y. Fan, Z. Lu // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41. – № 19. – P. 1788-1790.

123. Zheng, Y. COVID-19 and the cardiovascular system / Y. Zheng, Y.T. Ma, J.Y. Zhang // Nat. Rev. Cardiol. – 2020. – Vol. 17. – № 5. – P. 259-260.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение № 1. Нормативные основания госпитализации пациентов с острым коронарным синдромом в период пандемии COVID-19.

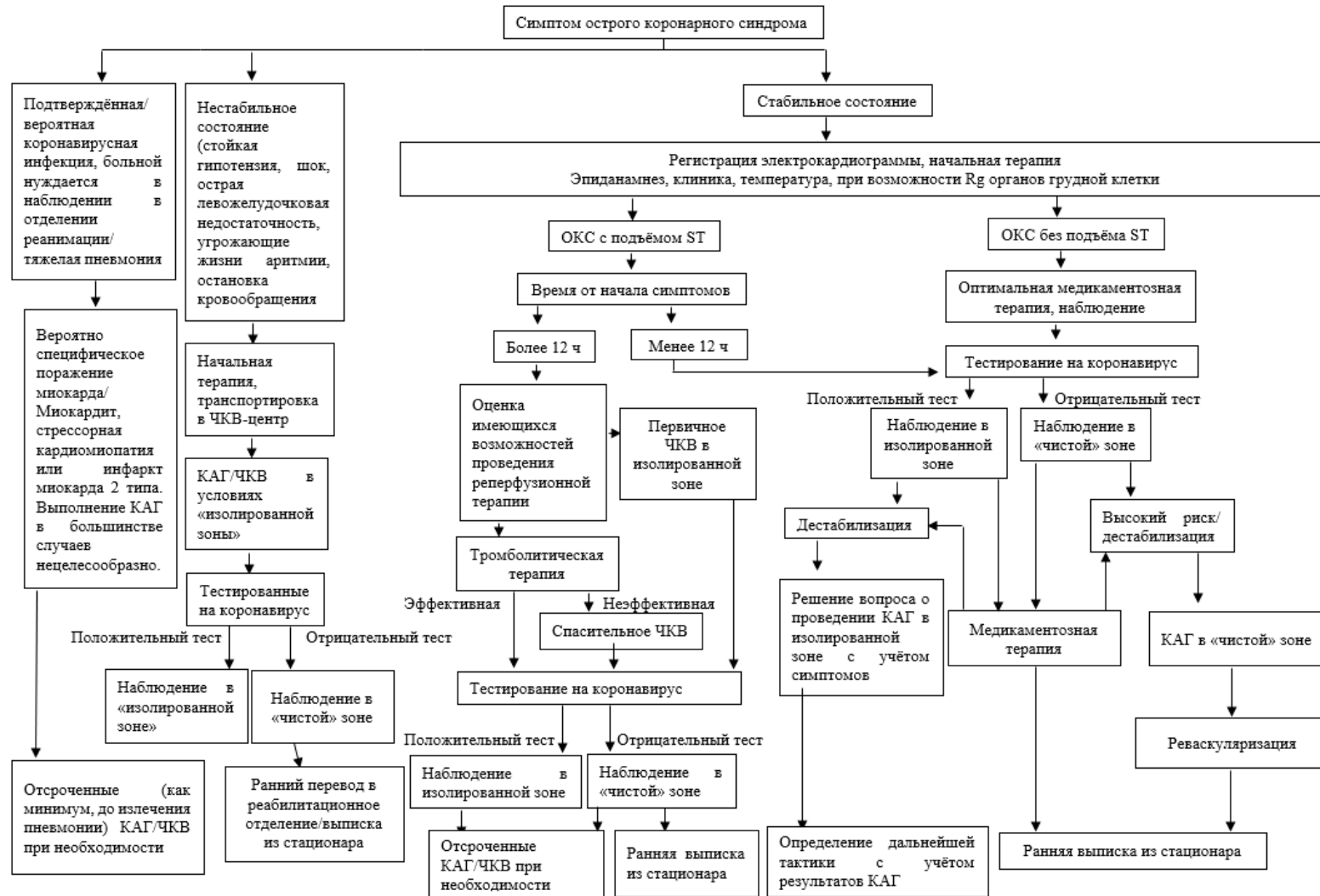
Выписка из распоряжения Министерства здравоохранения Московской области от 29.04.2020 № 50-Р «О маршрутизации пациентов для оказания специализированной, в том числе, высокотехнологичной, медицинской помощи с острым коронарным синдромом в стационарных условиях без подозрения и с подтвержденным заболеванием COVID-19» [6]. С целью совершенствования системы оказания медицинской помощи жителям Московской области с ОКС, другими острыми состояниями и заболеваниями сердечно-сосудистой системы и необходимости обеспечения оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной помощи, пациентам с ОКС в условиях сложившейся неблагоприятной эпидемиологической обстановкой по коронавирусной инфекции на территории Московской области была утверждена следующая маршрутизация:

– пациенты с ОКС и наличием COVID-19 или пациенты с ОКС и подозрением на нее направляются в учреждения:

ГБУЗ МО «Домодедовская центральная городская больница»,

ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская районная больница».

– пациенты с ОКС без признаков COVID-19 или при отсутствии подозрения на нее направляются в учреждения областного или Федерального подчинения Московской области.



Маршрутизация пациентов с острым коронарным синдромом в период пандемии COVID-19 согласно распоряжению Минздрава Московской области № 50-Р от 29.04.2020 [6]

1. Выписка из распоряжения Министерства здравоохранения Московской области от 5 марта 2021 № 40-Р «Об организации оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями на территории Московской области» [7]:

- Признать утратившими силу распоряжение Министерства здравоохранения Московской области от 29.04.2020 № 50-Р «О маршрутизации пациентов для оказания специализированной, в том числе, высокотехнологичной, медицинской помощи с острым коронарным синдромом в стационарных условиях без подозрения и с подтверждённым заболеванием COVID-19».
- При оказании медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями руководствоваться приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 № 918н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями».

Приложение № 2. Лечение COVID-19 и стратегия антикоагулянтной и антиагрегантной терапии в соответствии с клиническим протоколом, опубликованным в 2020 г.

Протоколы антикоагулянтной и антиагрегантной терапии COVID-19 [107]

Препарат	Профилактическая доза	Промежуточная доза	Лечебная доза
Нефракционированный гепарин	–	Подкожно - 7500 ЕД 2 – 3 раза / сут.	В/в инфузия оптимально под контролем анти-Ха активности или теста тромбодинамики (активированное частичное тромбопластиновое время может использоваться, но надо учитывать, что активированное частичное тромбопластиновое время может повышаться при COVID-19, поэтому может быть ненадежным). Начальная доза при венозных тромбоэмболических осложнениях – внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч.
Далтепарин натрия	Подкожно - 5000 анти-Ха МЕ 1 раз / сут.	Подкожно - 5000 анти-Ха МЕ 2 раза / сут.	Подкожно 100 анти-Ха МЕ / кг 2 раза / сут.
Надропарин кальция	Подкожно - 3800 анти-Ха МЕ (0,4 мл) 1 раз/сут. при массе тела ≤ 70 кг, - 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 1 раз / сут. при массе тела > 70 кг.	Подкожно - 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 2 раза / сут.	Подкожно 86 анти-Ха МЕ / кг 2 раза / сут.

Продолжение таблицы – Протоколы антикоагулянтной и антиагрегантной терапии COVID-19 [107]

Препарат	Профилактическая доза	Промежуточная доза	Лечебная доза
Эноксапарин натрия	Подкожно - 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз / сут.	Подкожно - 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 2 раза / сут., - возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг) / кг 2 раза / сут.	Подкожно - 100 анти-Ха МЕ (1 мг) / кг 2 раза / сут., - при клиренсе креатинина 15 – 30 мл / мин. 100 анти-Ха МЕ (1 мг) / кг 1 раз / сут.
Парнапарин натрия	Подкожно - 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) или -0,4 мг (4250 анти-Ха МЕ) 1 раз / сут.	Подкожно - 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) 2 раза / сут.	Подкожно - 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) 2 раза / сут
Фондапаринукс натрия	Подкожно 2,5 мг 1 раз / сут.		Лечение венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений: - 5 мг - 1 раз / сут. при массе тела до 50 кг; - 7,5 мг 1 раз/сут. при массе тела 50 – 100 кг; - 10 мг 1 раз / сут. при массе тела выше 100 кг
Апиксабан	2,5 мг 2 раза / сут.		5 мг 2 раза / сут.
Ривароксабан	10 мг 1 раз / сут.	15 мг 1 раз / сут.	20 мг 1 раз / сут.
Дабигатран	75 мг 2 раза / сут./	110 мг 2 раза / сут.	150 мг 2 раза / сут.
АСК	75–100 мг 1 раз / сут., энтерально		75 – 100 мг 1 раз / сут., энтерально

Приложение № 3. Оценка вероятности вирусной пневмонии при COVID-19 [13, 99], стадии развития вирусного поражения легких при COVID 19 по данным КТ [13], и паттерны компьютерной томографии и количественная оценка изменений (матовое стекло и ретикулярные изменения) [13].

Оценка вероятности вирусной пневмонии при COVID-19 [13].

Вероятность	Распределение изменений	Описание
Высокая	- преимущественно в базальных и периферических отделах обоих легких, - полисегментарно	- сочетание матового стекла с субплевральной локализацией, ретикулярными изменениями, картина «лоскутного одеяла» - субплевральные участки консолидации (более одного), не обязательно билатеральные - воздушные бронхограммы - синдром обратного Гало (признаки организуемой пневмонии)
Средняя	- диффузно, во всех отделах обоих легких - односторонние - преимущественно перибронхиальные, периваскулярные	- участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации (могут быть округлой формы) в нижних отделах обоих легких, с перибронхиальным распространением (бронхоцентрическая форма организуемой пневмонии). - субплевральные участки консолидации - синдром обратного Гало (признаки организуемой пневмонии) - меньшая протяженность «матового стекла» с ретикулярными изменениями
Низкая	- односторонние	- не имеет признаков несомненной или вероятной COVID-19 - имеет КТ-признаки COVID-19, но клинически нет соответствия или возможен альтернативный диагноз
Признаки не характерные для COVID-19 (вероятность другого диагноза > 70 %)	- любое распределение выявленных изменений	долевая пневмония: - инфекции образующие воздухосодержащие полости - дерево в почках или центрилобулярные очаги - лимфоаденопатия - выпот в плевральной полости - доказанный пневмофиброз

Стадии развития вирусного поражения легких при COVID 19 [13].

Стадия	Лучевые признаки
Ранняя стадия (0 – 4 дни)	КТ без признаков патологических изменений легких, или минимальные изменения легочной ткани по типу «матового стекла» с преимущественной периферической локализацией
Прогрессирования (5 – 8-е дни)	Увеличение протяженности участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла, появлением на их фоне ретикулярных изменений по типу «лоскутного одеяла», единичные участки консолидации легочной ткани
Пиковая (9 –13-е дни)	Участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». Сочетание «матового стекла» и ретикулярных изменений с формированием КТ- картины «лоскутного одеяла». Появление участков консолидации легочной ткани, зачастую отражающих присоединение бактериальной инфекции. Формирование картины организующейся пневмонии, неспецифической интерстициальной пневмонии
Разрешения (14-е дни и далее)	Уменьшение протяженности инфильтративных изменений, формирование участков локального пневмофиброза

Паттерны компьютерной томографии и количественная оценка изменений (матовое стекло и ретикулярные изменения) [13].

Стадия / степень	Матовое стекло	Консолидация	Остальные дополнительные признаки	Протяженность изменений
КТ – 0	–	–	–	–
КТ – 1	+	нет, единичные, малого размера	– минимальные ретикулярные изменения	до 25 %
КТ – 2	+	есть единичные	– единичные зоны малого размера ретикулярных изменений, – может быть симптом обратного «Halo»	до 50 %
КТ – 3	+	есть, возможно массивные	– зоны ретикулярных изменений, – может быть симптом обратного «Halo», – может быть симптом «воздушной бронхографии», – может быть минимальный гидроторакс, не связанный с пневмонией	50 – 75 %
КТ – 4	+	есть, преобладают массивные	– зоны ретикулярных изменений, – симптом обратного «Halo», – симптом «воздушной бронхографии», – гидроторакс, преимущественно слева	> 75 %